Associazione Italiana di Oncologia Medica

Linee guida

TUMORI DEL RENE

Edizione 2018

Coordinatore	Giacomo Cartenì	Oncologia Medica - A.O.R.N.Cardarelli – Napoli	
Segretario	Maria Giuseppa Vitale	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena	
Estensori	Sergio Bracarda	AIOM	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera S.Maria, Terni
	Laura Cosmai		Nefrologia e Dialisi - Istituti Ospedalieri – Cremona
	Emanuele Crocetti		Registro Tumori della Romagna, IRCCS Meldola- Forlì
	Giuseppe Di Lorenzo		Dipartimento di Oncologia, Ematologia, Anatomia Patologica Diagnostica per Immagini, Medicina Legale- Università Federico II – Napoli
	Alberto Lapini	SIURO	Urologia e Chirurgia Andrologica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze
	Alberto Mandressi	AURO	Urologia - Humanitas Mater Domini - Castellanza (VA)
	Giuseppe Martorana	SIU	Clinica Urologica - Azienda Ospedaliero Università di Bologna – Bologna
	Cristina Masini	AIOM	Oncologia Medica - Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS - Reggio Emilia
	Rodolfo Montironi		Anatomia patologica - Azienda Ospedaliero-Universitaria - Torrette di Ancona – Ancona
	Cinzia Ortega	AIOM	S.O.C. Oncologia ASLCN2 – Alba e BRA
	Rodolfo Passalacqua	AIOM	Oncologia Medica - Azienda Istituti Ospitalieri – Cremona
	Camillo Porta	AIOM	Oncologia Medica - Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia & U.O. di Oncologia Traslazionale, IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri – Pavia
	Giuseppe Procopio	AIOM	Oncologia Medica 2 - Fondazione Istituto Nazionale Tumori – Milano
	Luigia Romano		Radiologia Generale e di Pronto Soccorso - Azienda Ospedaliera A. O.R.N.Cardarelli – Napoli
Revisori	Giario Conti	SIURO, AURO	Urologia - Azienda Ospedaliero S. Anna – Como
	Michele Guida		Ospedale Oncologico Giovanni Paolo II IRCCS – Bari
	Guido Martignoni	SIAPEC	Diagnostica e Sanità pubblica, Anatomia Patologica, Università di Verona
	Franco Nolè		Oncologia Medica Urogenitale e Cervico Facciale- Istituto Oncologico Europeo – Milano
	Sandro Pignata	AIOM	Oncologia Medica Uro-ginecologica - Fondazione Pascale Istituto Nazionale Tumori – Napoli

Indice

1. Epidemiologia e fattori patogenetici 7
1.1 I numeri 7
1.2 Fattori di rischio 7
2. Diagnosi e stadiazione 9
2.1 Diagnostica per immagini 10
2.2 Anatomia Patologica 11
3. Fattori prognostici e predittivi 14
4. Trattamento della malattia localizzata 19
4.1 Trattamento chirurgico della malattia localizzata 19
4.2 Trattamento medico della malattia localizzata 23
4.3 Follow-up dopo chirurgia radicale 27
5. Trattamento della malattia avanzata e metastatica 32
5.1 Malattia localmente avanzata 32
5.2 Trattamento chirurgico della malattia avanzata 32
5.3 Trattamento medico della malattia avanzata 34
6. Gestione del paziente fragile 58
6.1 Trattamento del paziente con insufficienza renale 58
6.2 Trattamento del paziente anziano 63
7. Gestione delle tossicità associate ai farmaci biologici ed immunoterapici 67
8. Figure 76
9. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE 84
10. Cure palliative 96

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione
Nel caso in cui la qualità delle evidenze è stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde,** mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico alla fine di ogni linea guida).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	**Positiva debole**

(1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	*Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT*
1 ++	*Rischio di bias molto basso.*
1 +	*Rischio di bias basso.*
1 -	*Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.*
2	*Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.*
2 ++	*Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.*
2 +	*Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.*
2 -	*Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.*
3	*Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.*
4	*Expert opinion.*

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C ,D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.
Ogni lettera indicava la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target *oppure*
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE come metodo per la sola valutazione della qualità delle evidenze suddivisa in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA*.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfoadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	**Positiva forte**

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx **dovrebbe** essere preso inconsiderazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx **può** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy"	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Negativa Debole	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx **non dovrebbe** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy"	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx **non deve** essere preso inconsiderazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) **LA RACCOMANDAZIONE CLINICA**
Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √**.**

La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it
SIGN= Scottish Intercollagiate Guidelines Network
GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE.

1. Epidemiologia e fattori patogenetici

1.1 I numeri

In Italia il tumore del rene e delle vie urinarie si colloca al nono posto in termini di frequenza, con circa 13.400 nuovi casi attesi nel 2018, dei quali circa 8.900 tra gli uomini (4% di tutti i tumori incidenti, esclusi gli epiteliomi cutanei) e 4.500 tra le donne (2%). Nella maggioranza (85% del totale) si tratta di tumori a carico del parenchima renale (circa 11.500 nuovi casi), mentre la stima relativa ai tumori delle vie urinarie indica circa 2000 nuovi casi [1]. L'incidenza aumenta con l'età, con un picco nell'ottava decade della vita quando la frequenza della malattia è di circa 1 nuovo caso ogni 1.000 uomini all'anno e meno della metà per le donne. In termini di peso percentuale il tumore del rene rappresenta il 5% di tutti i tumori diagnosticati tra gli uomini tra 0 e 49 anni, il 5% nella fascia 50-69 anni e il 4% nei soggetti di età maggiore di 70 anni, per le donne le percentuali sono rispettivamente l'1%, il 2% ed il 3%. L'incidenza è sensibilmente più elevata nel sesso maschile, questo è evidente anche considerando che è necessario seguire, nel corso della loro vita, 38 uomini perché uno di questi abbia la probabilità teorica di avere questa diagnosi, mentre per le donne, proprio considerata la minor frequenza, la numerosità del gruppo da seguire sale a 90 soggetti. Nel nostro Paese l'incidenza è più elevata e simile nelle regioni del nord e del centro Italia e più bassa nelle regioni del Sud [1]. L'incidenza tra gli uomini mostra un lieve incremento per le forme del parenchima e una riduzione per quelle della pelvi e vie urinarie mentre l'andamento è stabile per le donne [1].
Secondo i più recenti dati dell'Istat, nel 2015, si sono verificati in Italia 3.461 decessi per tumore del rene: 2.237 fra gli uomini e 1.224 fra le donne, corrispondenti al 3% e al 2% del totale dei decessi per tumore. La mortalità presenta una sostanziale stabilità nel tempo e un modesto gradiente Nord-Sud, con valori più elevati nel settentrione, sia tra gli uomini che tra le donne.
La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è, in Italia, del 71% per i tumori del rene e del 60% per quelli delle vie urinarie (considerando oltre alla pelvi anche uretere e vie urinarie non specificate). Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dall' 87% nella classe di età 15-44 anni al 56% nelle persone più anziane (>75 anni). La probabilità condizionata di sopravvivere altri 5 anni, essendo già trascorso un anno dalla diagnosi, è pari all'84% negli uomini e all'85% nelle donne, mentre dopo 5 anni la probabilità sale rispettivamente al 92% e al 89% [2]. Mediamente nel sud Italia la sopravvivenza a 5 anni è di qualche punto percentuale più bassa rispetto al centro-nord, sia nei maschi (66%) che nelle femmine (69%).
La prognosi per il tumore del rene è, in Italia, tra le più elevate dei paesi europei [3]. E' stimato che in Italia nel 2018 vi siano oltre 126.000 con una pregressa anamnesi di tumore del rene e delle vie urinarie (circa 82.000 tra gli uomini e 44.000 tra le donne). Questi dati pongono i tumori del rene al quarto posto per frequenza fra tutti i pazienti con anamnesi oncologica e al decimo per le pazienti [1]. La maggioranza dei casi prevalenti è stato diagnosticato da oltre 5 anni. La quota maggiore di casi prevalenti si osserva, sia tra gli uomini che tra le donne, al crescere dell'età e come per l'incidenza è maggiore al nord e al centro e nettamente inferiore nel Meridione.
Considerando l'effetto combinato degli andamenti dell'incidenza e della sopravvivenza, il numero di italiani che, nella popolazione, hanno un'anamnesi positiva per tumore del rene tende ad aumentare nel tempo, incrementando quindi la domanda di follow-up clinico; rispetto alla stima prodotta per il 2010, nel 2017 l'incremento del numero dei casi è stato del 31% [1]. Per il 2020 sono stimati 144.000 casi prevalenti, con un incremento rispetto al 2010 del 47% [4].

1.2 Fattori di rischio

Il principale fattore di rischio è rappresentato dal fumo di tabacco, che è classificato dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) come cancerogeno per il quale si dispone di sufficiente

evidenze nell'uomo [5], sia per i tumori del parenchima renale che per quelli della pelvi e delle vie urinarie [6]. I fumatori hanno un rischio del 50% più elevato di sviluppare un tumore del parenchima renale rispetto a coloro che non hanno mai fumato [7]. Per i tumori della pelvi la relazione è ancora più forte: i fumatori hanno un rischio tre volte più elevato e proporzionale alla dose e alla durata dell'esposizione [8]. Interrompere l'abitudine al fumo riduce il rischio, anche se dopo un periodo di cessazione relativamente lungo (>10 anni) [9].
L'obesità è un altro fattore di rischio noto per il tumore del rene in entrambi i sessi. E' stato stimato che ci sia un incremento pari al 24% negli uomini e al 34% nelle donne per ogni aumento di 5 punti dell'indice di massa corporea (BMI) [10]. Il sovrappeso spiega anche una quota importante dell'eccesso di rischio osservato nei pazienti diabetici [11]; tra questi il rischio di tumore del rene è più elevato in chi usa insulina, ma non è aumentato in chi usa la metformina [12, 13].
All'aumento della pressione arteriosa è associato l'aumento del rischio di morire per tumore renale [14]. Anche il rischio di sviluppare un tumore del rene aumenta con la gravità dell'ipertensione arteriosa; non c'è incremento di rischio nei casi sotto controllo farmacologico [15, 16, 17]. L'aumentato rischio di neoplasie renali nei pazienti che utilizzano diuretici e farmaci ipotensivanti è correlato ai livelli pressori piuttosto che all'impiego di questi specifici farmaci.
La malattia cistica renale, che è una condizione relativamente comune nei soggetti dializzati, è associata a un incremento del rischio di tumori renali.
L'esposizione occupazionale a cancerogeni chimici costituisce un ulteriore fattore di rischio per i tumori del parenchima renale, in particolare l'esposizione al tricloroetilene che è un carcinogeno del Gruppo 1 secondo la IARC [5]. Sono associati al tumore del rene, ma con limitata evidenza negli umani, il cadmio e i processi tipografici. E' importante la relazione con l'arsenico e i composti inorganici dell'arsenico, per il fatto che questi possono ritrovarsi come inquinanti anche nell'acqua potabile [5]. Deboli evidenze legano i tumori del rene all'esposizione ad amianto [18].
Le radiazioni ionizzanti (gamma e X) sono classificate dalla IARC come carcinogeni certi per il parenchima renale. L'irraggiamento del rene può essere conseguenza anche del trattamento di altri tumori come quello del testicolo [19] o della cervice [20].
Secondo la IARC tra i cancerogeni certi per la pelvi renale e l'uretere, deve essere considerato l'acido aristoloquico, un composto presente nella pianta Aristolochia utilizzata in alcuni rimedi tradizionali cinesi [5]. L'uso regolare e protratto (>10 anni) di antinfiammatori non steroidei diversi dall'aspirina è stato associato ad un incremento del rischio del tumore a cellule renali [21].
Una piccola quota di tumori si manifesta anche in alcune sindromi genetiche: in particolare nei pazienti con sindrome di Von Hippel Lindau [22]. Forme ereditarie sono anche il carcinoma renale ereditario papillare [23], quello che può comparire nella leiomiomatosi ereditaria [24] e nella sindrome di Birt-Hogg-Dubé [25]. Oltre a queste forme ereditarie infrequenti, ci sono forme definite familiari, che indicano per i parenti di primo grado di pazienti con tumore del rene un rischio raddoppiato di sviluppare la stessa neoplasia [26].

Bibliografia

1. AIOM-Airtum I numeri del cancro in Italia 2018. In preparazione
2. Airtum working group. Rapporto 2017, La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. Epidemiol Prev. 2017; 41(2), supplemento 1.
3. Marcos-Gragera R, Mallone S, Kiemeney LA et al. Urinary tract cancer survival in Europe 1999–2007: Results of the population-based study EUROCARE-5. European Journal of Cancer (2015) 51, 2217– 2230
4. Guzzinati S, et al. Characteristics of people living in Italy after a cancer diagnosis in 2010 and projections to 2020. BMC Cancer (2018) 18:169
5. IARC (International Agencyfor Research on Cancer) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.*http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/*
6. Strafe K, Baan R, et al. on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish The Lancet Oncology, Volume 10, Issue 11, Pages 1033 - 1034, November 2009.

7. Gandini S, Botteri E, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. IJC 2008; 122:155-64.
8. McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. Cancer Res. 1992 Jan 15;52(2):254-7.
9. Hunt JD, van der Hel OD, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. Int JCancer Volume 114, Issue 1, pages 101–108, 10 March 2005.
10. Wang F, Xu Y. Body mass index and risk of renal cell cancer: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. International Journal of Cancer 2014; 135(7):1673-86.
11. Bao C, Yang X, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013 Jul-Aug;27(4):357-64.
12. Karlstad O, Linde JS, et al. Use of Insulin and Insulin Analogs and Risk of Cancer- Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Curr Drug Saf. 2013 Nov 7.
13. Franciosi M, Lucisano G, et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. PLoS One. 2013 Aug 2;8(8):e71583.
14. Sanfilippo KM, McTigue KM, Fidler CJ, et al. Hypertension and obesity and the risk of kidney cancer in 2 large cohorts of US men and women. Hypertension 2014; 63(5):934-41.
15. Chow WH, Gridley G, et al. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. NEJM 2000; 343:1305-11.
16. Weikert S, Boeing H, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Am J Epidemiol 2008;167:438-46.
17. Fryzek JP, Poulsen AH, et al. A cohort study of antihypertensive treatments and risk of ll cancer. BJC 2005;92:1302-6.
18. Smith AH, Shearn VI, Wood R Asbestos and kidney cancer: the evidence supports a causal association. Am J Ind Med. 1989;16(2):159-66.
19. Richiardi L, Scelo G, et al. Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: A pooled analysis between 13 cancer registries. IJC 2007;120:623-31.
20. Travis LB, Fossa SD, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. JNCI 2005;97:1354-65.
21. Cho E, Curhan G, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. Arch Intern Med 2011;171:1487-93.
22. Varshney N, Kebede AA, et al.A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. J Kidney Cancer VHL. 2017 Aug 2;4(3):20-29.
23. Schmidt L, Duh FM, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. Nat Genet 1997;16:68-73.
24. Chen YB, Brannon AR, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer: recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry. Am J Surg Pathol. 2014 May;38(5):627-37.
25. Johannesma PC, van Moorselaar RJ, et al. Bilateral renal tumour as indicator for birt-hogg-dubé syndrome. Case Rep Med. 2014;2014:618675.
26. Karami S, Schwartz K, et al. Familyhistory of cancer and renalcell cancer risk in Caucasians and African Americans. Br J Cancer. 2010 May 25;102(11):1676-80.

2. Diagnosi e stadiazione

Il carcinoma renale si presenta alla diagnosi come confinato al rene nel 55% dei casi, localmente avanzato nel 19% dei casi oppure con metastasi sincrone nel 25-30% dei casi. Il 30% circa dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale per una neoplasia confinata all'organo, svilupperà comunque metastasi metacrone nel corso della vita [1]. Le dimensioni della neoplasia primitiva non correlano con il rischio di metastatizzazione extra-renale [2]. Siti frequenti di metastatizzazione sono il parenchima polmonare (nel 50-60% dei casi), le ossa (30-40%) ed il fegato (30-40%) [1].
Il 60% circa delle neoplasie renali sono diagnosticate casualmente**,** come diretta conseguenza dell'impiego, sempre più estensivo, della diagnostica per immagini in pazienti non sospetti in senso oncologico.
Per tale motivo**,** la classica triade composta da ematuria, dolore lombare e presenza di una massa palpabile a tale livello, appare assai meno frequente che nel recente passato.

Il carcinoma renale può essere associato a tutta una serie di sindromi paraneoplastiche usualmente aspecifiche: ipertensione, poliglobulia, sindrome anoressia/cachessia, sindrome di Stauffer, ecc [3]. Quest'ultima è caratterizzata da alterazioni epatiche in assenza di metastasi a carico del fegato, febbre, dolore addominale, epatosplenomegalia e perdita di peso, ma soprattutto alterazioni laboratoristiche quali aumento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, della γGT, dell'attività protrombinica, delle gammaglobuline e della bilirubina. In alcuni casi, le alterazioni ematochimiche si risolvono spontaneamente dopo la nefrectomia.
Ad oggi, non esistono *markers* tumorali di una qualsivoglia utilità per il carcinoma renale. Tuttavia, vale la pena ricordare che, in caso di carcinoma renale avanzato, possono essere riscontrate delle alterazioni ematochimiche, di origine paraneoplastica, relativamente frequenti ma drammaticamente aspecifiche: l'anemia o, al contrario, l'eritrocitosi, l'ipercalcemia, l'ipoalbuminemia, la trombocitosi, piuttosto che l'elevazione di indici di fase acuta quali VES e PCR.
La diagnosi di carcinoma renale è principalmente basata su metodiche di *imaging.*

2.1 Diagnostica per immagini

L'esame strumentale attraverso il quale viene più frequentemente diagnosticata una neoplasia renale in assenza di segni/sintomi specifici**,** è l'ecografia. In presenza di una formazione renale di tipo cistico con setti interni o di una formazione nodulare ipoecogena, l'ecografia di base deve essere integrata con il mezzo di contrasto ecografico che consente di differenziare le formazioni vascolarizzate, suggestive di una neoplasia renale, da quelle non vascolarizzate come le cisti semplici o quelle a contenuto ecogeno di tipo proteinaceo o ematico. Ovviamente, le lesioni ecograficamente sospette in senso oncologico possono essere anche caratterizzate mediante il ricorso alla tomografia computerizzata (TC) o alla risonanza magnetica nucleare (RMN).
La tomografia computerizzata ha dimostrato di possedere, anche nei tumori di piccole dimensioni, la sensibilità più elevata, con valori compresi tra 94% e 100%. Questa indagine consente di valutare l'apporto vascolare arterioso della neoplasia, la trombosi neoplastica della vena renale omolaterale e della vena cava inferiore, l'infiltrazione del seno adiposo renale e della via escretrice calico-pielica. Oltre a rappresentare la miglior indagine disponibile per il *planning* preoperatorio, l'impiego della tomografia computerizzata è cruciale nella stadiazione poiché consente anche la valutazione delle strutture adiacenti (muscolo psoas e quadrato dei lombi, parete addominale laterale e posteriore, fegato, surreni, milza, pancreas ed intestino), dei linfonodi peri-aortici e peri-cavali e di eventuali localizzazioni secondarie a distanza (anche dell'ordine di mm e non evidenziabili con la RMN specie a carico del distretto polmonare) [4, 5].
La RMN si pone come valida alternativa alla suddetta tecnica nei pazienti con allergia al mezzo di contrasto e nello stato di gravidanza, come anche per la caratterizzazione delle lesioni complesse [5]. In particolar modo, la risonanza magnetica è utile nel caratterizzare le lesioni a contenuto emorragico non recente (non definibile con la TC) e nel definire la resecabilità di una neoplasia del polo renale superiore adiacente a fegato o milza [5].
La scintigrafia ossea dovrebbe essere eseguita in caso di segni o sintomi suggestivi di metastatizzazione ossea, ma non dovrebbe essere considerata un esame di *routine*. Similarmente, la TC dell'encefalo dovrebbe essere riservata solo a pazienti con sintomatologia neurologica suggestiva [6].
Per quanto riguarda la PET con fluoro-desossi-glucosio (^{18}FDG-PET), la scarsa avidità del carcinoma renale a cellule chiare per il glucosio, attribuisce alla metodica un rischio elevato di falsi negativi [7]**.** Ad oggi, il suo utilizzo nel carcinoma renale non è giustificato.
L'esecuzione di una biopsia renale eco-guidata o TC-guidata è oggi considerata una procedura diagnostica di *routine* nella caratterizzazione delle masse renali di dubbia natura o non suscettibili di approccio chirurgico; il timore di un aumentato rischio di complicazioni emorragiche o di colonizzazione neoplastica lungo il tratto bioptico appartengono oramai al passato [8].

2.2 Anatomia Patologica

Le caratteristiche istologiche del carcinoma renale a cui può essere attribuito un valore prognostico sono: l'istotipo delle forme comuni di carcinoma renale (carcinoma renale a cellule chiare: 70-80% dei casi; carcinoma renale papillare: 10-15%; carcinoma cromofobo: 5%), il grado nucleolare secondo WHO/ISUP, la presenza di una componente sarcomatoide e/o rabdoide, la presenza di necrosi tumorale e l'invasione del seno renale [9, 10, 11].
Il termine corrente per il carcinoma renale a cellule chiare multiloculare cistico è "neoplasia renale multiloculare cistica a basso potenziale di malignità". Il nuovo termine, adottato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità, è connesso al fatto che questo tipo di neoplasia ha una prognosi favorevole. Negli ultimi due anni la classificazione dei tumore renali si è arricchita in seguito alla identificazione di forme emergenti, di nuove entità e ulteriore definizione delle forme già note [9, 12].
Studi basati sull'analisi univariata della sopravvivenza hanno confermato come l'istotipo mantenga una validità prognostica, descrivendo il carcinoma a cellule chiare come l'istotipo maggiormente aggressivo, seguito dal carcinoma papillare e dal carcinoma cromofobo. D'altra parte, nelle analisi multivariate, la significatività prognostica dell'istotipo viene persa, suggerendo che lo stadio ed il grado della neoplasia abbiano un maggiore impatto sulla prognosi rispetto all'istotipo [13].
Il grado secondo WHO/ISUP rimane il fattore prognostico accreditato di maggior rilevanza per il carcinoma renale a cellule chiare e per il carcinoma papillare [10, 14, 15]. Il sistema di grading non ha un ruolo prognostico nel carcinoma renale cromofobo così come per le nuove entità diagnostiche come il carcinoma renale tubulocistico, carcinoma renale associato alla malattia cistica acquisita, il carcinoma renale papillare a cellule chiare, carcinoma renale con traslocazione (Famiglia MIT) e carcinoma renale associato alla leiomiomatosi ereditaria. Non va applicato alle cosiddette entità tumorali definite emergenti, come carcinoma renale follicolare simil tiroide, carcinoma renale associato alla deficienza di succinicodeidrogenasi B e carcinoma renale associato alla traslocazione di ALK [9, 10] (*Tabella 1)*.

Classificazione Istologica ISUP/WHO 2016 dei tumori a cellule renali
Neoplasie maligne
Carcinoma renale a cellule chiare
Neoplasia renale multiloculare cistica a basso potenziale di malignità
Carcinoma renale papillare
Leiomiomatosi e carcinoma renale familiare (HLRCC)
Carcinoma cromofobo Tumore ibrido oncocitico-cromofobo
Carcinoma dei dotti collettori
Carcinoma renale midollare
Carcinoma renale con traslocazioni della famiglia MiT Carcinoma renale Xp11 traslocato Carcinoma renale t(6;11)
Carcinoma renale associato al deficit della succinicodeidrogenasi B
Carcinoma a cellule fusate e tubulare mucinoso
Carcinoma renale tubulo cistico
Carcinoma associato a malattia cistica acquisita
Carcinoma a cellule chiare (tubulo) papillare
Carcinoma renale non classificabile
Neoplasie benigne
Adenoma papillare
Oncocitoma

Classificazione Istologica ISUP/WHO 2016 dei tumori a cellule renali
Neoplasie renali entità emergenti/provvisorie
Carcinoma renale oncocitico insorto dopo neuroblastoma
Carcinoma renale follicolare "tiroide-like"
Carcinoma associato alla traslocazione di *ALK*
Carcinoma renale con stroma leiomiomatoso

Tabella 1 – Classificazione istologica ISUP/WHO 2016 dei tumori a cellule renali [12].

Dal 2018 è in uso la ottava edizione del sistema di stadiazione TNM /AJCC (*Tabella 2*) [16].

Stadiazione TNM	
T: Tumore primario	
Tx	Tumore primario non valutabile
T0	Nessuna evidenza di tumore primario
T1	Tumore di diametro maggiore ≤ 7 cm, confinato al rene **T1a** Tumore di diametro maggiore ≤4cm **T1b** Tumore di diametro maggiore >4cm ma ≤ 7cm
T2	Tumore di diametro maggiore > 7 cm, confinato al rene **T2a** Tumore di diametro maggiore >7cm ma ≤10 cm **T2b** Tumore di diametro maggiore > 10 cm
T3	Tumore che infiltra le vene principali oppure i tessuti perirenali, ma non attraversa la fascia del Gerota e non invade la ghiandola surrenalica ipsilaterale **T3a** Tumore che si estende macroscopicamente nella vena renale o interessa i suoi rami o invade il tessuto adiposo perirenale e/o del seno renale **T3b** Tumore che si estende macroscopicamente nella vena cava al di sotto del diaframma **T3c** Tumore che si estende macroscopicamente nella vena cava al di sopra del diaframma o invade la parete della vena cava
T4	Tumore che si estende oltre la fascia del Gerota (inclusa l'estensione nella ghiandola surrenale ipsilaterale)
N: Linfonodi regionali	
Nx	I linfonodi regionali non possono essere individuati
N0	Nessuna metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in un singolo linfonodo regionale
N2	Metastasi in più di un linfonodo regionale
M: Metastasi a distanza	
Mx	Le metastasi a distanza non possono essere valutate
M0	Nessuna evidenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza

Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T3 T1, T2, T3	N0 N1	M0 M0
Stadio IV	T4 Ogni T Ogni T	Ogni N N2 Ogni N	M0 M0 M1

Tabella 2 – Classificazione TNM/AJCC del carcinoma renale (ottava edizione - revisione del 2018).

Alcuni ricercatori della Mayo Clinic di Rochester hanno valutato l'abilità predittiva della versione del 2010 del sistema di stadiazione TNM/AJCC rispetto alla versione del 2002 utilizzando il registro delle nefrectomie del loro istituto e riesaminando retrospettivamente le cartelle cliniche di 3996 pazienti con carcinoma renale unilaterale o bilaterale sincrono trattati con nefrectomia radicale o conservativa. La stima della percentuale di sopravvivenza cancro-specifica a 10 anni è stata del 96%, 80%, 66%, 55%, 36%, 26%, 25% e 12% per i pazienti stadiati rispettivamente come pT1a, pT1b, pT2a, pT2b, pT3a, pT3b, pT3c e pT4 secondo la recente classificazione [17]. Gli autori dello studio asseriscono che la nuova classificazione ha apportato un miglioramento, seppur modesto, dell'abilità predittiva cancro-specifica rispetto alla precedente classificazione del 2002 suddividendo le lesioni pT2 in pT2a e pT2b, riclassificando il coinvolgimento surrenalico omolaterale come pT4 e il coinvolgimento della vena renale come pT3a [17].

Bibliografia

1. Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging and presentation of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 2008; 35 (4):581-92.
2. Klatte T, Patard JJ, et al. Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of smal renal cell carcinomas. J Urol 2008;179:1719-26.
3. de Oliveira Filgueira PH, et al. Paraneoplastic syndromes and the kidney. Saudi J Kidney Dis Transpl 2010;21:222-31.
4. Pozzi-Mucelli R, Rimondini A, Morra A. Radiologic evaluation in planning surgery of renal tumors. Abdom Imaging 2004; 29(3): 312-9.
5. Reznek RH. CT/MRI in staging renal cell carcinoma. Cancer Imaging 2004; 4 Spec No A:S25-32.
6. Doehn C, Kausch I. Diagnosis of renal cancer. IN Schwab M (Ed.) Encyclopedia of renal cancer. Springer-Verlag (Berlin, Germany) 2009;100-4.
7. Kang DE, White RLJ, et al. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. J Urol 2004;171:1806-9.
8. Volpe A, Terrone C, Scarpa RM. The current role of percutaneous needle biopsies of renal tumours.Arch Ital Urol Androl 2009;81:107-12.
9. Srigley JR, Delahunt B, et al; ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013 Oct;37(10):1469-89.
10. Delahunt B, Cheville JC, et al; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. Am J Surg Pathol. 2013 Oct;37(10):1490-504.
11. Trpkov K, Grignon DJ, et al; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. Handling and staging of renal cell carcinoma: the International Society of Urological Pathology Consensus (ISUP) conference recommendations. Am J Surg Pathol. 2013 Oct;37(10):1505-17.
12. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (eds). WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Tumours of the kidney. 4th edn. IARC, Lyon 2016: pp.12-43.13.
13. Patard JJ, Leray E, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. Clin Oncol. 2005;23:2763-71.

14. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6:655-63.
15. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. Cancer. 2007;109:868-74.
16. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. Eur Urol. 2018 Apr;73(4):560-569
17. Kim SP, Alt AL, et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. J Urol 2011 Jun;185(6):2035-9

3. Fattori prognostici e predittivi

La prognosi dei pazienti affetti da carcinoma renale è influenzata dalle caratteristiche anatomiche, istologiche, cliniche e molecolari della neoplasia. L'utilizzo dei fattori prognostici anatomo-istologici è maggiormente supportato da più alti livelli di evidenza rispetto ai fattori clinici e molecolari.

Caratteristiche anatomiche

Le caratteristiche anatomiche sono nella pratica clinica descritte attaverso il sistema di classificazione TNM. I sistemi di classificazione anatomici come il PADUA (*Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical classification system*), il R.E.N.A.L. (*Radium, Exophytic/endophytic properties, Nearness of the tumor to the collecting system or sinus, Anterior/posterior, Location relative to the polar line*) ed il C-index sono stati proposti per standardizzare la descrizione dei tumori renali [1, 2, 3].
Questi sistemi di classificazione prendono in considerazione caratteristiche come le dimensioni, la crescita endo/esofitica, i rapporti con l'ilo renale ed i dotti collettori e la posizione anteriore o posteriore del tumore.
L'utilizzo di tali sistemi di classificazione è utile per valutare la potenziale morbidità della chirurgia e delle tecniche di ablazione. Inoltre nel caso della neoplasia metastatica (mRCC) la prognosi è ulteriormente influenzata dal numero e sede dei siti metastatici [4].

Caratteristiche istologiche

Le principali caratteristiche istologiche del carcinoma renale a cui può essere attribuito un valore prognostico sono: l'istotipo (cellule chiare: 70-80% dei casi; papillare: 10-15%; cromofobo: 5%), il grading, la presenza di una componente sarcomatoide, l'invasione microvascolare, la presenza di necrosi tumorale e l'interessamento del sistema collettore. Il grading rimane il fattore prognostico accreditato di maggior rilevanza [5, 6].
La nuova classificazione WHO/ISUP pubblicata nel 2013 propone la sostituzione del Fuhrman grade con un *grading system (ISUP/WHO)* con gradi da I a IV che descrivono caratteristiche nucleolari, prendendo in considerazione nel grado IV la presenza di una componente rabdoide e/o sarcomatoide. Questa classificazione per ora è stata validata solo per i tumori a cellule chiare ed i papillari. Per gli altri istotipi ha solo un ruolo descrittivo [7].
Molti studi hanno confermato all'analisi univariata come l'istotipo mantenga una validità prognostica descrivendo il carcinoma a cellule chiare come sottotipo maggiormente aggressivo, seguito dal papillare e dal cromofobo. D'altra parte, nei modelli multivariati, la significatività prognostica dell'istotipo viene persa, suggerendo che stadio di malattia e *grading* del tumore abbiano un maggiore impatto sulla prognosi rispetto alle caratteristiche istotipiche [8].
Tra i carcinomi papillari sono stati identificati due sottotipi con diversa prognosi: il tipo I, tumore a basso grado con prognosi favorevole ed il tipo II ad alto grado con alta probabilità di metastatizzazione [9].
I pazienti con carcinoma dei dotti collettori hanno una prognosi peggiore.
Infine il carcinoma renale con traslocazione di Xp11.2 sembra essere associato a cattiva prognosi; l'incidenza di tale traslocazione è molto bassa ma dovrebbe essere ricercata in maniera sistematica nei pazienti giovani [10].

Caratteristiche cliniche

Tra le caratteristiche cliniche rilevanti da un punto di vista prognostico dobbiamo citare il *Performance Status* (PS)**,** che può essere classificato secondo due modelli, quello ideato dall'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), e quello di Karnofsky. Entrambi sono sistemi di classificazione dello stato clinico del paziente e quindi dell'impatto della malattia sulla salute generale; i due modelli stratificano i pazienti in relazione alla loro disabilità funzionale.
Altri fattori clinici a cui può essere attribuita una valenza prognostica sono rappresentati dall'asportazione o meno del tumore primario e dai precedenti trattamenti impiegati.
Anche alcuni parametri di laboratorio (anemia, ridotta conta dei neutrofili, riscontro di trombocitosi, PCR elevata ed elevato rapporto neutrofili/linfociti) sono stati correlati ad un peggioramento dell'*outcome* clinico. Infine, è stato dimostrato come i pazienti con sintomi di cachessia (calo ponderale, anoressia, astenia, ipoalbuminemia) presentino tassi di sopravvivenza peggiori [11, 12].

Caratteristiche molecolari

Numerosi sono i marcatori molecolari attualmente in fase di valutazione per accertarne un valore prognostico e/o predittivo della differente risposta delle neoplasie renali alle target therapy ed all'immunoterapia.
I marcatori molecolari possono essere suddivisi in base alla loro fisiologica collocazione in marcatori circolanti quali VEGF e proteine correlate al VEGF, citochine e fattori angiogenici (CAF), cellule endoteliali circolanti (CEC), anidrasi carbonica IX (CaIX), LDH [13] e marcatori tissutali come Ki67, p53, P21, PTEN, polimorfismi nucleotidici (SNPs), marcatori correlati al pathway di VHL (von Hippel-Lindau) ed mTOR (mammalian target of rapamycin) [14-32]. Fino ad oggi nessuno di questi ha dimostrato di migliorare la valutazione prognostica nel singolo paziente e/o è stato ancora validato. L'applicabilità di un simile approccio molecolare non è attualmente utilizzabile nella pratica clinica.
La recente approvazione in seconda linea di trattamento del Nivolumab e la numerosità degli studi in corso condotti in diverse linee di trattamento con agenti immunoterapici hanno dato una spinta notevole alla ricerca di fattori prognostici e predittivi di risposta nei pazienti trattati con immunoterapia come ad esempio il PDL1, il cui uso, al momento, non è raccomandato nella pratica clinica quotidiana. Inoltre, numerose alterazioni cromosomiche in termini di "gain" o "loss" di regioni particolari dei cromosomi (es: gain di 7q,8q, 20 q o loss di 9p, 9q e 14q) sono state messe in evidenza ed associate ad una peggiore sopravvivenza, con ruolo prognostico ma non predittivo [33].
Recentemente dati derivanti da serie chirurgiche hanno permesso di identificare una "gene signature" costituita da 16 geni che potrebbe predire la ricaduta post chirurgia e potrebbe essere utilizzata ora in studi clinici ed in futuro nella pratica clinica [34].
Ovviamente anche questi dati necessitano di conferma e le informazioni ottenute non sono utilizzabili nella pratica clinica.

Sistemi prognostici

In un'analisi multivariata retrospettiva su oltre 600 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico e arruolati negli anni '80 in *trial* clinici, Elson e Coll. hanno identificato cinque indicatori di sopravvivenza: l'ECOG PS, il periodo di tempo intercorso tra la diagnosi e il primo trattamento sistemico, il numero dei siti metastatici, le precedenti terapie sistemiche e il calo ponderale. Sulla base di questi fattori, gli autori hanno stratificato i pazienti in cinque gruppi caratterizzati da sopravvivenze diverse [35]. Successivamente sono stati delineati numerosi modelli integrati volti ad analizzare nella loro globalità fattori clinici, patologici e parametri di laboratorio al fine di predire la sopravvivenza in modo più accurato e identificare i pazienti con un elevato rischio di recidiva. Tra questi, i due più diffusamente utilizzati nella pratica clinica e nelle sperimentazioni sono il sistema prognostico del MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) e il sistema prognostico dell'International Metastatic RCC Database Consortium (o sistema prognostico di Heng).

I criteri del Memorial Sloan Kettering Center o criteri di Motzer

Motzer e Coll., in una casistica di 670 pazienti affetti da RCC in fase avanzata e trattati con immunoterapia o chemioterapia, hanno identificato cinque fattori pre-trattamento significativamente correlati ad una prognosi peggiore: Karnofsky PS basso (<80%), valore elevato dell'LDH (>1,5 volte il limite superiore del range di normalità) e della calcemia (>10 mg/dl), valore basso dell'emoglobina (<limite inferiore del range di normalità), e la mancata attuazione della procedura chirurgica [36].
Utilizzando queste variabili, hanno stratificato i pazienti in tre gruppi (gruppo a rischio favorevole, intermedio e sfavorevole) con differente prognosi; la sopravvivenza variava da 20 mesi, per il gruppo a prognosi favorevole, a 4 mesi per quello a prognosi sfavorevole.
Un'analisi simile è stata quindi applicata a 400 pazienti trattati in prima linea con IFN-α; tale restrizione dei criteri d'inclusione ha minimizzato l'eterogeneità determinata dai trattamenti precedenti.
La categorizzazione prognostica non è stata comunque modificata, salvo per la sostituzione del fattore "no nefrectomia", con il fattore "periodo di tempo intercorso tra la diagnosi e il trattamento immunologico inferiore ad un anno" [36] (Tabelle 3a e 3b).

Karnofsky PS	< 80%
Tasso di emoglobinemia	< limite inferiore del *range* di normalità
Tasso di lattrato deidrogenasi	>1,5volte il limite superiore del *range* di normalità
Calcio corretto	> 10 mg/dl
Periodo dalla diagnosi al trattamento	< 1 anno

Tabella 3a – Sistema prognostico MSKCC: fattori prognostici.

Prognosi	Numero di fattori	Sopravvivenza media	Sopprevvivenza a 3 anni
Favorevole	0	30 mesi	45%
Intermedia	1-2	14 mesi	17%
Sfavorevole	3-5	5 mesi	2%

Tabella 3b – Sistema prognostico MSKCC (Motzer e Coll): categorie di rischio e relative sopravvivenze mediane.

Il sistema prognostico dell'International Metastatic RCC Database Consortium (o sistema prognostico di Heng)

Heng e Coll, in una casistica di 645 pazienti affetti da carcinoma renale avanzato, hanno identificato sei fattori prognostici significativamente correlati ad una prognosi peggiore (International Metastatic RCC Database Consortium o sistema prognostico di Heng). Tale sistema deriva da un'analisi retrospettiva condotta su pazienti con carcinoma renale metastatico in trattamento con sunitinib, sorafenib o bevacizumab + interferone alfa-2a. Nell'analisi sono stati inclusi anche i pazienti che avevano ricevuto una prima linea di trattamento con citochine e inibitori di VEGF/VEGFr come trattamento di seconda linea. Sono stati identificati sei fattori prognostici: Performance status sec Karnofsky <80%, basso livello di emoglobina (< limite inferiore del *range* di normalità), calcemia elevata (calcio plasmatico corretto > limite superiore del *range* di normalità), periodo dalla diagnosi al trattamento < 1 anno, elevata conta assoluta dei neutrofili (> limite superiore del *range* di normalità) ed elevato numero di piastrine (> limite superiore del *range* di normalità).

I pazienti sono stati stratificati in tre categorie di rischio: rischio favorevole (senza fattori prognostici; n= 133), in cui non è stata raggiunta la OS mediana e la OS a 2 anni è stata del 75%; rischio intermedio (uno o due fattori prognostici; n= 301), in cui la OS mediana è stata 27 mesi e la OS a 2 anni è stata del 53%; e il rischio poor (da tre a sei fattori prognostici; n= 152) in cui la OS mediana è stata 8,8 mesi e la OS a 2 anni è stata del 7% [37] (*Tabella 4a e 4b*).

Karnofsky PS	< 80%
Tasso di emoglobinemia	< limite inferiore del *range* di normalità
Calcio corretto	> 10 mg/dl
Periodo dalla diagnosi al trattamento	< 1 anno
Conta assoluta dei neutrofili	> limite superiore del *range* di normalità
Conta piastrinica	> limite superiore del *range* di normalità

Tabella 4a - Sistema prognostico IMDC o criteri di Heng.

Prognosi	Numero di fattori	Sopravvivenza mediana	Sopravvivenza a 2 anni
Favorevole	0	NR	75%
Intermedia	1-2	27 mesi	53%
Sfavorevole	3-6	8.8 mesi	7%

Tabella 4b - Sistema prognostico Heng: categorie di rischio e relative sopravvivenze mediane.

Malattia avanzata e metastatica: fattori predittivi di risposta ai trattamenti medici

Al momento non sono disponibili fattori validati, bioumorali o biomolecolari predittivi di risposta ai trattamenti siano essi con TKI, immunoterapia, inibitori di mTOR.

Per l'immunoterapia, diversi studi hanno preso in considerazione quantificazione immunoistochimica dell'espressione di PD-L1 ed il tumor mutational burden quali elementi predittivi utili per la scelta terapeutica. Per l'espressione di PD-L1, l'utilizzo di anticorpi diversi e diverse soglie di positività hanno limitato l'affidabilità di tale fattore predittivo. Tali ipotesi sono ancora in fase di studio e non validate per cui non se ne raccomanda l'uso nella pratica clinica [38].

La presenza di mutazioni a carico del pathway di mTOR sono state retrospettivamente osservate in pazienti rispondenti per tempi particolarmente lunghi agli inibitori di mTOR Everolimus e Temsirolimus [39], ma anche questa osservazione deve essere confermata prospetticamente e su adeguati numeri di pazienti.

Bibliografia

1. Ficarra V, Novara G, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. Eur Urol 2009 Nov;56(5):786-93.
2. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. J Urol 2009 Sep;182(3):844-53.
3. Simmons MN, Ching CB, et al. Kidney tumor location measurement using the C indexmethod. J Urol 2010 May;183(5):1708-13.
4. Manola J, Royston P, Elson P et al (2011) Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group. Clin Cancer Res 17:5443–5450
5. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6:655-63.
6. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. Cancer. 2007;109:868-74.

7. Delahunt B, Cheville JC et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. Am J Surg Pathol. 2013 Oct; 37(10):1490-504.
8. Patard JJ, Leray E, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. Clin Oncol. 2005;23:2763-71.
9. Delahunt B, Eble JN, et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. Hum Pathol 2001 Jun;32(6):590-5.
10. Klatte T, Streubel B, et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. Am J Clin Pathol 2012 May;137(5):761-8.
11. Park WH, Eisen T. Prognostic factors in renal cell cancer. BJU International 2007; 99:1277-1281.
12. Hu K, et al. Prognostic role of the neutrophil lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis. BMJ Open 2015;5:e006404.
13. Sim, S.H., et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. Br J Cancer, 2012. 107: 1131.
14. Escudier B, Eisen T, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol 2009;27:3312–8.
15. Harmon CS, Figlin RA, et al. Circulating protein biomarkers of sunitinib and interferon-a efficacy in treatment-naive patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 29:2011 (suppl; abstr 10525).
16. De Primo SE, Bello CL, et al. Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: modulation of VEGF and VEGF-related proteins. J Transl Med 2007;5:32.
17. Gruenwald V, Beutel G, et al. Circulating endothelial cells are an early predictorin renal cell carcinoma for tumor response to sunitinib. BMC Cancer 2010;10:695.
18. Kontovinis LF, Papazisis KT, et al. Sunitinib treatment for patientswith clear-cell metastatic renal cell carcinoma: clinical outcomes and plasma angiogenesis markers. BMC Cancer 2009;9:82.
19. Liu G, Tran HT, et al. Plasma cytokine and angiogenic factors (CAFs) predictive of clinical benefit and prognosis in patients (pts) with advanced or metastatic renal cell cancer (mRCC) treated in phase III trials of pazopanib (PAZO). J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 7; abstr 334).
20. Armstrong AJ, George DJ, Halabi S. Serum lactate dehydrogenase predicts for overall survival benefit in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with inhibition of mammalian target of rapamycin. J Clin Oncol 2012;30:3402–7.
21. Choueiri TK, Vaziri SA, et al. Von Hippel–Lindau gene status and response to vascular endothelial growth factor targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma. J Urol 2008;180:860–6.
22. Gordan JD, Lal P, et al. HIF-a effects on c-Myc distinguish two subtypes of sporadic VHL-deficient clear cell renal carcinoma. Cancer Cell 2008;14: 435–46.
23. Maroto P, Esteban E, et al. C-myc as a new predictive biomarker for sunitinib in metastatic renal clear cell carcinoma. Ann Oncol 23:2012 (suppl 9; abstr 832P).
24. Cho D, Signoretti S, et al. Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. Clin Genitourin Cancer 2007;5:379–85.
25. Jonasch E, Corn P, et al. Upfront, randomized, phase 2 trial of sorafenib versus sorafenib and low-dose interferon alfa in patients with advanced renal cell carcinoma: clinical and biomarker analysis. Cancer 2010;116:57–65.
26. van der Veldt AA, Eechoute K, et al. Genetic polymorphisms associated with a prolonged progression-free survival in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. Clin Cancer Res 2011;17:620–9.
27. Farfan CA, Sepulveda J, et al. Prospective exploratory analysis of the association between genetic polymorphisms and sunitinib toxicity and efficacy in metastatic renal-cell carcinoma. J Clin Oncol 30:2012 (suppl; abstr 4620).
28. Xu CF, Bing NX, et al. Pazopanib efficacy in renal cell carcinoma: evidence for predictive genetic markers in angiogenesis-related and exposure-related genes. J Clin Oncol 2011;29:2557–64.
29. Garcia-Donas J, Esteban E, et al. Single nucleotide polymorphism associations with response and toxic effects in patients with advanced renalcell carcinoma treated with first-line sunitinib: a multicentre, observational, prospective study. Lancet Oncol 2011;12:1143–50.
30. van Erp NP, Eechoute K, et al. Pharmacogenetic pathway analysis for determination of sunitinib-induced toxicity. J Clin Oncol 2009;27:4406–12.
31. van Erp NP, Mathijssen RH, et al. Myelosuppression by sunitinib is flt-3 genotypedependent. Br J Cancer 2010;103:757–8.
32. Kim JJ, Vaziri SA, et al. Association of VEGF and VEGFR2 single nucleotide polymorphisms with hypertension and clinical outcome in metastatic clear cell renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. Cancer 2012;118:1946–54.
33. Kohn, L., et al. Specific genomic aberrations predict survival, but low mutation rate in cancer hot spots, in clear cell renal cell carcinoma. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2015. 23: 334.

34. Rini, B., et al. A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localised renal cell carcinoma: development and validation studies. Lancet Oncol, 2015. 16: 676.
35. Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic features for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. Cancer Res 1988, 48, 7310-7313.
36. Motzer RJ, Mazumdar M, et al. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2000,18,1928-1935.
37. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol 2009;27:5794–9
38. Zhu et al. Biomarkers of immunotherapy in urothelial and renal cell carcinoma: PD-L1, tumor mutational burden, and beyond Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2018) 6:4.
39. Voss MH, Hakimi AA, Pham CG, et al. Clin Cancer Res. 2014 Apr 1;20(7):1955-64; Kwiatkowski DJ, Choueiri TK, Fay AP, et al. Clin Cancer Res. 2016 May 15;22(10):2445-2452.

4. Trattamento della malattia localizzata

4.1 Trattamento chirurgico della malattia localizzata

La chirurgia rappresenta il trattamento standard del tumore renale localizzato. Le alternative proponibili come sorveglianza attiva o procedure ablative vengono riservate a casi selezionati e a tutt'oggi non dimostrano risultati equiparabili al trattamento chirurgico.
Le opzioni chirurgiche sono costituite dalla nefrectomia radicale e dalla chirurgia conservativa d'organo (*nephron-sparing surgery*). La nefrectomia radicale prevede l'asportazione del rene, della fascia perirenale contenente il grasso perirenale. La surrenectomia viene eseguita quando è presente un sospetto strumentale (TC) [1]. Discusso ancora oggi il ruolo della linfoadenectomia, anche questa riservata ai soli casi con sospetto strumentale o intraoperatorio.
Le tecniche *nephron-sparing* prevedono l'asportazione della lesione tumorale con più o meno tessuto sano circostante e risparmio dell'organo coinvolto. Queste sono state indicate nel recente passato in condizioni di necessità assoluta (monorene chirurgico o funzionale, RCC bilaterale) risparmiando una funzionalità renale sufficiente ad evitare il trattamento dialitico. I risultati oncologici ottenuti sono stati comparabili con quelli della nefrectomia radicale, con minore impatto sul danno cronico renale (CKD), sul rischio cardiovascolare e sulla mortalità generale. Le tecniche di chirurgia *nephron-sparing* sono state progressivamente estese allo stadio T1(a-b) elettivi (assenza di patologia coinvolgente l'altro rene) senza registrare differenze nella morbilità peri-operatoria e nella mortalità cancro-specifica rispetto al trattamento radicale. Ad oggi la nefrectomia parziale, quando chirurgicamente possibile, costituisce la prima opzione di trattamento dei tumori T1 [2-4].

Nefrectomia radicale laparoscopica vs *open*

Nei pazienti con neoplasia renale T1-T3a [P] la nefrectomia radicale laparoscopica [I] può essere presa in considerazione in alternativa alla chirurgia open [C]?

I dati a lungo termine oggi disponibili non evidenziano differenze in termini di radicalità chirurgica, sopravvivenza cancro-specifica e sopravvivenza globale tra la nefrectomia radicale *open*, laparoscopica o robot-assistita [5]. L'approccio laparoscopico sembra inoltre associato ad una minore tasso di complicanze [6].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti con neoplasia renale T1-T3a [P] la nefrectomia radicale laparoscopica [I] può essere presa in considerazione in alternativa alla chirurgia open [C].	**Positiva debole**
D	Nei pazienti con neoplasia renale T3b-T4 [P] la nefrectomia radicale laparoscopica [I] non dovrebbe essere considerata in alternativa alla chirurgia open [C].	**Negativa debole**

Chirurgia conservativa vs radicale

Nei pazienti con neoplasia renale T1 (≤7cm) [P] la nefrectomia parziale [I] dovrebbe essere considerata come prima scelta di trattamento chirurgico in alternativa alla nefrectomia radicale [C]?

L'evidenza disponibile, basata su numerosi studi retrospettivi ed uno studio prospettico randomizzato su pazienti con malattia localizzata di stadio T1 (T1a/T1b), dimostra una sopravvivenza cancro-specifica comparabile tra nefrectomia parziale e nefrectomia radicale [7-11]. La ridotta disponibilità di studi di comparazione diretta tra i due approcci rende tuttavia questa evidenza basata principalmente sulle casistiche retrospettive. Occorre segnalare inoltre come l'unico studio randomizzato prospettico disponibile, sottodimensionato e concluso prematuramente, non dimostri l'inferiorità della nefrectomia radicale rispetto alla nefrectomia parziale in termini di sopravvivenza globale.
La nefrectomia parziale ha confermato preservare meglio la funzione renale, riducendo il rischio di sviluppo di eventi cardiovascolari o disordini metabolici. Diverse analisi retrospettive di larghi database suggeriscono infatti una ridotta mortalità cardio-specifica e un aumento della sopravvivenza generale in favore del trattamento conservativo [12].
La chirurgia radicale determina una maggiore incidenza di insufficienza renale cronica, in particolare in presenza di una funzione renale ridotta (valutazione eGFR) da cause non chirurgiche preesistenti [13]. La qualità della vita sembra essere migliore negli approcci conservativi (open vs. mini-invasivi) rispetto alla chirurgia radicale. Le due procedure chirurgiche risultano infine sovrapponibili in termini di complicanze peri-operatorie e costi gestionali.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti con neoplasia renale T1 (≤7cm) [P] la nefrectomia parziale [I] dovrebbe essere considerata come trattamento chirurgico di prima scelta in alternativa alla nefrectomia radicale [C].	**Positiva forte**

Chirurgia conservativa laparoscopica vs *open*

Nei pazienti con neoplasia renale T1a e T1b [P] la nefrectomia parziale laparoscopica [I] può essere presa in considerazione in alternativa alla nefrectomia parziale *open* [C]?

La nefrectomia parziale laparoscopica ha le stesse indicazioni delle tecniche chirurgiche conservative *open* (T1a e T1b) con *outcome* oncologici e complicanze intra-operatorie sovrapponibili quando eseguita in centri con elevata esperienza [14-15]. Tempi operatori e tempo di ischemia calda sono generalmente maggiori nella laparoscopia, ma i risultati funzionali a lungo termine sembrano non risentire del tipo di approccio chirurgico [16] .

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti con neoplasia renale T1a e T1b [P] la nefrectomia parziale laparoscopica [I] può essere presa in considerazione in alternativa alla nefrectomia parziale *open* [C].	**Positiva debole**

Chirurgia conservativa laparoscopica classica vs robotica

Nei pazienti con neoplasia renale T1a e T1b [P] la nefrectomia parziale *robot-assisted* [I] può essere presa in considerazione in alternativa alla nefrectomia parziale laparoscopica tradizionale [C]?

L'impiego del robot (*robot-assisted*) in assistenza alla chirurgia laparoscopica è stato oggetto di confronto comparativo con la chirurgia open o laparoscopica solo in studi con follow-up limitato. L'evidenza disponibile sembra associare la nefrectomia parziale robotica ad un minore tempo di ischemia calda, ridotto tempo operatorio, minor perdita ematica intraoperatoria e degenza ospedaliera, mantenendo invariati i risultati a immediato e breve termine per quanto riguarda i valori di creatinina, delle complicanze ed il tasso di margini positivi [17-18] .

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti con neoplasia renale T1a e T1b [P] la nefrectomia parziale *robot-assisted* [I] può essere presa in considerazione in alternativa alla nefrectomia parziale laparoscopica tradizionale [C].	**Positiva debole**

Linfoadenectomia

Nei pazienti con neoplasia renale T1-T4 N0 M0 [P] la linfoadenectomia [I] dovrebbe essere eseguita?

Indipendentemente dallo stadio locale di malattia, non esistono sostanziali evidenze di beneficio in termini di sopravvivenza globale, cancro-specifica o eventi avversi legati all'esecuzione della linfoadenectomia regionale in corso di chirurgia radicale in assenza di un sospetto strumentale o intraoperatorio del coinvolgimento linfonodale di malattia [19-20].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nei pazienti con neoplasia renale T1-T4 N0 M0 [P] la linfoadenectomia [I] non dovrebbe essere eseguita.	**Negativa debole**

Surrenectomia Omolaterale

Nei pazienti con neoplasia renale T1-T3 N0 M0 [P] la surrenectomia [I] dovrebbe essere eseguita?

Le evidenze disponibili non mostrano differenze significative in termini di sopravvivenza globale e morbilità rispetto all'asportazione della ghiandola surrenale omolaterale durante chirurgia radicale o conservativa. La surrenectomia omolaterale potrebbe essere considerata solo nei casi di malattia voluminosa ed è giustificata in presenza di reperti radiologici o intraoperatori sospetti [21-22].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti con neoplasia renale T1-T3 N0 M0 [P] la surrenectomia [I] non dovrebbe essere eseguita.	**Negativa debole**

Embolizzazione nei pazienti non candidabili a chirurgia

Nei pazienti sintomatici (massa renale iper-vascolarizzata associata ad ematuria e/o dolore) ino-perabili o *unfit* per chirurgia [P] può essere presa in considerazione l'embolizzazione a scopo palliativo [I]?

L'embolizzazione renale può controllare la sintomatologia locale nei pazienti considerati *unfit* per chirurgia o con malattia giudicata non operabile, riducendo il dolore e l'ematuria, senza tuttavia modificarne la sopravvivenza globale [23-24].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti sintomatici (massa renale iper-vascolarizzata associata ad ematuria e/o dolore) ino-perabili o *unfit* per chirurgia [P] può essere presa in considerazione l'embolizzazione a scopo palliativo [I].	**Positiva debole**

Sorveglianza attiva nella malattia localizzata indolente non candidabile a chirurgia

Nei pazienti anziani e/o non candidabili a chirurgia (per comorbidità/volontà del paziente e/o caratteristiche della malattia) [P] la sorveglianza attiva [I] può essere presa in considerazione come strategia di monitoraggio delle masse renali indolenti?

Dalle evidenze disponibili in letteratura emerge che la diagnosi incidentale di piccole masse renali indolenti nei pazienti anziani e/o non candidabili a chirurgia si associa generalmente ad una bassa mortalità cancro-specifica rispetto alla mortalità per altre cause, con un tasso di crescita tumorale e progressione metastatica

considerato basso [25-26]. I risultati ottenuti in termini di *outcome* oncologici a breve/intermedio termine per le piccole masse renali indolenti indicano come la sorveglianza attiva possa rappresentare, in pazienti con ridotta aspettativa di vita e/o rischio operatorio eccessivo, una strategia appropriata per monitorare inizialmente l'evoluzione della malattia e riservare il trattamento loco-regionale all'eventuale progressione [27-28].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti anziani e/o non candidabili a chirurgia (per comorbidità/volontà del paziente e/o caratteristiche della malattia) [P] la sorveglianza attiva [I] può essere presa in considerazione come strategia di monitoraggio delle masse renali indolenti.	**Positiva debole**

Terapie ablative nella malattia localizzata non candidabile a chirurgia

Le terapie ablative (RFA, crioablazione) [I] dovrebbero essere riservate (in alternativa alla chirurgia [C]) a pazienti non suscettibili di trattamento chirurgico (comorbidità, spettanza di vita) [P]?

In pazienti selezionati non candidati a chirurgia delle piccole masse renali, le terapie ablative (radiofrequenza, crioablazione) costituiscono un'opzione terapeutica. I ridotti dati disponibili sembrano mostrare una sopravvivenza libera da malattia a distanza simile alla chirurgia, suggerendo tuttavia un incrementato rischio di progressione loco-regionale [29-31].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Le terapie ablative (RFA, crioablazione) [I] dovrebbero essere riservate (in alternativa alla chirurgia [C]) a pazienti non suscettibili di trattamento chirurgico (comorbidità, spettanza di vita) [P].	**Positiva debole**

4.2 Trattamento medico della malattia localizzata

Terapia adiuvante

Nei pazienti affetti da carcinoma renale sottoposti a chirurgia radicale [P] il trattamento sistemico adiuvante (IL-2; IFN-α; vaccini) [I] dovrebbe essere eseguito (al di fuori di un *trial* clinico)?

Molti sforzi sono stati fatti negli ultimi 30 anni per sviluppare un'efficace e pragmatica strategia per il trattamento adiuvante del RCC. La *Tabella 5* mostra l'elenco completo degli studi di terapia adiuvante completati e di cui sono noti i risultati**.**
I trattamenti più ampiamente studiati e utilizzati in terapia adiuvante**,** comprendono l'interferone alfa (IFN-α), l'interleuchina 2 (IL-2), usati singolarmente o in combinazione, e i vaccini.
Gli studi randomizzati che hanno valutato il ruolo dell'IFN-α [32, 33] e dell'IL-2 ad alte dosi [34] e la combinazione IFN-α+IL-2 [35] nel *setting* adiuvante non hanno dimostrato alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale a favore della strategia sequenziale *vs* la sola chirurgia.
Una recente revisione sistemica con metanalisi ha evidenziato una tendenza ad un effetto detrimentale della terapia adiuvante con citochine ed un effetto favorevole dei vaccini [36] (**Livello di evidenza: 1+**).

Anche lo studio di fase III ARISER che ha valutato, nel setting adiuvante, l'efficacia e la sicurezza del cG250 (Rencarex), un anticorpo monoclonale chimerico che si lega alla CAIX, antigene di superficie cellulare presente sul 95% dei cRCC non ha evidenziato differenze significative [37].
Mentre gli studi con i nuovi farmaci immunoterapici, inibitori di PD1- PDL1, sono attualmente in fase di reclutamento e i risultati non saranno disponibili prima di alcuni anni, le attese maggiori nel campo della terapia adiuvante del RCC si sono concentrati sui farmaci a bersaglio molecolare che hanno dimostrato la maggiore efficacia nel *setting* metastatico.
Lo studio ASSURE è uno studio multicentrico in doppio cieco randomizzato. Sono stati arruolati 1943 pazienti sottoposti a nefrectomia per RCC, comprendenti tutti gli istotipi con l'eccezione del carcinoma dei dotti collettori, in stadio pT1b, G3-4; pT2-pT4, o con qualsiasi T e con linfonodi positivi. I pazienti sono stati stratificati in base al rischio di recidiva e quindi randomizzati in uno dei tre bracci: sorafenib per 1 anno, sunitinib per 1 anno, placebo. Endpoints principali sono la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza totale; inoltre, sono stati valutati biomarcatori di efficacia, mutazioni genetiche, metilazione del DNA.
La disease free survival a 5 anni è stata 53.8%, 52.8% e 55.8% nel braccio sunitinib, sorafenib e placebo, rispettivamente, senza alcuna differenza fra i 3 bracci. La sopravvivenza totale a 5 anni è stata 76.9%, 80.7% e 78.7% rispettivamente nei pazienti trattati con sunitinib, sorafenib o placebo senza nessuna differenza statisticamente significativa fra i 3 gruppi.
Un'analisi approfondita dei risultati in funzione di alcuni sottogruppi e della dose di farmaco ricevuta è stata pubblicata recentemente sempre dallo stesso gruppo di ricercatori. Nessuna categoria prognostica del tumore né la dose intensity della terapia ricevuta hanno modificato la mancanza di differenza in DFS o OS nella popolazione di pazienti con carcinoma renale ad alto rischio [38, 39].
Riguardo lo studio clinico randomizzato di fase III, S-TRAC (Sunitinib Trial in Adjuvant Renal Cancer), recentemente sono stati pubblicati i risultati di una prima analisi di efficacia [40]. Lo studio ha valutato l'impiego di sunitinib o placebo per un anno come trattamento adiuvante in 615 pazienti con neoplasia renale ad alto rischio di recidiva (stadio ≥ III o presenza di metastasi linfonodali loco-regionali o entrambe le condizioni). La disease free survival (DFS) è stata di 6.8 anni (95% CI, 5.8 – NR) nei pazienti che hanno ricevuto sunitinib e 5.6 anni (95% CI, 3.8 to 6.6) nel gruppo placebo (hazard ratio, 0.76; 95% CI, 0.59 to 0.98; P = 0.03).
A differenza del precedente studio clinico ASSURE, lo studio S-TRAC ha dimostrato un beneficio di 14 mesi in termini di DFS nei pazienti che ricevono terapia adiuvante con sunitinib con un aumento dell'8% di pazienti liberi da malattia a 5 anni (59.3% sunitinib e 51.3% placebo). Questa differenza significativa in DFS dimostrabile solo se si considera la data di recidiva valutata centralmente dai revisori dello studio e non dagli investigatori. I dati di sopravvivenza globale (overall survival, OS) sono del tutto sovrapponibili nei due gruppi di trattamento. Difficile capire le ragioni di queste discrepanze nella data di recidiva e stabilire la causa dei risultati contrastanti fra lo studio ASSURE e STRAC. Esistono alcune differenze nei criteri di selezione dei pazienti candidati a terapia adiuvante (nello studio ASSURE sono stati inclusi anche i pazienti con istologia non a cellule chiare e con differente stadio di malattia) ma questo non spiega le differenze osservate. Un ulteriore aggiornamento del follow-up è stato richiesto dalle autorità regolatorie per lo studio STRAC e aspettiamo l'aggiornamento dei dati prima di ogni conclusione.
Nel 2017 sono stati presentati e poi pubblicati i risultati dello studio PROTECT [41] che randomizzava Pazopanib vs Placebo in pazienti con RCC operati ad alto rischio di recidiva, in stadio pT2, G3-4, N0; pT3-T4 , N0, or pN1.
Lo studio ha avuto un decorso travagliato e la dose iniziale di 800 mg/die di pazopanib è stata ridotta a 600 mg dopo che circa 1/3 dei pazienti erano stati randomizzati. Complessivamente lo studio non ha raggiunto l'end-point primario che era il confronto fra DFS di pazopanib 600 mg vs placebo. Viceversa un effetto benefico si è visto nel gruppo che era stato inizialmente trattato con 800 mg ma questo non modifica l'esito complessivo dello studio e la sua interpretazione.
Sulla base di questi risultati non vi sono indicazioni a trattare con terapia adiuvante i pazienti operati per carcinoma renale ad alto rischio di recidiva (Tab. 5).

Tabella 5. Studi di terapia adiuvante			
Trattamento	**N.**	**Autore e anno**	**Risultato**
Radioterapia loco-regionale vs Osservazione	72	Kjaer, 1987	Nessuna differenza significativa, maggior tossicità nei pazienti trattati con radioterapia
Medrossiprogesterone acetato (MPA) vs Osservazione	136	Pizzocaro, 1987	Nessuna differenza. Recidive a 5 anni: 32.7% nei trattati vs 33.9% nei controlli
Cellule tumorali autologhe + BCG vs Osservazione	120	Galligioni, 1996	Nessuna differenza. DFS a 5 anni: 63% nei trattati vs 72% nei controlli (P=NS)
IFN-α vs Osservazione	247	Pizzocaro, 2001	Nessuna differenza. OS a 5 anni: 56.7% per i trattati vs 67.1% nei controlli (p: 0,86)
IFN-α vs Osservazione	283	Messing, 2003	Nessuna differenza. Sopravvivenza mediana: 5.1 anni nei trattati vs 7.4 nei controlli (p=0.90)
Alte dosi di IL-2 vs Osservazione	69	Clark, 2003	Nessuna differenza. Recidive: 76% nei trattati vs 65% nei controlli (P=0.73)
Cellule tumorali autologhe criopreservate vs Osservazione	558	Jocham, 2004	Incremento significativo PFS a 5 anni: 77.4% nei trattati vs 67.8% nei controlli (P=0.02)
IL-2 + IFN-α + 5FU vs Osservazione	203	Atzpodien, 2005	Nessuna differenza. DFS a 8 anni: 39% nei trattati vs 49% nei controlli (P=0.23)
IL-2 + IFN-α vs Osservazione	310	Passalacqua, 2007	Nessuna differenza. DFS a 10 anni 73% nei trattati vs 60% nei controlli (P=0.47)
Heat Shock Protein Peptide Complex (HSPPC-96) vs Osservazione	818	Wood, 2008	Nessuna differenza. Recidive a 1,9 anni: 136 (37•7%) nel gruppo trattato vs 146 (39•8%) nei controlli (P=0•506)
IL-2+IFN-α + 5FU vs Osservazione	309	Aitchison, 2008	DFS a 3 anni: 60% nei trattati vs 50% nei controlli (HR 0.87, 95% CI 0.63-1.20)
ARISER (cG250 vs placebo)	864	Belldegrun, 2013	Nessuna differenza in termini di DFS e OS
ASSURE (Sunitinib vs Sorafenib vs placebo)	1943	Haas, 2015	DFS a 5 anni: 53.8% sunitinib, 52.8% sorafenib e 55.8% placebo OS a 5 anni è stata 76.9% sunitinib, 80.7% sorafenib e 78.7% placebo
S-TRAC (Sunitinib vs placebo)	615	Ravaud, 2016	DFS a 5 anni: 59.3% sunitinib e 51.3% placebo
PROTECT (Pazopanib 600/800 mg vs Placebo)	1538	Motzer R 2017	L'analisi primaria ITT per DFS nel gruppo che riceveva Pazopanib 600 mg non era statisticamente significativa (HR, 0.86; 95% CI, 0.70 to 1.06; P = 0.16). I risultati dell'analisi secondaria hanno dimostrato un beneficio per i pazienti che hanno fatto 800 mg (HR, 0.69; 95% CI, 0.51 to 0.94; P = 0.02) e per tutti i pazienti (600 + 800 mg) (HR, 0.80; 95% CI, 0.68 to 0.95; P = 0.01).
EVEREST (Everolimus vs Placebo)	1545	Trial Ongoing EVEREST: EVErolimus for Renal Cancer Ensuing Surgical Therapy, A Phase III Study	
SORCE (Sorafenib per 1 anno vs Sorafenib per 3 anni vs Placebo)	1656	Trial Ongoing A Phase III Randomised Double-Blind Study Comparing Sorafenib With Placebo in Patients With Resected Primary Renal Cell Carcinoma at High or Intermediate Risk of Relapse	

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nei pazienti affetti da carcinoma renale sottoposti a chirurgia radicale [P] il trattamento sistemico adiuvante [I] non deve essere preso in considerazione (al di fuori di un *trial* clinico).	**Negativa forte**

Terapia neoadiuvante

Nei pazienti affetti da neoplasia renale localmente avanzata non suscettibile di chirurgia con intento curativo al momento della diagnosi [P] la terapia sistemica neoadiuvante [I] può essere presa in considerazione?

Nei tumori in stadio iniziale o in quelli in stadio localmente avanzato, senza metastasi a distanza, i possibili vantaggi teorici della terapia sistemica neoadiuvante includono la sotto-stadiazione del tumore primario e la riduzione di fattori pro-angiogenetici circolanti quali presupposti per la fattibilità e la radicalità chirurgica.
Non sono disponibili studi prospettici randomizzati di fase III per il trattamento neoadiuvante del RCC localizzato e ad alto rischio di recidiva.
Diversi autori hanno pubblicato piccole serie di casi retrospettivi o studi prospettici non randomizzati, monocentrici con casistiche eterogenee di pazienti in vari stadi di malattia, che suggeriscono come il trattamento neoadiuvante con i farmaci target antiangiogenetici attualmente disponibili sia fattibile e porti in alcuni casi alla stabilizzazione/riduzione delle dimensioni del tumore primario e/o delle linfoadenopatie metastatiche con un profilo di tossicità accettabile (sovrapponibile al trattamento sistemico nel *setting* metastatico) e ad una bassa incidenza di complicanze chirurgiche (*Tabella 6*) [42-45] (**Livello di Evidenza: 3**).
Sono tuttavia necessari studi prospettici e randomizzati per determinare il reale impatto della terapia sistemica preoperatoria e definire la durata ottimale dell'approccio medico in rapporto all'intervento e alle possibili complicanze legate all'effetto antiangiogenetico dei farmaci biologici.

Tabella 6. Studi di terapia neoadiuvante

Trattamento	N.	Autore e anno	Risultato
Sunitinib, 2 cicli	12	Silberstein 2012	RR tumore primitivo: 21.1%
Sunitinib, 2 cicli	20	Hellenthal 2010	RR tumore primitivo: 11.8%
Sunitinib, 1-8 cicli	10	Bex 2009	RR tumore primitivo: 10%
Sunitinib, 2-3 cicli	52	Powles 2011	RR tumore primitivo: 12%
Sunitinib, 1-2 cicli	30	Cowey 2010	RR tumore primitivo: 9.6%
Sunitinib	75	Abel 2011	RR tumore primitivo: 10.2%
Bevacizumab	25	Abel 2011	RR tumore primitivo: 0.1%
Sorafenib	16	Abel 2011	RR tumore primitivo: 6.0%
Temsirolimus	16	Abel 2011	RR tumore primitivo: 4.0%

Tabella 6. Studi di terapia neoadiuvante			
Trattamento	**N.**	**Autore e anno**	**Risultato**
Bevacizumab oppure Bevacizumab+Erlotinib 2 cicli	27/23	Jonash 2009	RR tumore primitivo: 52%
Sunitinib o Sorafenib	11	Harshman 2011	RR tumore primitivo: 54,5%
Pazopanib	25	Rini 2015	RR tumore primitivo: 92%
Axitinib	24	Karam JA 2014	RR tumore primitivo: 46%

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti affetti da neoplasia renale localmente avanzata non suscettibile di chirurgia con intento curativo al momento della diagnosi [P] la terapia sistemica neoadiuvante [I] può essere presa in considerazione.	**Positiva debole**

4.3 Follow-up dopo chirurgia radicale

II follow-up del carcinoma del rene sottoposto a chirurgia radicale è volto ad identificare la ripresa di malattia, a monitorare le complicanze post-operatorie e la funzionalità renale. L'importanza del follow-up dopo chirurgia radicale è determinata dal fatto che circa il 50% dei pazienti va incontro ad una ricaduta di malattia (due terzi dei pazienti entro il primo anno dalla diagnosi) [46]. La ricomparsa della malattia deve essere identificata precocemente per la possibilità progressivamente ridotta con il tempo di poter procedere a resezione chirurgica della recidiva o della/e metastasi (specie nel caso di recidiva in un'unica sede) [47]. Non vi sono però studi randomizzati che confermino un aumento di sopravvivenza globale correlato alla precocità di identificazione della ripresa di malattia [48-49].
Per quanto riguarda il monitoraggio della funzionalità renale a lungo termine (2-3 anni), questo è indicato nei pazienti con insufficienza renale già presente al momento dell'intervento chirurgico o a rischio particolare di svilupparla quali i pazienti affetti da diabete mellito ed ipertensione [50] ed in coloro che nel post-intervento hanno manifestato un aumento dei valori serici di creatinina. In questi ultimi è utile una determinazione dei valori di creatinina già a 4-6 settimane dall'intervento chirurgico [48]. Viene raccomandata una attenta valutazione della funzionalità renale specialmente nel paziente anziano, per il quale dati da studi retrospettivi consigliano di associare alla valutazione della creatinina sierica anche il valore della *clearance*. Viene difatti evidenziato come il eGFR < 60 ml/min definisca come *unfit* il paziente con concomitanti comorbidità urologiche [51].

Non ci sono *trial* prospettici randomizzati in letteratura che indichino con precisione il *timing* dei controlli da eseguire e il *setting* di pazienti candidati. Per contro disponiamo di dati di follow-up a lungo termine estrapolati da ampie casistiche che indicano quali pazienti siano a maggior rischio di ricaduta e quindi da sottoporre a protocolli di più stretto monitoraggio in relazione ai fattori prognostici clinici e molecolari identificati al momento della diagnosi [49-52]. Viene quindi utilizzato un approccio *risk-adapted* secondo diversi protocolli attualmente non validati da studi clinici con elevati livelli di evidenza e decisi a discrezione dello specialista di riferimento. La

maggior parte dei protocolli di follow-up prende in considerazione, per stimare il rischio di ricaduta, lo stadio iniziale di malattia [53].

Per i pazienti a basso rischio di ricaduta, con comorbidità, insufficienza renale post-trattamento o pazienti anziani e/o *frail* è sufficiente un controllo periodico con esami di primo livello quali la radiografia del torace e l'ecografia dell'addome, mentre per i pazienti a rischio intermedio - alto di ricaduta l'esame di scelta resta la TC torace + addome.

In uno studio retrospettivo condotto su 559 pazienti stratificati esclusivamente in relazione al T ed al *performance status* in tre classi di rischio basso: T1, G1-2, ECOG 0; rischio alto: T3-4, G1-4, ECOG 0-3; rischio intermedio: casi non ascrivibili alle classi precedenti) sono state prodotte le seguenti raccomandazioni [50]:

- *Pazienti a basso rischio:* eseguire a cadenza annuale un controllo clinico, gli esami ematochimici ed esami strumentali (prevalentemente ecografia addome e Rx torace annuali o, in alternativa ed in assenza di particolari comorbidità, TC torace ogni anno e la TC addome ogni due anni per 5 anni complessivi);
- *Pazienti ad intermedio rischio:* follow-up protratto a 10 anni con esame clinico ogni 6 mesi, TC torace ogni sei mesi fino al terzo anno poi annuale, TC addome ad un anno e successivamente ogni due anni;
- *Pazienti ad alto rischio:* controlli più serrati con esame clinico e TC ogni 6 mesi fino al terzo anno.

Nella pratica clinica è consuetudine, ma non vi sono studi clinici che lo confermino, che venga effettuata nel forte sospetto clinico di ripresa di malattia anche una TC encefalo poiché la presenza di metastasi encefaliche seppur asintomatiche può cambiare il *timing* del trattamento medico della malattia metastatica. Anche la durata ottimale del follow-up non è definita da studi clinici randomizzati, ma sembra che questo non sia *cost-effective* dopo i 5 anni.
Attualmente l'esame PET/TC non si è rivelato utile come tecnica di imaging nel follow up del tumore renale, così come già espresso negli esami diagnostici, per la scarsa avidità delle cellule renali al FDG (rischio elevato di falsi negativi).
La durata ottimale del periodo di follow up specialistico non è definita da studi clinici randomizzati; può essere variabile a seconda delle condizioni del paziente (*frail* o anziano), delle classi di rischio e degli specifici accordi tra specialisti e medici di assistenza primaria. Nella maggior parte delle situazioni è più intenso nei primi due anni successivi al trattamento primario. I dati retrospettivi in nostro possesso documentano recidive di malattia anche dopo il quinto anno nelle forme ad alto rischio, pertanto in tali casi è consigliato un follow up prolungato fino al 10° anno prima di demandare i controlli al medico di medicina generale. Nei casi che vengono destinati al territorio, è opportuno creare un circuito che, una volta accertata la ripresa di malattia, consenta il rientro del paziente nel circuito specialistico. Si ritiene utile suggerire l'astensione dal fumo e l'adozione di stili di vita salutari e corretta alimentazione (correlazione tra fumo, obesità e carcinoma renale). Non vi è invece evidenza in letteratura di particolari procedure di sorveglianza per secondi tumori. Per i pazienti sottoposti a chirurgia *nephron-sparing* il follow-up previsto è lo stesso adottato nel caso di nefrectomia radicale poiché gli *outcome* delle due metodiche chirurgiche sono sovrapponibili. Per quanto concerne le metodiche mini-invasive i dati sono pochi ed i pareri controversi. A tutt'oggi non vi sono indicazioni precise circa il follow-up dopo chirurgia mini-invasiva.

Nota L- Follow-up per RCC ereditario

Non vi sono studi in letteratura riguardo al follow-up dei pazienti con RCC ereditario. I tumori ereditari sembrano avere un basso potenziale metastatico rispetto alle neoplasie sporadiche e sembra che il rischio di metastatizzazione aumenti con le dimensioni della neoplasia (T >3 cm). Su queste basi il follow-up è principalmente basato sulle dimensioni del tumore piuttosto che sull'istologia, localizzazione e multifocalità [54]. Tuttavia i pazienti che presentano un fenotipo aggressivo dovrebbero essere sottoposti a stretto monitoraggio con esami strumentali ogni 3-6 mesi. Per

contro, i pazienti con basso rischio di progressione o ripresa di malattia potrebbero essere ristudiati con tecniche di *imaging* ogni 2-3 anni [54].

Procedura	Raccomandazione	Qualità dell'evidenza SIGN	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Nei pazienti a basso rischio anamnesi ed esame obiettivo annuali fino al 5° anno. Nei pazienti a rischio intermedio ed alto ogni 6 mesi fino al 5° anno[51]	**D**	**Positiva debole**
Controlli ematochimici	Monitoraggio della funzionalità renale nei pazienti con insufficienza renale già presente al momento dell'intervento chirurgico ed in coloro che nel post-intervento hanno evidenziato un aumento dei valori sierici di creatinina. In questi ultimi e nei pazienti con comorbidità o frail sono utili una determinazione dei valori di creatinina già a 4-6 settimane dall'intervento chirurgico più una valutazione della *clearance*. Viene difatti evidenziato come il eGFR < 60 ml/min definisca come unfit il paziente con concomitanti comorbidità urologiche [51]	**D**	**Positiva debole**
Imaging	Nei <u>pazienti a basso rischio</u>: Rx torace ed ecografia addome annuali come alternative valide rispetto a TC torace annuale e TC addome ogni 2 anni fino al 5° anno. Nei pazienti a <u>rischio intermedio/alto:</u> TC torace + addome con mdc ogni 6 mesi fino al terzo anno. La TC del cranio è considerata opzionale [51, 52]	**D**	**Positiva debole**
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono "sconsigliati": prelievo per emocromo ed esami biochimici; determinazione dei marcatori tumorali (CEA, NSE, CYFRA 21.1, CA 125, ecc.); TC-PET con FDG; scintigrafia ossea; ecografia addome e Rx torace (nel sottogruppo dei pazienti a rischio intermedio/alto)	**D**	**Negativa debole**

Tabella 7 – Follow up dopo chirurgia radicale

Le raccomandazioni sul follow up dopo chirurgia radicale riportate in tabella 7 sono basate su "*expert opinion*" non essendo presenti in letteratura studi clinici a riguardo. L'utilizzo degli esami ematochimici è da riferirsi al monitoraggio della funzionalità renale e non al follow up oncologico.

Bibliografia

1. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, et al. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. J Urol 2009;181:2009-2017.
2. Zini L, Perrotte P, Capitanio U, et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. Cancer 2009;115:1465-1471.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004;351:1296-1305.
4. MacLennan, S., et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. Eur Urol, 2012.
5. Gratzke, C., et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. BJU Int, 2009. 104: 470.
6. Hemal, A.K., et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. J Urol, 2007. 177: 862.
7. Antonelli A, Ficarra V, Bertini R, et al. Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. BJU Int. 2012 Apr;109(7):1013-8.
8. Simone G, Tuderti G, Anceschi U, et al. Oncological outcomes of minimally invasive partial versus minimally invasive radical nephrectomy for cT1-2/N0/M0 clear cell renal cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. World J Urol. 2017 May;35(5):789-794.
9. Meskawi M, Becker A, Bianchi M, et al. Partial and radical nephrectomy provide comparable long-term cancer control for T1b renal cell carcinoma. Int J Urol. 2014 Feb;21(2):122-8.
10. Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F, et al. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. Eur Urol. 2017 Apr;71(4):606-617.
11. Kunath F, Schmidt S, Krabbe LM, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. Cochrane Database Syst Rev. 2017 May 9;5:CD012045.
12. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. Eur Urol. 2015 Apr;67(4):683-9.
13. Satasivam P, Reeves F, Rao K, et al. Patients with medical risk factors for chronic kidney disease are at increased risk of renal impairment despite the use of nephron-sparing surgery. BJU Int. 2015 Oct;116(4):590-5.
14. Gill, I.S., et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. J Urol, 2007. 178: 41.
15. Lane, B.R., et al. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. J Urol, 2010. 183: 473.
16. Muramaki, M., et al. Prognostic Factors Influencing Postoperative Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Small Renal Tumors who Underwent Partial Nephrectomy. Curr Urol, 2013. 6: 129.
17. Masson-Lecomte, A., et al. A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. Urol Oncol, 2013. 31: 924.
18. Choi, J.E., et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2015. 67: 891
19. Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. Eur Urol. 2009 Jan;55(1):28-34.
20. Bekema HJ, Maclennan S, Imamura M, et al. Systematic Review of Adrenalectomy and Lymph Node Dissection in Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2013 Apr 23.
21. Lane, B.R., et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. J Urol, 2009. 181: 2430.
22. Bekema, H.J., et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. Eur Urol, 2013. 64: 799.
23. Maxwell, N.J., et al. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma Br J Radiol, 2007. 80: 96
24. Lamb, G.W., et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy-natural history, complications, and outcome. Urology, 2004. 64: 909.
25. Jewett, M.A., et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. Eur Urol, 2011. 60: 39.

26. Smaldone, M.C., et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: asystematic review and pooled analysis. Cancer, 2012. 118: 997.
27. Rais-Bahrami S, Guzzo TJ, Jarrett TW, et al. Incidentally discovered renal masses: oncological and perioperative outcomes in patients with delayed surgical intervention. BJU Int 2009;103:1355- 1358.
28. Pierorazio, P.M., et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. Eur Urol, 2015. 68: 408.
29. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma--a meta-analysis and review.J Urol. 2008 Apr;179(4):1227-33.
30. Whitson JM, Harris CR, Meng MV. Population-based comparative effectiveness of nephron-sparing surgery vs ablation for small renal masses.BJU Int. 2012 Nov;110(10):1438-43.
31. Wu SD, Viprakasit DP, Cashy J, et al. Radiofrequency ablation-assisted robotic laparoscopic partial nephrectomy without renal hilar vessel clamping versus laparoscopic partial nephrectomy: a comparison of perioperative outcomes. J Endourol. 2010 Mar;24(3):385-91.
32. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: A multicentric randomized study. J Clin Oncol.2001;19:425-431.
33. Messing EM, Manola J, Wilding G, et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. J Clin Oncol.2003; 21:1214-1222.
34. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: A Cytokine Working Group randomized trial. J Clin Oncol.2003; 21:3133-3140.
35. Passalacqua R, Buzio C, Buti S, et al. Adjuvant low-dose interleukin-2 (IL2) plus interferone-alpha (IFN-α) in operable renal cell cancer (RCC). A phase III, randomized, multicenter, independent trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC). 2007 ASCO Annual Meeting: LBA5028.
36. Massari F, Bria E, Maines F, et al. Adjuvant Treatment for Resected Renal Cell Carcinoma: Are All Strategies Equally Negative? Potential Implications for Trial Design With Targeted Agents. Clin Genitourin Cancer. 2013 Jun 28.
37. Belldegrun AS, Chamie K, Kloepfer P, Fall B, Bevan P, Störkel S, Wilhelm O, Pantuck AJ. ARISER: A randomized double blind phase III study to evaluate adjuvant cG250 treatment versus placebo in patients with high-risk ccRCC—Results and implications for adjuvant clinical trials. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 4507^)
38. Haas NB, Manola J, Uzzo RB, Atkins MB et al: Initial results from ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. Meeting: 2015 Genitourinary Cancers SymposiumJ Clin Oncol 33, 2015 (suppl 7; abstr 403).
39. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, Flaherty KT, Uzzo RG, et al: Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. JAMA Oncol. 2017 Mar 9. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0076. [Epub ahead of print].
40. Ravaud A, Motzer RJ et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. N Engl J Med. 2016 Oct 9.
41. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F et al: Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol 35. © 2017
42. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol. 2004 171:1071-1076.
43. Sonpavde G, Sternberg CN. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer Curr Urol Rep. 2012 Apr;13(2):136-46.
44. Schrader AJ, Steffens S, Schnoeller TJ, et al. Neoadjuvant therapy of renal cell carcinoma: a novel treatment option in the era of targeted therapy? Int J Urol. 2012 Oct;19(10):903-7.
45. Rini BI, Plimack ER, Takagi T, et al: A Phase II Study of Pazopanib in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma to Optimize Preservation of Renal Parenchyma. J Urol. 2015 Mar 23. pii: S0022-5347(15)03398-4. doi: 10.1016/j.juro.2015.03.096. [Epub ahead of print]
46. Karam JA, Devine C, Urbauer DL et al: Phase 2 Trial of Neoadjuvant Axitinib in Patients with Locally Advanced Nonmetastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. European Urology 66 (2014) 874–880
47. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, et al. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. Urol Clin North Am 30:843-852, 2003.
48. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. Mayo Clin Proc 75:1236-1242, 2000.
49. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. J Clin Oncol 20:4559-4566, 2002.

50. Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, et al.Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. Cancer 104:1362-1371, 2005.
51. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. J Urol 174:466-472, 2005.
52. Casalino DD et al. ACR Appropriateness Criteria Post-Treatment Follow up of renal cell carcinoma. Am Coll Radiol 2014
53. Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, et al. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. Eur Urol 51:1490-1500, 2007.
54. Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. J Urol 172:63-65, 2004.

5. Trattamento della malattia avanzata e metastatica

5.1 Malattia localmente avanzata

Per malattia localmente avanzata si intende un tumore con estensione oltre la fascia di Gerota, coinvolgente il surrene o organi contigui, o un tumore con interessamento cavale o linfonodale massivo. La chirurgia della malattia localmente avanzata richiede una attenta valutazione strumentale preoperatoria (TC o RMN) in merito alla trombosi cavale risulta necessario identificare correttamente il livello del trombo neoplastico per la pianificazione dell'intervento chirurgico. Necessaria una valutazione della diffusione della malattia ad altre sedi in quanto la chirurgia delle neoplasie con trombosi cavale risulta utile prognosticamente solo in assenza di malattia metastatica [1-3]. In merito al tipo di chirurgia, oggi iniziano ad esserci esperienze di approccio robot assistito anche alla trombosi cavale sotto diaframmatica [4] comunque per il momento lo standard è rappresentato dalla chirurgia open.
In presenza di malattia locally advanced la chirurgia è gravata da complicanze che appaiono correlate con diversi fattori tra cui la necessità di eseguire procedure chirurgiche concomitanti come emicolectomia, epatectomia, splenectomia o pancreasectomia oltre all'età del paziente e alle comorbidità [5].
In presenza di tumori giudicati non resecabili può trovare indicazione l'embolizzazione arteriosa per controllo dei sintomi (ematuria).

5.2 Trattamento chirurgico della malattia avanzata

Nei pazienti affetti da neoplasia renale metastatica, candidati a terapia sistemica e suscettibili di trattamento chirurgico [P] la nefrectomia citoriduttiva [I] dovrebbe essere eseguita prima del trattamento medico [C]?

Nefrectomia citoriduttiva

Nell'era del trattamento con citochine, due studi prospettici randomizzati (SWOG-trial 8949 [6], EORTC 30947 [7]) hanno confrontato in termini di sopravvivenza globale i pazienti sottoposti a nefrectomia citoriduttiva (NC: rimozione chirurgica della neoplasia renale in pazienti con malattia metastatica) e sequenziale trattamento sistemico con IFN-α vs i pazienti sottoposti a trattamento sistemico con IFN-α. L'analisi combinata [8] dei due studi ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza globale pari a 5.8 mesi ed una riduzione del rischio di morte pari al 31% per i pazienti sottoposti a nefrectomia citoriduttiva indipendentemente dai fattori prognostici considerati (*performance status*, sedi di malattia e estensione di malattia). La mortalità peri-operatoria associata alla nefrectomia citoriduttiva è risultata pari all'1.5% e le complicanze peri-operatorie di grado severo pari al 5% [8] (**Livello di Evidenza: 1+**).

Con l'introduzione delle terapie a bersaglio molecolare (TT, *target therapy*) nel trattamento del carcinoma renale metastatico i risultati della analisi combinata devono essere rivalutati alla luce dei migliori risultati conseguiti da tali farmaci rispetto all'immunoterapia in termini sopravvivenza globale (*overall survival*, OS).
Le migliori evidenze attuali sull'efficacia della nefrectomia citoriduttiva sono ricavate da casistiche di database, per loro natura associate a un importante rischio di *bias*.
Tutti questi studi dimostrano un vantaggio della nefrectomia citoriduttiva in termini di sopravvivenza globale [8-9] (Livello di evidenza: 3) anche se con delle limitazioni questi studi hanno comunque permesso di identificare un gruppo di pazienti che non traggono benefici dalla nefrectomia citoriduttiva: pazienti con sopravvivenza stimata <12 mesi e con 4 o più fattori di rischio (sec. IDMC).

Sono stati recentemente presentati i risultati di due trial (SURTIME e CARMENA) aventi come obiettivo di definire il ruolo della nefrectomia citoriduttiva.
Lo studio randomizzato SURTIME (sunitinib + nefrectomia citoriduttiva immediata vs. differita), chiuso per mancato arruolamento con 99 pazienti in 19 centri dopo 5.7 anni, ha permesso una analisi della sola Progression Free Rate (PFR) a 28 settimane, valutando la NC come non significativa (HR: [95% CI]: 0.88 [0.59-1.37], p = 0.569). Tuttavia pur fallendo nell' outcome primario nei pazienti trattati con NC differita si è osservata una sopravvivenza globale migliore e complicanze sovrapponibili alla nefrectomia immediata. Questi dati non raggiungono livelli significativi per il numero limitato di osservazioni.
All'ASCO 2018 sono stati presentati, in sessione plenaria, i risultati dello studio CARMENA, contemporaneamente pubblicati sul NEJM [10]. L'arruolamento, durato 8 anni, si è fermato a 450 pazienti ad intermedio (57%) e alto rischio (43%), rispetto ai previsti 576. Il disegno dello studio era calibrato per una non inferiorità dei 2 trattamenti per intention-to-treat. Lo studio ha dimostrato una non inferiorità di sunitinib da solo versus nefrectomia d'emblèe seguita da sunitinib, per quanto riguarda la sopravvivenza globale. Nell'editoriale di RJ Motzer e P Russo presente nella stessa rivista, i due Autori confutano i risultati ottenuti, affermando che lo studio, sbilanciato per distribuzione dei pazienti localmente avanzati e per cross-over verso i bracci opposti di trattamento, elevata percentuale di pazienti ad alto rischio, non apporterebbe ad un radicale cambiamento della pratica clinica, ma confermerebbe la necessità di vagliare attentamente le caratteristiche dei pazienti, evitando di eseguire la nefrectomia citoriduttiva nei pazienti ad alto rischio, valutando attentamente coloro che possono giovarsene [10-12].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nei pazienti affetti da neoplasia renale metastatica, candidati a terapia sistemica e suscettibili di trattamento chirurgico [P] la nefrectomia citoriduttiva [I] dovrebbe essere eseguita prima del trattamento medico [C].	**Positiva forte**

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti affetti da neoplasia renale metastatica, rischio intermedio/poor, PS 0-1 sec ECOG, candidati a terapia sistemica e suscettibili di trattamento chirurgico [P], l'omissione della nefrectomia citoriduttiva [I] può essere presa in considerazione.	**Positiva debole**

Chirurgia delle metastasi

Nei pazienti affetti da neoplasia renale con metastasi sincrone/metacrone resecabili [P] la metastasectomia completa (resezione R0) [I] dovrebbe essere presa in considerazione in prima intenzione?

La rimozione completa delle lesioni secondarie contribuisce a migliorare la prognosi dei pazienti con carcinoma renale metastatico.
Una recente casistica retrospettiva [13] (**Livello di evidenza: 3**) ha indicato un vantaggio in termini di sopravvivenza cancro-specifica (*cancer-specific survival*, CSS) a favore della resezione completa delle metastasi a distanza da RCC (CSS, 4.8 anni vs 1.3 anni) indipendentemente dalle sedi di malattia (polmone vs altre sedi, singola metastasi vs multiple metastasi suscettibili di resezione completa) e dall'epoca d'insorgenza (metastasi sincrone vs asincrone).
Per i pazienti sottoposti a metastasectomia polmonare è stata registrata una CSS a 5 anni del 73,6% dopo resezione completa delle metastasi polmonari e del 19% a seguito della resezione incompleta delle stesse; per i pazienti con metastasi multiple in altre sedi la CSS a 5 anni è risultata pari al 32,5% con la resezione completa e 12,4% con la resezione incompleta; il vantaggio, seppur inferiore, persiste in presenza di più di 3 metastasi a distanza ed in caso di metastasi asincrone multiple.
All'analisi multivariata, la persistenza di malattia residua dopo metastasectomia si associa ad un significativo aumento del rischio di morte cancro-specifica (HR 2.91, 95% CI 2.17-3.90).
Attualmente non disponiamo di studi randomizzati disegnati per poter trarre ulteriori informazioni relative alle modalità ed al *timing* della strategia multimodale, tuttavia gli esperti di patologia [14] suggeriscono di strutturare l'algoritmo terapeutico del singolo paziente mRCC (*metastatic Renal Cell Carcinoma*) sulla base dei risultati conseguiti a favore della radicalità chirurgica.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti affetti da neoplasia renale con metastasi sincrone/metacrone resecabili [P] la metastasectomia completa (resezione R0) [I] dovrebbe essere presa in considerazione in prima intenzione.	**Positiva forte**

5.3 Trattamento medico della malattia avanzata

Il 20-25% dei pazienti con neoplasia renale si presenta alla diagnosi con malattia avanzata, mentre circa un terzo dei soggetti sottoposti ad escissione (quasi sempre nephron sparing) del tumore primitivo svilupperà una recidiva a distanza nel corso della propria vita: la scelta della migliore terapia medica per la malattia avanzata è quindi cruciale.
Questa scelta è resa complessa da due ordini di fattori: 1) la numerosità di opzioni terapeutiche rese disponibili dalla ricerca nel corso di questi ultimi anni; 2) la scarsa confrontabilità degli studi per l'eterogeneità delle popolazioni. A questo dobbiamo aggiungere la totale assenza di fattori predittivi validati e una certà eterogeneità nell'uso delle classificazioni prognostiche. L'insieme di questi elementi deve indurre ad una certa cautela nell'espressione di indicazioni terapeutiche "categoriche".
Nel corso di questa trattazione parleremo dei farmaci attualmente approvati dall'EMA, resi rimborsabili dall'AIFA e quindi disponibili in commercio: sunitinib, pazopanib, bevacizumab+IFN-α2a, temsirolimus, cabozantinib, sorafenib, everolimus, axitinib e alla nuova classe di farmaci immunoterapici, in particolare a nivolumab. Analizzeremo inoltre, il ruolo della combinazione di Ipilimumab e Nivolumab, nonché di due monoterapie – cabozantinib e tivozanib (in prima linea), nonché della combinazione di lenvatinib (un

inibitore multiplo del recettore della tirosin-chinasi) in combinazione con everolimus, per la rilevanza dei dati clinici ad essi attribuiti.

Opzioni terapeutiche di prima linea

Al momento sono disponibili, e rimborsabili in Italia, 4 possibili opzioni terapeutiche di prima linea: sunitinib, pazopanib, bevacizumab+inteferone-α2a e temsirolimus (quest'ultimo, con indicazione ristretta all'uso nei casi definibili *poor risk*, a cattiva prognosi). Sorafenib, sempre in accordo alla registrazione, può essere impiegato per casi selezionati definibili *unsuitable* (cioè non appropriati) per un trattamento iniziale con citochine.

1) Sunitinib

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. Motzer, il trattamento con sunitinib dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta?

Sunitinib è una piccola molecola orale in grado di inibire l'attività tirosin-chinasica (*Tyrosine-Kinase inhibitor*, TKi) del *Vascular Endothelial Growth Factor receptor*-2 (VEGFr-2) e del *Platelet Derived Growth Factor Receptor* (PDGFR). E' in grado, inoltre, di inibire altri *target* tra cui il recettore transmembranario ad attività tirosin-chinasica Kit. I primi studi di fase II, effettuati da Motzer nel 2006 su pazienti in progressione dopo citochine, evidenziarono un'elevata attività del farmaco con risposte parziali nel 36-40% dei casi, una sopravvivenza mediana libera da progressione (*median progression-free survival*, mPFS) di 8.1/8.7 mesi ed una discreta tollerabilità [15, 16].
Nel 2007 è stato pubblicato lo studio di Motzer [17] di superiorità di sunitinib vs interferon-α2a (IFN-α) su un campione di 750 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico non precedentemente trattati con terapia sistemica; sunitinib veniva impiegato alla dose giornaliera di 50 mg per quattro settimane consecutive seguita da due di pausa (cosiddetta schedula 4/2 o classica), mentre IFN-α veniva somministrato al dosaggio di 9 MIU tre volte la settimana. Gli end-points erano la sopravvivenza libera da progressione (median progression-free survival, mPFS), il tasso di risposte obiettive (objective response rate, ORR), la sopravvivenza globale (overall survival, OS), la qualità della vita e la tollerabilità. Tale studio ha evidenziato [18]:
- incrementi significativi della risposta obiettiva: 47% nei pazienti che hanno ricevuto sunitinib (95% CI, 42%-52%) vs 12% con IFN-α (95% CI, 9%-16%) P < 0.001;
- una mPFS di 11 mesi con sunitinib (95% CI, 11-13) e 5 mesi con IFN-α (95% CI, 4-6) con un hazard ratio di 0.539; 95% CI, 0.451- 0.643; P < 0.001;
- un vantaggio ai limiti della significatività statistica per la OS (26.4 mesi, 95% CI, 23.0- 32.9 vs 21.8 mesi, 95% CI, 17.9-26.9) p =0.051 con un hazard ratio di 0.821 (95% CI, 0.673-1.001); i dati di sopravvivenza diventano 26.4 vs 20 mesi, p =0.036, una volta rimossi i 25 casi di crossover verso sunitinib;
- una maggiore incidenza di eventi avversi nel gruppo sunitinib rispetto al gruppo IFN-α, anche se in entrambi i gruppi, la percentuale di eventi avversi G3/4 e anomalie di laboratorio è rimasta relativamente bassa. Fatigue G3/4 è stata significativamente più alta nei pazienti con IFN-α rispetto a sunitinib (13.6% vs. 10.9%, RR 0.80 [0.54-1.18]); la diarrea G3/4 ha avuto una maggiore incidenza nei pazienti che hanno ricevuto sunitinib (9.1% vs 1.1%, RR 8.11 [2.91-22.64] P<0.05), ipertensione G3/4 (12% vs 1.1%, RR 10.74 [3.9-29.56] P<0.05), e sindrome mano piede G3/4 (9.1% vs. 1.1, RR 8.11 [2.91-22.64] P<0.05);
- una migliore qualità di vita nei pazienti che hanno ricevuto sunitinib (P<0.001), come riportato dai pazienti attraverso l'utilizzo dei questionari FACT-G and FKSI [18].
Sono state rilevate le seguenti limitazioni: possibile performance bias dovuta alla mancanza di mascheramento dell'outcome assessor; i dati di OS possono essere stati influenzati dal crossover (da braccio IFN a braccio sunitinib) al momento dell'analisi di PFS.

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, *rischio basso (good risk)-intermedio* sec. Motzer, il trattamento con *Sunitinib* dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.	**Positiva forte**

Vedi Allegato:Tabelle GRADE evidence profile.

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, *poor risk* sec. Motzer, il trattamento con *Sunitinib* può essere preso in considerazione come primo approccio terapeutico?

Lo studio pubblicato da Gore [19] nel 2009 di tipo osservazionale (serie di casi) su un campione di 373 pazienti con carcinoma renale metastatico, poor risk sec. Motzer, in qualsiasi linea di trattamento (studio internazionale di accesso allargato (Expanded Access Program, EAP) avente come obiettivo la valutazione dell'impiego di sunitinib 50 mg/die per quattro settimane consecutive seguite da due di pausa da condurre sugli outcomes di PFS, OS e tollerabilità, ha evidenziato:
- una OS mediana di 5.3 mesi;
- una PFS mediana di 4.1 mesi;
- un'incidenza di diarrea G3/4 del 4.6% (IC 95% 4.02 - 5.27), di fatigue G3/4 del 7.9% (IC 95% 7.13 - 8.73), di sindrome mano piede G3/4 del 6.1% (IC 95% 5.41 - 6.83), di ipertensione G3/4 del 5.1% (IC 95% 4.49 - 5.79).

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico con istologia a cellule chiare, *poor risk* sec. Motzer, il trattamento con *Sunitinib* può essere preso in considerazione come primo approccio terapeutico.	**Positiva debole**

Vedi Allegato:Tabelle GRADE evidence profile.

La tollerabilità del farmaco è stata accettabile [16, 19], le principali tossicità sono state una marcata astenia/fatigue ed ipertensione, associate a tossicità di tipo ematologico, cardiologico, endocrino (in particolare ipotiroidismo), gastroenterico (stomatite, diarrea) e cutaneo (*hand-foot skin reaction*). Da notare che i dati relativi alla tossicità cardiaca e tiroidea sono stati oggetto di numerose segnalazioni in letteratura subito dopo l'immissione in commercio del farmaco con un conseguente rilevante aumento del rischio relativo per questo tipo di tossicità (eventi cardiaci o vascolari, riduzione, spesso transitoria, della frazione di eiezione ventricolare sinistra, ipotiroidismo) [20] rispetto ai dati dello studio registrativo. Appare quindi consigliabile effettuare una valutazione cardiologica basale e periodica, comprensiva di ecocardiogramma, nei pazienti da sottoporre a trattamento con sunitinib (come del resto anche con gli altri TKI), soprattutto in presenza di un'anamnesi cardiologica positiva. Utile associare anche un dosaggio basale e periodico del TSH al fine di monitorare la funzione tiroidea.

Nei pazienti con mRCC in trattamento con sunitinib schedula standard che abbiano sviluppato una tossicità G3-G4 insorta dopo la seconda settimana di terapia [P] la modifica della schedula terapeutica [I] può essere presa in considerazione unitamente a eventuale contemporanea o successiva riduzione di dose [C]?

Nel corso degli ultimi anni sono stati pubblicati molti dati sull'impiego di una schedula modificata di sunitinib (schedula 2/1, cioè due settimane di terapia seguite da una di pausa) che ridurrebbe in modo significativo alcune tossicità. L'impiego di tale schedula, al momento non suggerito per un uso ab initio data la natura retrospettiva dei dati disponibili, potrebbe essere valutato in alternativa o insieme a riduzioni di dose in pazienti nei quali si sviluppi una tossicità elevata, in particolare nelle settimane di trattamento successive alle prime due [21].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti con mRCC in trattamento con sunitinib schedula standard che abbiano sviluppato una tossicità G3-G4 insorta dopo la seconda settimana di terapia [P] la modifica della schedula terapeutica [I] può essere presa in considerazione unitamente a eventuale contemporanea o successiva riduzione di dose [C].	**Positiva debole**

Tornando allo studio registrativo, l'analisi della Qualità di Vita (Q*uality of Life*, QoL) ha evidenziato un significativo miglioramento a favore di Sunitinib (vs IFN-α) dei punteggi dei questionari (validati) utilizzati per la valutazione [22]. Vedi anche studio "COMPARZ".

2) Pazopanib

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. Motzer, il trattamento con Pazopanib dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta?

Pazopanib è un antiangiogenico per uso orale attivo su VEGFR, PDGFR e c-Kit. I primi studi di fase I/II, presentati nel 2005 e 2008, ne hanno evidenziato attività e tollerabilità in pazienti con mRCC [23,24].
Lo studio pubblicato da Sternberg [25, 26] nel 2010, condotto in termini di singolo studio con disegno di tipo sperimentale (comparativo di superiorità) su un campione di 435 pazienti (54% naïve, 233 casi, e 46% pre-trattati con citochine, 202 casi), affetti da carcinoma renale metastatico avente come obiettivo la valutazione dell'impiego di pazopanib, al dosaggio giornaliero di 800 mg, o placebo (randomizzazione 2:1) da condurre sugli outcomes di PFS, tassi di risposta e tollerabilità, ha evidenziato:
- significativi vantaggi in termini di risposta obiettiva (risposte parziali nel 30% (95% CI, 25.1-35.6) vs 3% dei casi, stazionarietà di malattia nel 38 vs 41%;
- una PFS mediana di 9.2 vs 4.2 mesi nella popolazione complessiva (hazard ratio [HR], 0.46; 95% CI, 0.34 - 0.62; P<0.0001) e di 11.1 vs 2.8 mesi nella popolazione di prima linea (HR, 0.40; 95% CI, 0.27 - 0.60; P<0.0001);
- effetti collaterali derivanti dal trattamento nella maggior parte dei casi di grado 1-2; tra gli eventi di grado ≥3 i più frequenti sono stati diarrea, ipertensione, fatigue, iponatremia e, sopratutto, tossicità epatica. La probabilità di sviluppare questo tipo di tossicità sembra essere maggiore in pazienti con preesistenti patologie epatiche;
- un trend non significativo a favore di pazopanib (nei confronti del placebo) dei punteggi dei questionari (validati) somministrati per quanto riguarda l'analisi della QoL [27].

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico con istologia a cellule chiare, rischio basso (good risk)-intermedio sec. Motzer, il trattamento con Pazopanib dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.	**Positiva forte**

Vedi Allegato:Tabelle GRADE evidence profile

Lo studio "***COMPARZ***" [28] ha confrontato in un trial prospettico randomizzato di "non inferiorità" avente come endpoint primario mPFS, pazopanib e sunitinib in pazienti affetti da mRCC non precedentemente sottoposti a terapia sistemica. Lo studio ha dimostrato la non inferiorità di pazopanib rispetto a sunitinib in termini di PFS [mPFS, rispettivamente, 8.4 mesi (CI 95% 8.3-10.9) vs 9.5 mesi (CI 95% 8.3-11.1) con un HR di 1.047 (CI 95% 0.898-1.220) per un margine predeterminato di non inferiorità di 1.25] ed un diverso quadro di tossicità prevalenti per i due farmaci (in particolare, tossicità cutanea ed ematologica *vs* tossicità epatica). Da segnalare che in oltre il 30% dei casi la valutazione dell'endpoint primario (*mPFS by central, independent review*) ha modificato la precedente valutazione dello Sperimentatore locale, con conseguente perdita alla valutazione di tali pazienti (*patient withdrawal*). Da qui la necessità/opportunità di integrare la casistica originariamente pianificata per tale studio con quella di uno studio del tutto simile nel disegno, in contemporanea esecuzione sui soli pazienti asiatici. I parametri di QoL sono stati generalmente favorevoli a pazopanib, ma il miglioramento nei confronti di sunitinib è sempre stato di entità inferiore alla differenza minima di interesse clinico (M.I.D.) a suo tempo definita per i questionari utilizzati.
Un altro studio di confronto fra i due farmaci, PISCES [29], aveva invece l'originale obiettivo di valutare la "patient preference" tra pazopanib e sunitinib nell'ambito di un disegno di studio con *cross-over* (10 settimane per ciascuno dei due farmaci a confronto inframmezzati da due settimane di *wash out*). Dallo studio è emersa una chiara preferenza a favore di pazopanib; il questionario di *patient preference* non aveva ricevuto tuttavia una validazione esterna e oltre il 30% dei pazienti randomizzati non ha potuto essere valutato per l'endpoint primario dello studio.

3) Bevacizumab++IFN-α

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, *rischio basso-intermedio* sec. Motzer, il trattamento con *Bevacizumab+IFN-α* può essere preso in considerazione come primo approccio terapeutico?

Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di legare direttamente tutte le principali isoforme circolanti di VEGF (VEGF-A, B e C) neutralizzandone la funzione di stimolo sull'angiogenesi. Il primo studio di fase II in monoterapia su pazienti affetti da mRCC è stato effettuato da Yang su 116 pazienti in progressione dopo citochine, randomizzati tra due livelli di dose di bevacizumab (3 o 10 mg/Kg) o placebo. I risultati dello studio hanno evidenziato un'attività di bevacizumab alla dose di 10mg/kg, con risposte parziali nel 10% dei casi ed una mediana di PFS di 4.8 mesi (3 con la bassa dose, 2.5 con placebo) [30]. I risultati positivi di un altro studio di fase II che aveva valutato la possibile sinergia di un combinazione con erlotinib (risposte obiettive nel 25% dei casi) non sono stati confermati da un successivo studio randomizzato [31, 32].
Lo studio AVOREN, pubblicato da Escudier [33] nel 2007, condotto in termini di singolo studio (comparativo di superiorità) su un campione di 649 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico non precedentemente trattati (tutti nefrectomizzati e con un Karnofsky Performance Status tra 70 e 100), avente come obiettivo la valutazione della combinazione bevacizumab (10 mg/kg ogni 2 settimane) + IFN-α (9 MIU

sottocute tre volte a settimana) vs IFN-α + placebo da condurre sugli outcomes di OS, PFS e tossicità, ha evidenziato:
- una OS di 23.3 mesi con bevacizumab + IFN-α vs 21.3 mesi con IFN-α + placebo (HR 0.91; 95% CI, 0.76 to 1.10; P = 0.3360) [27]; il 35% circa dei pazienti dello studio, ha effettuato, dopo progressione e in entrambe le braccia dello studio, un trattamento con TKI. La OS osservata in questi casi è stata di 38.6 vs 33.6 mesi (HR = 0.80; 95% CI, 0.56 to 1.13, p = n.s.) [34];
- vantaggi significativi della combinazione in termini di risposta obiettiva (31 vs 12%, valutato dagli investigatori) e mediana della PFS (10.2 vs 5.4 mesi);
- una tollerabilità al trattamento discreta anche se il 40% dei pazienti ha dovuto ridurre i dosaggi di interferone (da 9 MU a 6 o 3 MU/tre volte a settimana) per effetti collaterali ad esso correlati: ipertensione G3/4 nel 3.3% vs 0.66% (RR 4.96 (CI 95%, 1.11-22.21), fatigue G3/4 nel 11.9% vs 0.82% (RR 1.49 (CI 95%, 0.93-2.4), proteinuria G3/4 nel 6.5% vs 0% (RR 40.61 (CI 95%, 2.47-666.56), rispettivamente per Bevacizumab + IFN-α e IFN-α + placebo.
E' stata rilevata la seguente limitazione:
- i dati su OS possono essere stati influenzati dal cross over (da braccio placebo + IFN-α a braccio bevacizumab + IFN-α) al momento dell'analisi di PFS.
Lo studio CALGB 90206 pubblicato da Rini [35-37] nel 2008, condotto in termini di singolo studio di tipo sperimentale (comparativo di superiorità), su un campione di 732 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico non precedentemente trattati avente come obiettivo la valutazione della combinazione bevacizumab (10 mg/kg ogni 2 settimane) + IFN-α (9 MIU sottocute tre volte a settimana) vs IFN-α in monoterapia da condurre sugli outcomes di sopravvivenza globale (overall survival, OS), sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS), tassi di risposta e tossicità, ha evidenziato:
- una mOS 18.3 con la combinazione bevacizumab + IFN-α vs 17.4 mesi con IFN-α, HR 0.86 (CI 95%, 0.73-1.01, p =0.097);
- una mPFS di 8.5 mesi (CI 95%, 7.5-9.7) con la combinazione bevacizumab + IFN-α vs 5.2 mesi (CI 95%, 3.1-5.6) con IFN-α, HR 0.67 (CI 95%, 0.57-0.79, p <0.0001);
- risposte obiettive rispettivamente nel 25.5% vs 13.1%;
- per quanto riguarda la tossicità: ipertensione G3/4 nel 9.8% vs 0% (RR 69.62 (CI 95%, 4.29-1129.99), fatigue G3/4 nel 36.6% vs 29.8% (RR 1.23 (CI 95%, 0.99-1.51), proteinuria G3/4 nel 15.3% vs 0.29% (RR 53.40 (CI 95%, 7.43-383.66), rispettivamente per Bevacizumab + IFN-α e IFN-α .
Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
- per quanto riguarda il dato della OS rischio di bias in quanto l'endpoint è stato modificato dopo analisi ad interim pianificata su PFS e imprecision in quanto l'intervallo di confidenza al 95% crossa la linea di non differenza e il limite inferiore supera la differenza minima clinicamente rilevante (0.75);
- per quanto riguarda il dato della PFS, possibili performance e detection bias dovuti alla mancanza di mascheramento dell'outcome assessor;
- per quanto riguarda la fatigue, possibili performance bias dovuti alla mancanza di mascheramento dell'outcome assessor e imprecision in quanto l'intervallo di confidenza al 95% crossa la linea di non differenza e il limite superiore supera la differenza minima clinicamente rilevante (1.25).

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, *rischio basso-intermedio* sec. Motzer, il trattamento con *Bevacizumab+IFN-α* può essere preso in considerazione come primo approccio terapeutico.	**Positiva debole**

Vedi Allegato:Tabelle GRADE evidence profile.

4) Temsirolimus

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, poor risk secondo la classificazione modificata per lo studio del MSKCC, il trattamento con Temsirolimus può essere preso in considerazione come primo approccio terapeutico?

Temsirolimus è un inibitore per uso iv del pathway di m-TOR (*mammalian Target of Rapamycin*, una serin-treonin-kinasi implicata nei processi di regolazione della trasduzione e degradazione delle proteine e angiogenesi). Un primo studio randomizzato di fase II, condotto da Atkins su 111 pazienti in progressione dopo citochine o chemioterapia, ha evidenziato risposte parziali o complete e un controllo di malattia rispettivamente nel 7.2% e 50% dei casi ed una mPFS di 5.8 mesi. Non essendosi osservate significative differenze di attività fra i tre livelli di dose testati (25, 75, 250 mg) la dose più bassa (25 mg settimanali), anche in considerazione dell'attività immunosoppressiva del farmaco, fu quella prescelta per il successivo sviluppo [38]. L'attività evidenziata anche in pazienti *poor risk*, secondo la classificazione del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) [39] ha infine portato a testare il farmaco in prima linea proprio in questa categoria di pazienti.
Lo studio pubblicato da Hudge [40] nel 2007, condotto in termini di singolo studio di tipo sperimentale (comparativo di superiorità) su un campione di 626 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico, non precedentemente trattati, poor risk, secondo la classificazione del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), avente come obiettivo la valutazione dell'utilizzo di temsirolimus (25 mg iv settimanali), vs IFN-α2a (alla dose di ben 18 MIU tre volte la settimana) vs una combinazione di basse dosi di entrambi i farmaci (temsirolimus 15 mg ed IFN-α 6 MIU tre volte la settimana) da condurre sugli outcomes di OS, PFS e tollerabilità ha evidenziato:
- una OS di 10.9 mesi (CI 95%, 8.6–12.7) con temsirolimus vs 7.3 mesi (CI 95%, 6.1–8.8) con IFN-α, HR 0.73 (CI 95%, 0.58-0.92), p =0.008;
- una PFS di 5.5 mesi (CI 95%, 3.9–7.0) con temsirolimus vs 3.1 mesi (CI 95%, 2.2–3.8) con IFN- α, HR 0.74 (CI 95%, 0.6-0.91), p<0.001;
- nessun vantaggio dalla combinazione dei due farmaci;
- astenia G3/4 nell'11% dei pazienti con temsirolimus e nel 26% dei pazienti con IFN, RR 0.47 (0.21-0.8) (P<0.001), rash G3/4 nel 4% e 0%, RR 8.66 (0.47-159.7), iperlipidemia G3/4 nel 3% e 1%, RR 2.88 (0.3-27.5), iperglicemia G3/4 nell'11% e 2%, RR 5.29 (1.19-23.56).
Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
- indirectness in quanto l'attribuzione della classe di rischio è stata fatta su 6 fattori invece dei 5 tradizionali di Motzer (a seguito di uno scarso accrual iniziale lo studio fu emendato aggiungendo un 6° fattore di rischio (sedi multiple di metastasi) ai cinque del MSKCC, modificando quindi la definizione di poor risk ed aggiungendo allo studio un 26% di casi a prognosi intermedia secondo la classificazione originale del MSKCC); il dosaggio incrementale (fino a 18 MU) dell'IFN non è quello utilizzato nella normale pratica clinica;
- possibile performance e detection bias nonostante la revisione centralizzata (34% dei casi non sottoposti a revisione centrale);
- probabile selective outcome reporting bias: nel report dello studio, i dati completi di PFS non sono disponibili nonostante sia, da protocollo, un endpoint prefissato;
- possibile performance e detection bias dovuti alla mancanza di mascheramento dell'outcome assessor.
A seguito di ciò temsirolimus è stato registrato da EMA ed FDA ed è rimborsato dall'AIFA per l'uso in prima linea in pazienti definibili *poor risk* in base alla presenza di almeno tre dei sei fattori di rischio riportati nello studio, tra i quali un KPS che sia < 80 ma ≥ 60).

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, *poor risk* secondo la classificazione modificata per lo studio del MSKCC, il trattamento con *Temsirolimus* può essere preso in considerazione come primo approccio terapeutico.	**Positiva debole**

Vedi Allegato:Tabelle GRADE evidence profile.

5) Sorafenib

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, *rischio basso-intermedio* sec. Motzer, il trattamento con *Sorafenib* dovrebbe essere preso in considerazione come primo approccio terapeutico?

Sorafenib è un inibitore orale multitarget (PDGFR, c-KIT, RAF-chinasi, altro) con verosimile prevalente attività su VEGFr-2.
Le evidenze riguardo all'impiego di Sorafenib in prima linea terapeutica dei pazienti a rischio basso-intermedio sec. Motzer sono costituite da uno studio di fase II randomizzato vs IFN-α (risultato negativo) [41], da due studi di accesso allargato [42, 43] e da 3 studi randomizzati in cui la monoterapia con Sorafenib costituiva il braccio di controllo [44-46].
La tollerabilità del farmaco si è rivelata discreta con tossicità prevalentemente cutanea e gastroenterica, oltre alla consueta ipertensione. PFS e OS, pur con significative limitazioni nel tipo di evidenze esaminate, non appaiono troppo dissimili da quanto osservato per i farmaci di più comune impiego in prima linea terapeutica.

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, *rischio basso-intermedio* sec. Motzer, il trattamento con *Sorafenib* non dovrebbe essere preso in considerazione come primo approccio terapeutico.	**Negativa debole**

Vedi Allegato:Tabelle GRADE evidence profile.

6) Interleukina-2

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, il trattamento i.v. con *IL-2 ad alte dosi* dovrebbe essere preso in considerazione come primo approccio terapeutico?

Avendo la chemioterapia dimostrato scarsa attività nel carcinoma a cellule renali, in passato e per oltre 20 anni, il trattamento standard di questa neoplasia è stato rappresentato dall'immunoterapia, e in particolare da interferone ed interleuchina-2 (IL-2), anche associati tra loro.

L'uso delle citochine è stato caratterizzato da bassi tassi di risposta globale (12,4% circa) e rilevante tossicità (sintomi difficili da quantificare e dose-limitanti come fatigue, malessere generale, anoressia) [47].
Dai due studi considerati [48, 49] emerge come l'IL-2, somministrata in bolo per via endovenosa ad alte dosi, sia in grado di determinare risposte complete a lungo termine seppur in percentuale ridotta (4-5% a 10 anni) ed una sopravvivenza variabile da 17 a 24 mesi, a fronte di una tossicità invalidante. Tale trattamento dovrebbe essere, pertanto, riservato a pazienti selezionati in ottime condizioni generali per i quali possa essere attuato un accurato e frequente monitoraggio clinico [50].

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, il trattamento i.v. con *IL-2 ad alte dosi* non dovrebbe essere preso in considerazione come primo approccio terapeutico.	**Negativa debole**

Prospettive future in prima linea

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio multicentrico di fase II CABOSUN [51], in cui 157 pazienti con carcinoma renale a cellule chiare a rischio intermedio o alto secondo la classificazione di Heng, non precedentemente trattati, sono stati randomizzati a trattamento con sunitinib o cabozantinib. L'end-point primario dello studio è stato la valutazione della PFS associata alla terapia con cabozantinib rispetto a sunitinib. End-point secondari erano la ORR, la OS e la tollerabilità dei due trattamenti. Tale studio ha mostrato che la terapia di prima linea con cabozantinib rispetto a sunitinib determina un incremento della mPFS (8.2 vs 5.6 mesi, HR 0.66; 95% CI, 0.46-0.95, p = 0.012). Anche la ORR è risultata pari al 46% nel braccio di trattamento con cabozantinib rispetto al 18% del trattamento con sunitinib. L'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è stato del 67% nel braccio di trattamento con cabozantinib e del 68% nel braccio di trattamento con sunitinib. Gli effetti collaterali di grado 3-4 associati a cabozantinib sono stati principalmente ipertensione (28%), diarrea (10%), sindrome mano-piede (8%) ed astenia (6%), mentre quelli associati a sunitinib sono stati ipertensione (22%), astenia (15%), diarrea (11%) e trombocitopenia (11%).
Al momento della stesura di queste LG, Cabozantinib non è autorizzato da AIFA come trattamento di prima linea.
Nel mese di Aprile 2018 sono stati pubblicati i risultati dello studio randomizzato di fase III CheckMate-214 [52] il cui obiettivo era confrontare nivolumab in combinazione con ipilimumab versus sunitinib in pazienti con mRCC non precedentemente trattati. Gli obiettivi primari dello studio erano la OS, la ORR e la PFS in pazienti a rischio prognostico intermedio-alto secondo la classificazione di IMDC. Un totale di 1096 pazienti sono stati randomizzati nei due bracci di trattamento (1:1). Dopo un follow-up mediano di 25.2 mesi, il tasso di OS a 18 mesi è stato pari al 75% (95% CI 70-78) per la combinazione nivolumab + ipilimumab e del 60% (95% CI 55-65) per sunitinib; la mOS nel braccio della combinazione immunoterapica non è stata raggiunta mentre è risultata pari a 26 mesi per sunitinib (HR 0.63, p < 0.001).La ORR era del 42% vs 27% (p < 0.001) rispettivamente nei due bracci, mentre il tasso di risposte complete era pari al 9% vs 1% rispettivamente. La mPFS è risultata pari a 11.6 mesi per nivolumab + ipilimumab e di 8.4 mesi per sunitinib (HR 0.82, p = 0.03). Di contro nella popolazione in classe di rischio bassa il gruppo trattato con sunitinib aveva avuto una performance migliore in termini di PFS ed ORR. L'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è stato del 46% nel braccio di trattamento con nivolumab + ipilimumab e del 63% nel braccio di trattamento con sunitinib.
La combinazione di nivolumab + ipilimumab non è ancora autorizzata da AIFA come trattamento di prima linea al momento della stesura di queste LG.
Un'ulteriore, promettente, combinazione terapeutica in prima linea è atezolizumab (un agente anti-PD1) + bevacizumab. I risultati dello studio randomizzato di fase III IMmotion151, sono stati recentemente presentati [53]. In questo studio pazienti affetti da mRCC non pre-trattati sono stati randomizzati a ricevere

atezolizumab + bevacizumab o sunitinib, e sono stati stratificati in base all'espressione di PD-L1 (< 1% vs ≥ 1%). Gli obiettivi primari dello studio sono stati la PFS determinata dagli investigatori, nei pazienti PD-L1 + e la OS nell'intera popolazione trattata. Obiettivi secondari includevano la PFS, la ORR e la durata della risposta. La combinazione di atezolizumab + bevacizumab ha mostrato un vantaggio in termini di PFS, valutata dagli investigatori, rispetto a sunitinib (HR 0.74, 95% CI 0.57-0.96) nei pazienti PD-L1+, ma tale vantaggio è stato evidenziato anche nell'intera popolazione (HR 0.83, 95% CI 0.70-0.97). I dati di OS non erano ancora maturi al momento dell'analisi ad interim presentata. Inoltre nei pazienti PD-L1+ la ORR è stata del 43% nel braccio di trattamento con atezolizumab + bevacizumab e del 35% nel braccio di trattamento con sunitinib. L'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è stato del 40% nel braccio di trattamento con atezolizumab + bevacizumab e del 53% nel braccio di trattamento con sunitinib.
Tivozanib, inibitore orale dei tre recettori (1, 2 e 3) del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFr), è stato recentemente approvato da EMA per il trattamento dei pazienti affetti da carcinoma renale non precedentemente trattati con inibitori di VEGFr o mTOR [54-56].
L'approvazione del farmaco si basa sui dati di un precedente studio clinico di fase 3, TIVO-1, che ha confrontato tivozanib con sorafenib in 517 pazienti con carcinoma renale metastatico non precedentemente trattamenti o in progressione dopo citochine.
I dati sulla sopravvivenza generale (OS) hanno mostrato un efficacia sovrapponibile dei due farmaci. La OS con entrambi i farmaci era di 29 mesi.
Secondo i risultati presentati nel 2012, la PFS mediana nel braccio tivozanib era 11,9 mesi rispetto ai 9,1 mesi del braccio sorafenib (HR, 0,797; 95% CI, 0,639-0,993; P = 0,042). I pazienti non precedentemente trattati che hanno ricevuto tivozanib hanno beneficiato di un ulteriore miglioramento della PFS. Per questi pazienti, la PFS mediana era 12,7 mesi rispetto ai 9,1 mesi nel braccio naïve (HR, 0,756; 95% CI, 0,580-0,985; P = 0,037).
Per quanto riguarda il tasso di risposta alla revisione centralizzata è stato del 33.1% con tivozanib (95% CI, 27.4% - 39.2%) rispetto al 23.3% con sorafenib (95% CI, 18.3% - 29.0%) (P = 0.014).
Al momento dell'analisi complessiva di sopravvivenza (OS), presentata nel 2013 al Simposio ASCO Genitourinary, i tassi di mortalità erano del 45,4% nel gruppo tivozanib e del 39,3% nel gruppo sorafenib, corrispondenti ad un HR di 1,245 (95% CI, 0,954-1,624 ; P = 0,105) tendendo a favore di sorafenib. La sopravvivenza mediana era 28,8 mesi nel braccio di tivozanib e 29,3 mesi nel braccio di sorafenib.
Per quanto riguarda le tossicità, ipertensione arteriosa (44% *v* 34%) e disfonia (21% *v* 5%) sono risultate piu frequenti con Tivozanib mentre sindrome mano piede (54% *v* 14%) e diarrea (33% *v* 23%) con sorafenib .
Tivozanib non è autorizzato da AIFA come trattamento di prima linea al momento della stesura di queste LG.

Opzioni terapeutiche successive alla prima linea

A) Seconda linea dopo Citochine

I dati relativi a questa popolazione di pazienti, oramai del tutto virtuale, vengono brevemente elencati solo a titolo di completezza di informazione.

1) Sorafenib. Un primo studio di fase II, condotto da Ratain con la metodologia della "discontinuazione randomizzata" (RDT) verso placebo al dosaggio di 800 mg/die (400 mg/bis in die), su 202 pazienti in progressione dopo terapia con citochine, ha evidenziato un significativo miglioramento della mPFS (24 verso 6 settimane) ed un controllo di malattia nel 78% dei casi con remissioni parziali nel solo 4% dei casi [57].
Il successivo studio registrativo di fase III (randomizzato, multicentrico, doppio cieco vs placebo; *end-point* primario OS) ha confermato, in 903 pazienti in progressione dopo citochine, l'attività del farmaco sia in termini di mPFS (5.5 vs 2.8 mesi) che di risposta obiettiva (risposte parziali nel 2%/10%, dei casi in base alla valutazione della commissione indipendente/sperimentatore), con un controllo di malattia nell'80% dei casi.
La richiesta di *crossover* per motivi etici effettuata dall'FDA nel maggio 2005, subito dopo la comunicazione dei risultati dello studio ha reso impossibile un calcolo preciso della OS. I dati definitivi dello studio riportano una prima analisi di OS (17.8 vs 15.2 mesi, p = ns) basata sull'originale *analisi intention to-treat*

(ITT) ed una seconda analisi, che rimuove i casi inizialmente assegnati a placebo e poi passati a sorafenib al momento del crossover (48% dei casi: analisi "*censored*"; 17.8 vs 14.3 mesi, p = .029). Ovviamente ci sono pro e contro in entrambe le analisi [58, 59].
I due programmi di accesso allargato a sorafenib [42, 43] confermano i dati di efficacia e buona tollerabilità di sorafenib su oltre 2000 pazienti pretrattati con citochine.

2) Sunitinib. Il programma di accesso allargato (EAP) di Sunitinib [19] comprendeva oltre 2400 pazienti precedentemente trattati con citochine, nei quali è stata osservata una risposta globale del 18%, con mPFS di 10.8 mesi e mOS di 18.4 mesi.
La tollerabilità di questa sottocategoria di pazienti non era specificamente dettagliata; si fa quindi riferimento alla popolazione generale.

3) Pazopanib. Lo studio registrativo di Pazopanib [23, 24] comprendeva 202 casi (46% della casistica) di pazienti in progressione dopo trattamento con citochine.
La percentuale di risposte obiettive in questa sottocategoria di pazienti era del 29%, con mPFS di 7.4 mesi ed una mOS di 18.7 mesi. La tollerabilità non era specificamente dettagliata; si fa quindi riferimento a quanto riportato per la prima linea terapeutica.

4) Axitinib è un inibitore potente e selettivo della tirosin chinasi che agisce sui recettori del fattore di crescita vascolare endoteliale VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3.
L'attività di Axitinib nel RCC è stata inizialmente dimostrata da Rini et al [60] in uno studio di fase II su 62 pazienti pretrattati con sorafenib (oltre il 70% di questi aveva ricevuto almeno due pregressi trattamenti sistemici). La dose di Axitinib è stata incrementata dai 5 mg/*bid* iniziali in oltre il 50% dei pazienti e ridotta al di sotto dei 5 mg nel 35% dei casi. Si sono osservate risposte obiettive nel 23% dei casi con una mediana di durata della risposta di 17.5 mesi. Le mPFS e mOS sono state, rispettivamente, di 7.4 mesi (CI 95% 6.7 - 11.0) e 13.6 mesi (CI 95% 8.4 - 18.8). Le reazioni avverse di Grado 3-4 comprendevano ipertensione (16.1%), HFSR (16.1%), fatigue (16.1%), dispnea (14.5%) e diarrea (14.5%).
Lo studio registrativo di fase III "AXIS" (randomizzato, prospettico, open label) [61] ha confrontato axitinib (5mg/bid) a sorafenib (400 mg/bid) in pazienti candidati a trattamento "puro" di seconda linea e pretrattati con citochine (35% dei pazienti arruolati), sunitinib (54%), bevacizumab (8%) o temsirolimus (3%).
L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS); gli endpoint secondari includevano la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta obiettiva, la durata della risposta e la valutazione della qualità della vita e del profilo di tollerabilità. La mPFS è stata di 6.7 mesi nel braccio axitinib e 4.7 mesi nel braccio sorafenib (HR 0.665; CI 95% 0.544–0.812) [62]. La mOS è stata di 20.1 mesi per axitinib e di 19.2 mesi per sorafenib (HR 0.969, LC95% 0.800–1.174) [62].
Nei pazienti pretrattati con citochine, la mPFS è stata di 12.1 mesi per axitinib e 6.5 mesi per sorafenib con una riduzione relativa del rischio di progressione *vs* sorafenib del 54% (HR: 0.46; CI 95%: 0.32 - 0.68). Axitinib ha determinato anche una riduzione relativa del rischio di decesso (vs sorafenib) del 19% (HR: 0.81; CI 95%: 0.56 - 1.19); l'estensione dei limiti di confidenza della stima dell'hazard ratio non consente tuttavia di trarre una conclusione sull'eventuale beneficio in termini di sopravvivenza globale [61, 62].
Axitinib è stato ben tollerato e possiede un buon profilo di sicurezza. Gli eventi avversi più frequenti nel corso del trattamento con axitinib (dati riferiti all'intera casistica dello studio Axis) sono stati: diarrea (51.3% per axitinib vs 50.4% per sorafenib), ipertensione (39.3% vs 29.0%), stanchezza (34.8% vs 26.2%), nausea (28.7% vs 18.3%), diminuzione dell'appetito (28.4% vs 24.8%), disfonia (28.1% vs 11.8%) e eritrodisestesia palmo-plantare (27.3% vs 51.0%) [61]. I parametri di QoL si sono nel complesso rilevati sovrapponibili a quanto rilevato per sorafenib [63].

B) Opzioni terapeutiche successive alla prima linea dopo inibitori di VEGF/VEGFR

1) Nivolumab

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, *pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr*, il trattamento con *Nivolumab* dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta?

Nivolumab è un anticorpo monoclonale della classe delle immunoglobuline G4 (IgG4) umano (HuMAb), che si lega al recettore programmed death-1[morte programmata 1] (PD-1) e blocca la sua interazione con il PD-L1 ed il PD-L2. Il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività delle cellule T che è stato dimostrato essere coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie T cellulari a livello del microambiente tumorale (a differenza del recettore CTLA4 che svolge la sua funzione inibitoria a livello linfonodale. L'interazione del PD-1 con i ligandi PD-L1 e PD-L2, che sono espressi dalle cellule presentanti l'antigene e che possono essere espressi dalla cellula tumorale o da altre cellule nel microambiente tumorale, comporta l'inibizione della proliferazione delle cellule T e della secrezione delle citochine. Nivolumab potenzia le risposte delle cellule T, incluse le risposte anti-tumorali, attraverso il blocco del legame del PD1 ai ligandi PD-L1 e PD-L2 [64, 65].
Nello studio CheckMate 025 [66], 821 pazienti con carcinoma renale metastatico, precedentemente trattati con uno o due linee di terapia anti-VEGF, sono stati randomizzati a ricevere nivolumab 3 mg/kg endovena ogni 2 settimane o everolimus 10 mg/die per via orale. Era consentito proseguire il trattamento oltre la progressione di malattia se era presente un beneficio clinico e una buona tollerabilità del farmaco. L'endpoint primario era la sopravvivenza globale (OS), mentre gli endpoints secondari erano il tasso di risposta obiettiva (ORR), la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la tollerabilità e la qualità della vita (QoL). Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario: nivolumab è risultato associato ad una sopravvivenza globale di 25 mesi e everolimus di 19,6 mesi (HR, 0,73 (98,5% CI, 0,57-0,93) p = 0,002). Il vantaggio in OS è stato osservato indipendentemente dell'espressione PD-L1, a dimostrazione del fatto che, almeno nel tumore del rene, l'espressione di PD-L1 – valutata in immunoistochimica – ha valore prognostico e non predittivo, e non deve quindi essere utilizzata per stratificare i pazienti o per indirizzarli o meno al trattamento con Nivolumab. Nivolumab ha anche determinato un miglioramento del tasso di risposte obiettive (25% nivolumab vs 5% everolimus; odds ratio 5,98; 95% CI, 3,68-9,72; p <0,001), mentre non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due bracci in termini di PFS. La PFS mediana è stata infatti pari a 4,6 mesi (95% CI, 3,7-5,4) nel gruppo nivolumab e 4,4 mesi (95% CI, 3,7-5,5) nel gruppo everolimus (HR, 0.88; 95% CI, 0,75-1,03; p = 0,11). Per quanto riguarda la tossicità, nivolumab è risultato ben tollerato, con una migliore qualità della vita (QoL). Le tossicità più frequenti con nivolumab sono state fatigue, nausea, prurito, diarrea e perdita di appetito.

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, *pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr*, il trattamento con *Nivolumab* dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.	**Positiva Forte**

Vedi Allegato:Tabelle GRADE evidence profile.

Sulla base dei risultati dello studio CheckMate 025, Nivolumab rappresenta uno dei trattamenti di scelta per quei pazienti che siano stati precedentemente trattati con inibitori di VEGF.

2) Cabozantinib

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, *pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr,* il trattamento con *Cabozantinib* dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta?

Cabozantinib è una piccola molecola che inibisce diversi recettori tirosin chinasici quali VEGFR-2, MET ed AXL, nonché altre chinasi potenzialmente rilevanti tra cui RET, KIT, e FLT3. L'inibizione di MET e AXL sembra essere un meccanismo di azione chiave di Cabozantinib, dal momento che questi recettori sono implicati nella resistenza (in particolar modo quella acquisita) alle terapie anti-VEGF.
Nello studio METEOR [67], 650 pazienti con carcinoma renale metastatico che hanno ricevuto un precedente trattamento con almeno un inibitore di VEGF e in progressione radiologica durante il trattamento o entro 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di inibitore di VEGF, sono stati randomizzati a ricevere cabozantinib alla dose di 60 mg al giorno o everolimus alla dose di 10 mg al giorno. L'end point primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Endpoints secondari di efficacia erano la sopravvivenza globale e il tasso di risposta obiettiva (ORR). Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario con una PFS mediana di 7,4 mesi con cabozantinib e 3,8 mesi con everolimus. Il tasso di progressione o morte è stata inferiore del 42% con cabozantinib rispetto ad everolimus (hazard ratio, 0.58; 95% intervallo di confidenza [CI] 0,45- 0,75; p <0.001). Cabozantinib ha anche determinato un miglioramento dei tassi risposta: il tasso di risposta obiettiva è stata del 21% con cabozantinib e il 5% con everolimus (p<0.001). In termini di tossicità, 68% dei pazienti in trattamento con cabozantinib ha avuto una tossicità G3-4 e il 60% ha necessitato di una riduzione della dose.
Infine, come riportato nella pubblicazione relativa ai dati conclusivi dello studio METEOR [68], Cabozantinib ha anche significativamente prolungato la sopravvivenza globale (OS), risultata pari a 21,4 mesi (95% CI, 18,7-non valutabile) con Cabozantinib rispetto a 16,5 mesi (14,7-18,8) con Everolimus (HR, 0,66; 95% CI, 0,53-0,83; p=0,00026).
Complessivamente, Cabozantinib si è dimostrato superiore, rispetto ad Everolimus, in tutti e tre i parametri di efficacia ed attività (OS, PFS ed objective response rate [ORR]).

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, *pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr,* il trattamento con *Cabozantinib* dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.	**Positiva Forte**

Sulla base dei risultati dello studio METEOR, Cabozantinib rappresenta uno dei trattamenti di scelta per quei pazienti che siano stati precedentemente trattati con inibitori di VEGF.

3) Axitinib

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr, il trattamento con Axitinib può essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta?

Nello studio AXIS, pubblicato da Rini [61] nel 2011 e condotto su soggetti affetti da carcinoma renale metastatico a cellule chiare in progressione dopo un trattamento di 1a linea (con sunitinib, bevacizumab + interferone alfa, temsirolimus o citochine), 723 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Axitinib 5mg x 2/die o Sorafenib 800 mg/die; l'endpoint principale dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (progressione free survival, PFS), mentre sopravvivenza globale (overall survival, OS), qualità della vita e tossicità erano endpoints secondari.
Per quanto riguarda la popolazione complessiva dello studio, la PFS media è risultata pari a 6,6 mesi per Axitinib, di contro a 4,7 mesi per Sorafenib (HR, 0,665; 95% CI, 0,544-0,812; p<0,0001).
Per quanto riguarda, invece, il sottogruppo di pazienti precedentemente trattati con Sunitinib, si è osservata:
- una PFS di 4.8 mesi con axitinib vs 3.4 con sorafenib, (HR 0.741 (0.573-0.958), CI 95% 0.573–0.958);
- una OS di 15.2 mesi con axitinib vs 16.5 con sorafenib (HR 0.997, CI 95% 0.782–1.270) [59];
- come eventi avversi più frequenti diarrea (51.3% per axitinib vs 50.4% per sorafenib), ipertensione (39.3% vs 29.0%), stanchezza (34.8% vs 26.2%), nausea (28.7% vs 18.3%), diminuzione dell'appetito (28.4% vs 24.8%), disfonia (28.1% vs 11.8%) e eritrodisestesia palmo-plantare (27.3% vs 51.0%);
- parametri di QoL per axitinib sovrapponibili a quanto rilevato per sorafenib.
Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
- imprecision bias per le stime di sopravvivenza globale in quanto l'intervallo di confidenza al 95% crossa la linea di non differenza e oltrepassa il limite di rilevanza clinica in senso sia migliorativo che peggiorativo;
- indirectness bias per i dati di tossicità e qualità della vita in quanto relativi all'intera casistica arruolata dallo studio (precedente trattamento con sunitinib nel 54% dei casi).

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, *pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr*, il trattamento con *Axitinib* può essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.	**Positiva debole**

Vedi Allegato:Tabelle GRADE evidence profile.

Sono state recentemente pubblicate due metanalisi cosiddette "a rete" (*network meta-analysis*) [69, 70], il disegno delle quali consente di operare confronti indiretti tra studi randomizzati, e possono quindi essere di particolare utilità in assenza di studi *head-to-head*.
Le due network meta-analysis [69, 70] possono essere impiegate nel caso di Axitinib per un confronto indiretto vs Everolimus. Axitinib ha quindi evidenziato un non evidente (causa imprecisione delle stime) vantaggio in termini di PFS (HR 0.76, CI 95% 0.50 - 1.14); HR 0.89, CI 95% 0.59 - 1.34) e una minore frequenza di interruzione del trattamento causa reazione avversa (OR 0.25, CI 95% 0.07 - 0.83; OR 0.14, CI 95% 0.05 - 0.38); la grande imprecisione dei dati relativi a diarrea (RR 0.97, CI 95% 0.12 - 5.88) e fatigue (RR 1.10, CI 95% 0.05 - 14.28) riportati dallo studio di Dranitsaris non consente invece di trarre un giudizio attendibile su tali parametri.
In considerazione dell'assenza di studi di confronto diretto tra nivolumab o cabozantinib e axitinib e della presenza di metanalisi di confronto indiretto tra everolimus e axitinib, i pazienti elegibili (in progressione dopo un inibitore del VEGF) dovrebbero preferenzialmente ricevere un trattamento con nivolumab o con cabozantinib piuttosto che axitinib.

4) Everolimus

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr, il trattamento con Everolimus dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta?

Everolimus è un inibitore, per uso orale, del pathway di mTOR (*mTOR inhibitor*, mTORi).
I primi studi effettuati con everolimus (alla dose di 10 mg/die continuativamente) hanno evidenziato una discreta attività del farmaco (risposte obiettive nel 14% dei casi, stazionarietà nel 73%) ed una mPFS di 11.2 mesi [71].
Lo studio RECORD-1, pubblicato da Motzer [72] nel 2010, e condotto come studio randomizzato di fase III controllato contro placebo, su un campione di 416 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico pretrattati e in progressione dopo trattamento con uno o due TKI (sorafenib e/o sunitinib, ma erano ammessi anche altri trattamenti precedenti) aveva come obiettivo principale la sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS), mentre la sopravvivenza globale (overall survival, OS), i tassi di risposta (objective response rate, ORR), e la tollerabilità, erano obiettivi secondari. Complessivamente, lo studio ha evidenziato:
- una PFS mediana di 4.9 mesi (IC 95%, 4.0-5.5 mesi) con Everolimus e 1.9 mesi (IC 95%, 1.8-1.9 mesi) con placebo (HR, 0.33; 95% CI, 0.25-0.43; P < .001);
- una sopravvivenza mediana di 14.8 mesi con Everolimus vs 14.4 mesi con placebo (HR, 0.87; 95% CI, 0.65-1.15; P= 0.162); 111 (80%) dei 139 pazienti del gruppo placebo hanno successivamente ricevuto Everolimus e, pertanto, il dato di sopravvivenza è stato confuso dal crossover ad Everolimus;
- una stabilità di malattia nel 66.8% di pazienti che hanno ricevuto Everolimus vs 32.4% dei pazienti con placebo, risposta parziale nell'1.8% con Everolimus e 0% con placebo, nessuna risposta completa;
- una tossicità di grado prevalentemente medio-basso; anemia, stomatite, rash cutaneo, fatigue, infezioni (con polmoniti di grado 3 osservate nel 3% dei casi) e dispnea sono stati gli effetti collaterali di maggior rilievo. Bassa incidenza delle attese tossicità di classe quali ipercolesterolemia ed iperglicemia.
Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
- il dato dell'OS è associato ad un possibile confondimento dovuto al crossover dei pazienti dal braccio di placebo a quello di Everolimus.

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, *pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr*, il trattamento con *Everolimus* non dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.	**Negativa debole**

Vedi Allegato:Tabelle GRADE evidence profile.

La tollerabilità di Everolimus dopo VEGFr-TKI è stata confermata nella pratica clinica quotidiana dal programma internazionale di accesso allargato (*RAD001 Expanded Access Clinical Trial*, REACT) [73].
Nel caso di Everolimus, è possibile ricavare dalle due metanalisi precedentemente citate [69, 70] un confronto indiretto vs Axitinib, che ha evidenziato per Everolimus un non evidente (causa imprecisione delle stime) svantaggio in termini di PFS (HR 1.32, CI 95% 0.88 - 2.00; HR 1.12, CI 95% 0.75 - 1.69) e una maggiore frequenza di interruzione del trattamento causa reazione avversa (OR 4.00, CI 95% 1.20 - 14.5; OR 7.14, CI 95% 2.63 – 20.00); la grande imprecisione dei dati relativi a diarrea (RR 1.03, C I95% 0.17 - 8.31) e fatigue (RR 0.91, CI 95% 0.07 - 18.20) riportati dallo studio di Dranitsaris non consente invece di trarre un giudizio attendibile su tali parametri.

Sulla base dei recenti risultati dello studio CheckMate 025 che ha dimostrato una superiorità in termini di sopravvivenza globale (OS) di Nivolumab rispetto ad Everolimus, i pazienti elegibili (in progressione dopo un inibitore del VEGF) dovrebbero preferenzialmente ricevere un trattamento con Nivolumab, o con Cabozantinib, piuttosto che Everolimus.

5) Sorafenib

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr, il trattamento con Sorafenib dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta?
A sostegno dell'uso di Sorafenib in seconda linea di trattamento, verranno prese in considerazione le evidenze derivabili dagli studi AXIS pubblicato da Rini nel 2011 [61] e INTORSECT pubblicato da Hutson nel 2014 [74] in cui Sorafenib era il braccio di controllo.
Le mediane di PFS e OS riscontrate negli studi AXIS e INTORSECT per Sorafenib sono state, rispettivamente, pari a 4.4 (CI 95% 2.9-4.7) - 3.9 (CI 95% 2.8-4.2) mesi, e 16.5 (CI 95% 17.7-19.2) - 16.6 (CI 95% 10.1-14.8) mesi. Riguardo alle reazioni avverse, e sempre per gli stessi due studi, sono stati rilevati episodi di diarrea G3-G4, rispettivamente, nel 7.6% (CI 95% 5.28-10.84) - 5.6% (CI 95% 3.34-9.11) dei casi, fatigue G3-G4 nel 3.9% (CI 95% 2.36-6.51) -7.1% (CI 95% 4.56-11), HFSR G3-G4 nel 17.2% (CI 95% 13.61-21.45) - 15.1% (CI 95% 11.19-20.01), ipertensione G3-G4 nel 12.1% (CI 95% 9.12-15.92) - n.d, per un profilo di tollerabilità sovrapponibile a quanto riscontrato nello studio registrativo e poi confermato nei programmi di accesso allargato [41, 42].

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr, il trattamento con Sorafenib non dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.	**Negativa Debole**

Vedi Allegato:Tabelle GRADE evidence profile.

Le due network meta-analysis precedentemente citate [69, 70] possono essere impiegate anche nel caso di Sorafenib per un confronto indiretto vs Everolimus. Sorafenib ha quindi evidenziato un non evidente (causa imprecisione delle stime) svantaggio in termini di PFS (HR 1.33, CI 95% 0.93 -1.89; HR 1.07, CI 95% 0.76 - 1.52) e una minore frequenza di interruzione del trattamento causa reazione avversa (OR 0.31, CI 95% 0.17 - 0.64); OR 0.39, CI 95% 0.12 - 1.10); la grande imprecisione dei pur favorevoli dati relativi a diarrea (RR 0.75, CI 95% 0.04 - 9.09) e fatigue (RR 0.42, CI 95% 0.05 - 2.38) riportati dallo studio di Dranitsaris non consente invece di trarre un giudizio attendibile su tali parametri.

Prospettive future in seconda linea

Lenvatinib + Everolimus
Recentemente, l'FDA (US Food and Drug Administration) ha approvato lenvatinib (inibitore dei recettori tirosin chinasici) in combinazione con everolimus per il trattamento dei pazienti con carcinoma renale avanzato o metastatico in progressione dopo un trattamento antiangiogenetico.
L'approvazione è basata su uno studio di Fase II (Study 205) [75] in cui lenvatinib in associazione con everolimus ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS).

Ad oggi, in Italia, non è consentito l'impiego della combinazione Everolimus-Lenvatinib in pazienti con carcinoma renale avanzato o metastatico in progressione dopo un precedente trattamento antiangiogenetico.

Nota 1: ***Sequenze Terapeutiche.*** Sono disponibili alcune evidenze riguardanti le sequenze terapeutiche: sorafenib seguito da sunitinib alla progressione verso sequenza inversa (studio SWITCH trial) [76] e sunitinib seguito da everolimus alla progressione verso sequenza inversa (studio RECORD-3) [77] che dimostrano potenziali vantaggi derivanti dalla sequenza sunitinib-sorafenib nel primo caso e sunitinib-everolimus nel secondo che non modificano tuttavia quanto prima esposto.

Nota 2: ***Varianti istologiche non a cellule chiare.*** Ad oggi, i tumori renali non a cellule chiare sono trattati esattamente come quelli a cellule chiare, anche se i risultati derivanti dimostrano una minore sensibilità degli istotipi a cellule chiare ai trattamenti comunemente utilizzati nei pazienti affetti dal più comune istotipo a cellule chiare. Complessivamente, i pochi studi randomizzati disponibili (usualmente di fase II) depongono per una superiorità di Sunitinib rispetto ad Everolimus, così come dimostrato da una recente meta-analisi [78].

Note di *Therapy Management*

Nei pazienti a basso rischio (malattia oligo-metastatica asintomatica – metastasi polmonari con dimensione <2 cm o metastasi linfonodali isolate) [P] il rinvio del trattamento sistemico di 1a linea [I] può essere preso in considerazione in alternativa all'inizio immediato del trattamento [C]?

Nei pazienti in trattamento con terapia anti-VEGF/VEGFr con stabilità di malattia da almeno 12 mesi o risposta completa da almeno 6 mesi, [P] l'interruzione del trattamento fino a progressione [I] può essere presa in considerazione in alternativa alla prosecuzione del trattamento stesso [C]?

Esiste una sottopopolazione di pazienti con malattia metastatica ad andamento indolente che potrebbe beneficiare di un ritardo nell'inizio del trattamento. A causa della tossicità associata all'utilizzo dei farmaci biologici e alla finalità palliativa del trattamento sistemico nel setting metastatico, la sorveglianza inizialmente può essere un'opzione per pazienti selezionati. Ciò è supportato da uno studio osservazionale prospettico di fase II condotto in pazienti con mRCC che ha dimostrato che esiste effettivamente un sottogruppo di pazienti che può essere osservato prima dell'inizio della terapia sistemica [79].
Pertanto, nei pazienti a basso rischio (malattia oligo-metastatica asintomatica – metastasi polmonari con dimensione <2 cm o metastasi linfonodali isolate) il posticipo del trattamento sistemico di 1a linea può essere una valida opzione in alternativa all'inizio immediato del trattamento.

Un trattamento prolungato in pazienti con mRCC può associarsi a tossicità di grado non elevate ma prolungate nel tempo tali da richiedere un'interruzione del trattamento per troppo severo impatto sulla qualità di vita. Un'analisi retrospettiva condotta su 112 pazienti affetti da mRCC in trattamento con targeted therapy che hanno interrotto il trattamento per un periodo ≥3 mesi, non per progressione di malattia, ha dimostrato che una sospensione della terapia può essere una valida opzione in pazienti selezionati, ancora una volta pazienti oligo-metastatici e con malattia clinicamente indolente [80].
Pertanto, in caso di stabilità di malattia da almeno 12 mesi o risposta completa da almeno 6 mesi, l'interruzione del trattamento fino a progressione può essere presa in considerazione.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti a basso rischio (malattia oligo-metastatica asintomatica – metastasi polmonari con dimensione <2 cm o metastasi linfonodali isolate) [P] il rinvio del trattamento sistemico di 1a linea [I] può essere preso in considerazione in alternativa all'inizio immediato del trattamento [C].	**Positiva debole**
D	Nei pazienti in trattamento con terapia anti-VEGF/VEGFr con stabilità di malattia da almeno 12 mesi o risposta completa da almeno 6 mesi, [P] l'interruzione del trattamento fino a progressione [I] può essere presa in considerazione in alternativa alla prosecuzione del trattamento stesso [C].	**Positiva debole**

Algoritmo terapeutico riassuntivo

L'algoritmo terapeutico nel carcinoma renale è correlato ai seguenti fattori prognostici:

1) Stadio di malattia
2) Istologia
3) Classe di rischio secondo i criteri Heng/MSKCC
4) Eventuali trattamenti precedenti

Per quanto attiene al punto 1) e' necessario distinguere la malattia localizzata e localmente avanzata dalla malattia metastatica. In presenza di malattia localizzata, stadio T1-T2/N0 e' sempre consigliabile l'intervento di asportazione, quando possibile con modalità nephron sparing. Nella malattia localmente avanzata stadio T3-T4 o N1-N2 la chirurgia con finalità di radicalità oncologica, quando fattibile, rimane lo standard terapeutico sebbene la prognosi risulti meno favorevole. Al momento approcci medici peri-operatori (adiuvante e neoadiuvante) sono da riservare a *trial* clinici.
In presenza di malattia metastatica l'approccio terapeutico e' da definire in base all'espressione di altri fattori prognostici: l'istologia (cellule chiare vs non cellule chiare), la classe di rischio di appartenenza secondo i criteri di Heng o MSKCC e le pregresse terapie eseguite.
Va ricordato come anche in presenza di malattia metastatica la chirurgia del tumore primitivo debba sempre essere valutata quando tecnicamente fattibile e le condizioni generali del paziente siano buone.
Nell'istotipo cellule chiare in classe di rischio bassa/intermedia sono oggi indicate tre diverse opzioni terapeutiche: sunitinib, pazopanib e la combinazione bevacizumab+IFN-α2a. Ulteriori opzioni terapeutiche: IL-2 ad alte dosi per pazienti selezionati giovani con buon *performance status* e volume tumorale limitato, sorafenib per pazienti considerati non candidabili agli altri trattamenti (o, teoricamente, a ricevere citochine). In situazioni selezionate può essere considerata una strategia osservazionale da condividere con il paziente. Nei pazienti a prognosi sfavorevole temsirolimus, sunitinib e pazopanib sono al momento le terapie di riferimento.
Alla progressione durante o dopo trattamento sistemico di prima linea con inibitori di VEGF/VEGFR, nivolumab, cabozantinib, axitinib, everolimus e sorafenib rappresentano, ad oggi, le opzioni terapeutiche disponibili.
Virtualmente, dopo fallimento a citochine valide opzioni terapeutiche sono invece rappresentate da axitinib, pazopanib, sunitinib e sorafenib.

Nella *Tabella 8* viene sintetizzato l'algoritmo terapeutico attuabile in Italia in funzione delle diverse categorie prognostiche di appartenenza.

Pazienti		Terapia di prima scelta	Opzioni di seconda scelta
Non pretrattati	**Rischio prognostico** favorevole	Sunitinib Pazopanib Bevacizumab + IFN-α Tivozanib*	Osservazione IL-2 alte dosi Sorafenib
	Rischio prognostico intermedio	Sunitinib Pazopanib Bevacizumab + IFN-α Cabozantinib* Nivolumab+Ipilimumab* Tivozanib*	Osservazione IL-2 alte dosi Sorafenib
	Rischio prognostico *poor*	Temsirolimus Sunitinib Pazopanib Cabozantinib* Nivolumab+Ipilimumab*	Trial clinici
Pretrattati	**con farmaci *anti VEGF/VEGFR***	Nivolumab Cabozantinib Axitinib[1] Lenvatinib + everolimus*	Everolimus Sorafenib
	con citochine	Axitinib Pazopanib Tivozanib*	Sorafenib Sunitinib

Tabella 8 - Trattamento medico dell' mRCC-istologia a cellule chiare

*Non autorizzati da AIFA al momento della stesura di questa LG

[1] Solo dopo Sunitinib

Valutazione della risposta durante il trattamento con farmaci biologici

I criteri RECIST sono stati considerati fino al 2000 il metodo standard di valutazione della risposta terapeutica dei tumori solidi. Oggi non si ritengono efficaci nella valutazione della risposta ai nuovi farmaci antiangiogenetici che agiscono secondo differenti meccanismi di azione.
Sappiamo che il carcinoma renale è in genere molto vascolarizzato e che le terapie antiangiogenetiche sono particolarmente attive nel trattamento di tale tipo di neoplasia. L'imaging radiologico basato sull'afflusso vascolare del tumore costituisce un modello sensibile di riferimento per la valutazione delle modifiche indotte da tali tipi di farmaci.
Poiché i farmaci antiangiogenetici causano frequentemente una riduzione dell'afflusso vascolare al tumore, sono responsabili di necrosi precoce con riduzione dell'enhancement contrastografico senza che vi debba essere una riduzione del volume tumorale.
I criteri RECIST sono pertanto ritenuti inadeguati per valutare la risposta al trattamento. Talvolta alcuni pazienti possono presentare un incremento volumetrico del tumore correlato alla comparsa di edema e di emorragia intralesionale (pseudoprogressione) [81-83].

Criteri MASS

Nei pazienti trattati con farmaci biologici, i criteri MASS (Morphology, Attenuation, Size, and Structure) [84, 85] basati sulla metodica TC, valutano sia la presenza di nuove metastasi che le variazioni dell'asse lungo del tumore renale primitivo, insieme ad eventuali alterazioni morfologiche, strutturali e di enhancement dopo contrasto. Le lesioni secondarie sono scelte in relazione alla loro preponderanza ed in ogni sede corporea viene scelta la lesione metastatica di maggiori dimensioni.
La valutazione dei criteri mass può essere effettuata con maggiore accuratezza con la TC multistrato dual-energy per gli Ospedali che ne sono dotati.

Criteri di risposta favorevole:
Necrosi centrale marcata: più del 50% della porzione centrale del volume tumorale con coefficienti densimetrici ascrivibili alla liquefazione (necrosi)
Marcata riduzione dell'attenuazione: ridotto enhancement di almeno 40 UH di tutto o della maggior parte del volume tumorale
Criteri di risposta sfavorevole: marcato enhancement centrale o nuovo enhancement intratumorale in un tumore precedentemente ipodenso
La **progressione di malattia** è intesa anche con l'evidenza di nuove metastasi.

Valutazione radiologica durante il trattamento immunoterapico

L'imaging radiologico utilizzato per la valutazione della risposta al tradizionale trattamento terapeutico delle neoplasie con l'utilizzo di farmaci citotossici, è basato sulla riduzione del volume tumorale e l'assenza di nuove localizzazioni secondarie in accordo con i criteri valutativi RECIST.
La preliminare esperienza clinica con i farmaci immunitari "attivi" ha evidenziato una risposta ritardata al trattamento immunoterapico rispetto alla terapia citotossica, manifestato dalla stabilità clinica della malattia e da un possibile e transitorio incremento volumetrico della neoplasia o dalla comparsa di nuove lesioni secondarie. Tale risposta iniziale è poi seguita da una riduzione volumetrica del tumore ovvero una stabilità volumetrica a lungo termine della neoplasia [86-89].

Allo stato sono riconosciuti **4 tipi di risposta terapeutica**:
1) riduzione volumetrica della neoplasia senza evidenza di nuove localizzazioni secondarie;
2) stabilità della neoplasia. Dopo un lungo periodo di stabilità si può registrare una riduzione volumetrica del tumore;
3) ritardo di risposta al trattamento: incremento volumetrico delle dimensioni tumorali determinato dalla filtrazione nel tessuto neoplastico di cellule immunitarie con o senza edema;

4) comparsa di nuove localizzazioni tumorali dovute ad incremento volumetrico di micrometastasi che inizialmente sono già presenti ma di dimensioni al di sotto del potere di risoluzione della TC. Tali micrometastasi possono subire un incremento volumetrico e rendersi pertanto visibili, a seguito dell'infiltrazione di cellule immunitarie.

Bibliografia

1. Nesbitt, J.C., et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. Ann Thorac Surg, 1997. 63: 1592.
2. Haferkamp, A., et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. J Urol, 2007.
3. Lardas, M., et al. Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. Eur Urol, 2015.
4. Abaza R. Initial series of robotic radical nephrectomy with vena caval tumor thrombectomy. Eur Urol. 2011 Apr;59(4):652-6.
5. Abdollah F, Sun M, Thuret R, et al. Mortality and morbidity after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a population-based study. Ann Surg Oncol. 2011 Oct;18(10):2988-96.
6. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al.: Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 345:1655-1659, 2001.
7. Mickisch GH, Garin A, Van PH, et al.: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 358:966-970, 2001.
8. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al.: Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol 171:1071-1076, 2004.
9. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy.J Urol. 2011 Jan;185(1):60-6.
10. Bex A, Mulders P, Jewett M.A.S. et al: Immediate versus deferred cytoreductive nephrectomy (CN) in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma (mRCC) receiving sunitinib (EORTC 30073 SURTIME) Annals of Oncology (2017) 28 (suppl_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440
11. Mejean A, Ravaud A, Thezenas S et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. New Engl J Med 2018, June 3rd DOI: 10.1056/NEJMoa1803675
12. Stewart GD, Aitchison M, Bex A, et al. Cytoreductive Nephrectomy in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era: A Question That May Never Be Answered. Eur Urol. 2017 Jun;71(6):845-847.
13. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. Cancer. 2011 Jul 1;117(13):2873-82.
14. Breau RH, Blute ML. Surgery for renal cell carcinoma metastases. Curr Opin Urol. 2010 Sep;20(5):375-81.
15. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006 Jan 1;24(1):16-24.
16. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA. 2006 Jun 7;295:2516-24.
17. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):115-24.
18. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.
19. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. Lancet Oncol. 2009 Aug;10(8):757-63. Epub 2009 Jul 15.
20. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma.J Clin Oncol. 2008 Nov 10;26(32):5204-12.
21. Bracarda S, Iacovelli R, Boni L et Al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. Ann Oncol. 2015 Oct;26(10):2107-13
22. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial.J Clin Oncol. 2008 Aug 1;26(22):3763-9.
23. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010:1061-8.

24. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1287-96.
25. Hurwitz H, Dowlati A, Savage S, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of oral administration of GW786034 in pts with solid tumors. J Clin Oncol 2005. 23(suppl): 195s, abstr 3012.
26. Hutson TE, Davis ID, Machiels JH, et al. Biomarker analysis and final efficacy and safety results of a phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib (GW786034), a multi-kinase angiogenesis inhibitor. J Clin Oncol 2008. 26:261s, abstr 5046.
27. Cella D, Pickard AS, Duh MS, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. Eur J Cancer. 2012 Feb;48(3):311-23.
28. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma.N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):722-31.
29. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study.J Clin Oncol. 2014 May 10;32(14):1412-8.
30. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med. 2003 Jul 31;349:427-34.
31. Hainsworth JD, Sosman JA, Spigel DR, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. J Clin Oncol. 2005 Nov 1;23(31):7889-96.
32. Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2007 Oct 10;25(29):4536-41.
33. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al AVOREN trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.
34. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol. 2010 May 1;28(13):2144-50.
35. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol. 2008 Nov 20;26(33):5422-8.
36. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al.Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol. 2010 May 1;28(13):2137-43.
37. Bracarda S, Bellmunt J, Melichar B, et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon-α2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. BJU Int. 2011 Jan;107(2):214-9.
38. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2004 Mar 1;22(5):909-18.
39. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2002 Jan 1;20(1):289-96.
40. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 May 31;356(22):2271-81.
41. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol. 2009 Jul 10;27(20):3312-8.
42. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, et al. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded-access program in North America. Cancer. 2010 Mar 1;116(5):1272-80.
43. Beck J, Procopio G, Bajetta E, et al. Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings. Ann Oncol. 2011 Aug;22(8):1812-23.
44. Jonasch E, Corn P, Pagliaro LC, et al. Upfront, randomized, phase 2 trial of sorafenib versus sorafenib and low-dose interferon alfa in patients with advanced renal cell carcinoma: clinical and biomarker analysis.Cancer. 2010 Jan 1;116(1):57-65.
45. Procopio G, Verzoni E, Bracarda S, et al. Sorafenib with interleukin-2 vs sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma: the ROSORC trial. Br J Cancer. 2011 Apr 12;104(8):1256-61.

46. Rini B, Szczylik C, Tannir NM, et al. AMG 386 in combination with sorafenib in patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study.Cancer. 2012 Dec 15;118(24):6152-61.
47. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jan 25;(1):CD001425. Review.
48. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol. 2003 Aug 15;21(16):3127-32.
49. McDermott DF. Update on the application of interleukin-2 in the treatment of renal cell carcinoma. Clin Cancer Res. 2007 Jan 15;13(2 Pt 2):716s-720s. Review.
50. McDermott DF.The application of high-dose interleukin-2 for metastatic renal cell carcinoma.Med Oncol. 2009;26 Suppl 1:13-7.
51. Choueiri TK Halabi S, Sanford BL et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol. 2017 Feb 20;35(6):591-597
52. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Apr 5
53. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB et al. IMmotion151: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). Journal of Clinical Oncology 2018 36:6_suppl, 578-578.;378(14):1277-1290
54. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with advanced renal cell carcinoma: Results from a phase III randomized, open label, multicenter trial. J Clin Oncol. 31, 2012 (suppl; abstr 4501).
55. Motzer RJ, Eisen T, Hutson TE, et al. Overall survival in patients from a phase III study of tivozanib hydrochloride versus sorafenib in patients with renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 31, 2013 (suppl 6; abstr 350).
56. Motzer R, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol 2013;31:3791e9.
57. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, Gore M, Desai AA, Patnaik A, Xiong HQ, Rowinsky E, Abbruzzese JL, Xia C, Simantov R, Schwartz B, O'Dwyer PJ. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006 Jun 1;24(16):2505-12.
58. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):125-34.
59. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, Negrier S, Chevreau C, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Anderson S, Hofilena G, Shan M, Pena C, Lathia C, Bukowski RM. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol. 2009 Jul 10;27(20):3312-8.
60. Rini B, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J, Rosbrook B, Trask PC, Wood L, Dutcher JP. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009 Sep 20;27(27):4462-8. doi: 10.1200/JCO.2008.21.7034. Epub 2009 Aug 3.
61. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial.Lancet. 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.
62. Motzer JR et al. 2013. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomized phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14;552-62.
63. Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, Rosbrook B, Kim S, Motzer R.Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. Br J Cancer. 2013 Apr 30;108(8):1571-8. doi: 10.1038/bjc.2013.145. Epub 2013 Apr 11.
64. Hamid O, Carvajal RD. Anti-programmed death-1 and anti-programmed death-ligand 1 antibodies in cancer therapy. Expert Opin Biol Ther. 2013;13:847–861.
65. Nurieva RI, Liu X, Dong C. Molecular mechanisms of T-cell tolerance. Immunol Rev. 2011;241:133–144
66. Motzer RJ1, Escudier B, McDermott DF, et Al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Sep 25.
67. Choueiri TK1, Escudier B, Powles T, et Al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Sep 25.

68. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:917-27.
69. Dranitsaris G, Schmitz S, Broom RJ. Small molecule targeted therapies for the second-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of safety and efficacy. J Cancer Res Clin Oncol. 2013 Nov;139(11):1917-26. doi: 10.1007/s00432-013-1510-5. Epub 2013 Sep 14
70. Leung WWC, Chan ALF, Lin SJ. Comparisons of efficacy and safety between seven newer targeted agents for metastatic renal cell carcinoma: A network meta-analysis of randomised clinical trials. Mol Clin Oncol. Sep 2014; 2(5): 858–864.
71. Amato RJ, Jac J, Giessinger S, Saxena S, Willis JP. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. Cancer. 2009 Jun 1;115(11):2438-46.
72. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010 Jun 14.
73. Grünwald V, Karakiewicz PI, Bavbek SE, et al. REACT Study Group. An international expanded-access programme of everolimus: addressing safety and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma who progress after initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy. Eur J Cancer. 2012 Feb;48(3):324-32.
74. Motzer R, et al. Randomized phase 2 three-arm trial of lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma. The Lancet Oncology 2015;16:1473-82.
75. Hutson TE1, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, Senico P, Niethammer A, Lu DR, Hariharan S, Motzer RJ. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014 Mar 10;32(8):760-7. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3961. Epub 2013 Dec 2.
76. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmüller C, Zimmermann U, Bos MM, Freier W, Schirrmacher-Memmel S, Staehler M, Pahernik S, Los M, Schenck M, Flörcken A, van Arkel C, Hauswald K, Indorf M, Gottstein D, Michel MS. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer.. Eur Urol. 2015 May 4.
77. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, Srimuninnimit V, Pittman K, Sabbatini R, Rha SY, Flaig TW, Page R, Bavbek S, Beck JT, Patel P, Cheung FY, Yadav S, Schiff EM, Wang X, Niolat J, Sellami D, Anak O, Knox JJ. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014 Sep 1;32(25):2765-72.
78. Fernández-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R,, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the effectiveness and adverse effects of different systemic treatments for non-clear cell renal cell carcinoma. Eur Urol 2017;71:426-436.
79. Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. A prospective observational study of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) prior to initiation of systemic therapy. Presented at the 2014 ASCO Annual Meeting; Chicago, IL. Abstract 4520.
80. Mittal K, Derosa L, Albiges L, Wood LS, Elson P, Gilligan TD et al. Outcomes of treatment cessation in select metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients. J. Clin. Oncol. 2014, 32:5s (suppl; abstr 4521).
81. Benjamin RS, Choi H, Miles KA. Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review. Eur J Radiol (1999); 30:198–205
82. Miles KA, Charnsangavej C, Lee FT, Fishman EK, Horton K, Lee TY. Application of CT in the investigation of angiogenesis in oncology. Acad Radiol (2000); 7:840–850
83. Sabir A, Schor-Bardach R, Wilcox CJ, Rahmanuddin S. Perfusion MDCT enables early detection of therapeutic response to antiangiogenic therapy. AJR (2008); 191:133–13
84. Smith AD, Shah SN, Rini BI, Lieber ML, Remer EM. Morphology, Attenuation, Size, and Structure (MASS) criteria: assessing response and predicting clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma on antiangiogenic targeted therapy.AJR (2010);194 (6):1470-8.
85. Smith AD, Lieber ML, Shah SN. Assessing tumor response and detecting recurrence in metastatic renal cell carcinoma on targeted therapy: importance of size and attenuation on contrast-enhanced CT. AJR (2010) Jan;194(1):157-65.
86. Bronstein Y, Ng CS, Hwu P, Hwu WJ. Radiologic manifestation of immuno-related adverse events in patients with metastatic melanoma undergoing anti CTLA-4 antibody therapy. AJR (2011); 197 (6): W992-W1000.
87. Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM et al. Ipilimumab-associated colitis: CT findings. AJR (2013); 200 (5): W468-W474.

88. Nishino M, Tirumani SH, Ramaiya NH, Hodi FS. Cancer immunotherapy and immune-related response assessment: the role of radiologists in the new arena of cancer treatment. EJR (2015): 84: 1259-1268.
89. O' Regan KN,Jagannathan JP, Ramaiya N, Hodi FS. Radiologic aspects of immune-related tumor response criteria and patterns of adverse events in patients undergoing ipilimumab therapy. AJR (2011); 197 (2): W241-W246.

6. Gestione del paziente fragile

6.1 Trattamento del paziente con insufficienza renale

Introduzione

La relazione tra funzionalità renale e neoplasia renale può essere considerata come "circolare" [1]; infatti, se da una parte la presenza di una insufficienza renale potrebbe avere un impatto sulla biodisponibilità e sul profilo di tossicità di un farmaco oncologico (troppo spesso comportando la scelta di un farmaco meno efficace o di dosaggio inferiore e sub-ottimale); dall'altra, è possibile che un trattamento oncologico possa causare un danno renale "de novo" o peggiorare una insufficienza renale pre-esistente.
La presenza di insufficienza renale cronica (IRC) o acuta (IRA) peggiora la prognosi e aumenta la mortalità per tutte le cause nei pazienti con cancro [2]. Inoltre, patologie renali e carcinoma renale (RCC) condividono gli stessi fattori di rischio e le stesse comorbidità e la relazione tra i due può essere vista come bi-direzionale.
Uno studio osservazionale condotto su 1.190.538 pazienti seguiti per 8 anni, mette in evidenza la correlazione tra valore del filtrato glomerulare (eGFR) e rischio (*Hazard Ratio*) di sviluppare un tumore renale o uroteliale [3]; con un filtrato glomerulare < 60 ml/min/1.73 mq l'HR è pari a 1.58 e arriva a 2.28 quando è presente un filtrato glomerulare < 30 ml/min/1.73mq.
Non solo, ma con l'avvento dei farmaci a bersaglio molecolare e, più recentemente, dei checkpoint inhibitors, si sono sviluppate tossicità non note con i trattamenti precedenti, che necessitano di un pronto riconoscimento e di un rapido trattamento per evitare riduzioni o sospensioni inutili di farmaci oncologici attivi.
Un paziente con RCC presenta più frequentemente di un soggetto dello stesso sesso ed età un quadro di concomitante IRC; questi pazienti vengono spesso sottoposti a nefrectomia citoriduttiva, anche in presenza di una malattia metastatica, con un conseguente ulteriore calo della funzionalità d'organo. I possibili effetti tossici – più spesso diretti, ma anche indiretti – dei farmaci a bersaglio molecolare sul rene possono quindi far precipitare un quadro di IRA o peggiorare sensibilmente una pre-esistente IRC, senza contare tossicità renali più rare, ma non meno importanti, come i disturbi elettrolitici, o le microangiopatie trombotiche.
I pazienti con neoplasia renale sottoposti a terapia con farmaci a bersaglio molecolare hanno un rischio maggiore di sviluppare tutte le tossicità legate alla terapia e non soltanto quelle di interesse nefrologico [1].
L'approccio multidisciplinare integrato è la migliore garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale per i pazienti affetti da carcinoma del rene.

Valutazione nefrologica pre-nefrectomia parziale o radicale

La prevalenza di IRC è maggiore nella popolazione di pazienti da sottoporre a nefrectomia rispetto alla popolazione generale. Nello studio di Canter, una IRC in stadio III (eGFR < 60 ml/min) o maggiore è stata evidenziata nel 22% di pazienti al momento della diagnosi di neoplasia renale; nello stesso studio la prevalenza sale al 40% nei pazienti con età superiore a 70 anni [4]. Tra i 662 pazienti in attesa di nefrectomia per neoplasia osservati da Huang, il 26% presenta IRC stadio III o maggiore [5].
Un basso eGFR prima della nefrectomia è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di IRA o di IRC post-nefrectomia, ovvero per un peggioramento di una IRC pre-esistente; inoltre i pazienti che sviluppano IRA post-nefrectomia hanno un rischio maggiore di quattro volte di sviluppare una IRC successivamente alla chirurgia [5].
L'IRC ha un impatto sulla sopravvivenza, determinando un aumento di eventi cardiovascolari e aumentando la mortalità per ogni causa.

Prima della nefrectomia, in particolar modo se sono presenti fattori di rischio (ipertensione arteriosa, diabete, IRC pre-esistente, vasculopatia generalizzata, scompenso cardiaco cronico), il paziente dovrebbe essere sottoposto ad una valutazione nefrologica comprensiva di:

- esami ematochimici (creatinina, azotemia, sodio, potassio, calcio, fosforo, emocromo, uricemia, eGFR, es. urine completo);
- microalbuminuria (nel paziente diabetico e/o iperteso);
- monitoraggio della pressione arteriosa

Essenziale poi la sospensione di farmaci potenzialmente nefrotossici.
Una valutazione di questo genere consente di avere un dato basale semplice della funzione renale, fondamentale per il successivo *follow-up* così come per una valutazione del rischio nefrologico.

Valutazione nefrologica post-nefrectomia parziale o radicale

Le alterazioni della funzionalità renale si riscontrano frequentemente nei pazienti sottoposti a chirurgia radicale o conservativa per un carcinoma renale. E' noto come, anche in pazienti non neoplastici, la nefrectomia favorisca un incremento della creatinina sierica pari a circa il 20% [6]. Huang C et al, hanno evidenziato come l'*eGFR* pre-nefrectomia sia altamente predittivo di sviluppare una IRC dopo l'intervento. A 3 anni dall'intervento la probabilità di non avere una IRC (eGFR < 60 ml/min/1.73mq) è pari al 80% (95% CI 73-85) dopo nefrectomia parziale e al 35 % (28-43; *p <0.0001*) dopo nefrectomia radicale. L'analisi multivariata ha dimostrato che la nefrectomia radicale è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di IRC con eGFR < 60 ml/min/1.73mq) [5]. Nei pazienti affetti da carcinoma renale e sottoposti a nefrectomia è riportata una riduzione dell'eGFR, ad un anno dall'intervento, pari al 40-50% [7].
La nefrectomia parziale, laddove possibile, preserva maggiormente la funzione renale negli anni successivi. L'insufficienza renale è un fattore di rischio per malattia cardiovascolare e i benefici del risparmio di tessuto renale si estendono al di là del semplice sostegno della funzione renale a lungo termine. La presenza di fattori di rischio (diabete, ipertensione ecc…), a prescindere dalla presenza di IRC post-nefrectomia, potrebbe comportare un aumento della mortalità e della morbilità dei pazienti con neoplasia renale. Tuttavia l'associazione causale tra nefrectomia e mortalità e morbilità associata a IRC post-nefrectomia è tuttora controversa.
La prova dell'esistenza di una relazione tra l'estensione della resezione renale ed il rischio di IRC deriva da studi retrospettivi monocentrici, studi di popolazione, e da un singolo studio randomizzato di fase III. Tra gli studi di popolazione condotti tra il 1990 e il 2011, una meta-analisi di 36 studi [8], dei quali uno solo prospettico, ha esaminato 31.729 pazienti trattati con nefrectomia radicale e 9281 pazienti trattati con nefrectomia conservativa. I risultati hanno dimostrato che la nefrectomia parziale è associata ad una riduzione del 19% della mortalità per qualsiasi causa (HR: 0.81, p <0.0001), ad una riduzione del 29% della mortalità cancro-specifica (HR: 0.71, p <0.001), e ad una riduzione del 61% del rischio di IRC grave (HR: 0.39, p <0.0001).
I dati del registro *Surveillance, Epidemiology End-Results* (SEER) su 2991 pazienti con età superiore a 65 anni sottoposti a nefrectomia radicale o parziale tra il 1995 e il 2002 [9] ha evidenziato che la nefrectomia radicale è associata ad un aumento della mortalità per tutte le cause rispetto alla nefrectomia parziale. La nefrectomia radicale è inoltre associata ad un aumentato rischio cardiovascolare a 5 anni dall'intervento ed ad un aumento della mortalità cardiovascolare rispetto alla nefrectomia parziale. In una analisi simile condotta sui data del SEER di 9809 pazienti con neoplasia renale è stato osservato che la nefrectomia radicale è associata ad un rischio maggiore di morte non cancro-correlata rispetto a quella parziale.
In contrasto con questi risultati, vi sono tuttavia i dati di uno studio randomizzato, estremamente controverso, condotto dall'*European Organization for the Research and Treatment of Cancer* (EORTC). In questo studio, la nefrectomia radicale ha mostrato risultati migliori rispetto alla nefrectomia parziale. Durante un *follow-up* di più di 9 anni, infatti, il 25% dei pazienti trattati con nefrectomia parziale, e solo il 18.3% di quelli sottoposti a nefrectomia radicale, sono deceduti, essendo risultate le malattie cardiovascolari la causa più frequente di morte. L'analisi *intention-to-treat* ha mostrato un tasso di sopravvivenza globale a 10 anni dell'81.1% nel gruppo trattato con nefrectomia parziale, rispetto al 75.5% nel gruppo trattato radicalmente (HR: 1.5, IC 95%: 1.03-2.16). È interessante notare come la nefrectomia parziale sia risultata associata ad

una riduzione del 21% del rischio assoluto di sviluppare una IRC di grado moderato (eGFR <60 mL/min/1.73 m^2) nel corso di un *follow-up* medio di 6.7 anni, mentre la differenza nell'incidenza di una IRC severa (eGFR <30 mL/min/1.73 m^2) tra i due gruppi è risultata pari al 3.7% [10].
Ma la questione è controversa: gli stessi dati dell'EORTC da una parte dimostrano un aumento della mortalità nei pazienti trattati con nefrectomia parziale, ma dall'altra evidenziano anche come questi pazienti abbiano una minore incidenza di IRC; questo suggerisce che una IRC moderata secondaria ad intervento chirurgico non ha lo stesso impatto negativo sulla mortalità rispetto all'IRC da causa "medica" [11] come quella secondaria alla presenza di fattori di rischio concomitanti.
Per quando riguarda la nefrectomia parziale, esiste una forte associazione tra la qualità e la quantità di tessuto renale conservato e la funzione renale a lungo termine, e si dovrebbe limitare il tempo di ischemia calda [12]; l'ischemia fredda va pertanto preferita quando ci si aspetta un tempo operatorio prolungato. L'ischemia calda per un tempo maggiore di 25 minuti causa danna renale diffuso e duraturo nel rene operato, laddove l'ischemia fredda fino a 58 minuti previene il danno renale del parenchima rimanente [13].
La quantità ma anche la qualità del tessuto renale residuo sono predittivi degli *outcomes* renali a lungo termine. Da molti studi istopatologici emerge come nefrangiosclerosi e differenti patologie glomerulari coesistano nei pazienti con neoplasia renale. In uno studio condotto su 110 nefrectomie consecutive è emerso che solo nel 10% dei campioni il tessuto renale adiacente era completamente normale. Le alterazioni più frequenti comprendono: nefropatia diabetica, ipertrofia glomerulare, espansione mesangiale e glomerulosclerosi diffusa. Ciò ha indotto, dal 2010, il *College of American Pathologists* ad aggiornare i propri protocolli includendo nella valutazione dei campioni da nefrectomia e nefroureterectomia anche la descrizione del parenchima renale adiacente [14].
Dal punto di vista del follow-up, non esistono linee guida supportate dalla Medicina basata sull'evidenza; tuttavia subito prima della dimissione di un paziente sottoposto a nefrectomia, andrebbero ripetuti gli esami ematochimici di funzionalità precedentemente descritti.
Se presente una IRC anche lieve, sarebbe utile la presa in carico precoce anche da parte di un Nefrologo che valuterà i successivi controlli della funzionalità renale in base al grado di IRC, all'eventuale presenza di fattori di rischio; il coinvolgimento di un nefrologo è poi particolarmente utile nel caso di un trattamento oncologico attivo per gestire o prevenire le tossicità renali.
Nel paziente che sviluppa IRC, si concorderà di volta in volta tra nefrologo ed oncologo se e quando ricorrere ad esami strumentali comprendenti la somministrazione di m.d.c. potenzialmente nefrotossico; nel caso di un paziente ad alto rischio, in cui il m.d.c. venga ritenuto essenziale, bisognerà applicare protocolli di iperidratazione pre- e post-procedura, come da linee guida della Società Italiana di Nefrologia (SIN) [15].

Valutazione nefrologica durante trattamento oncologico

Gli agenti ad attività antiangiogenica oggi più diffusamente impiegati nel trattamento del carcinoma renale avanzato sono gli inibitori tirosin-chinasici (TKIs: sunitinib, sorafenib, pazopanib e axitinib). Questi farmaci sono metabolizzati, in gran parte, a livello epatico (metabolismo ossidativo), attraverso il citocromo CYP3A4; solo il 16-23% viene escreto attraverso le urine. Anche per gli inibitori di mTOR (mTORi: temsirolimus ed everolimus), il metabolismo epatico rappresenta la principale via di eliminazione. Ad oggi, non sono disponibili in letteratura *trial* clinici di tipo prospettico randomizzato che abbiano valutato la fattibilità e l'efficacia di un trattamento con TKi o mTORi in pazienti con mRCC e compromissione della funzionalità renale (IR). I dati pubblicati, quindi, derivano esclusivamente da analisi retrospettive condotte su casistiche, in genere, numericamente molto limitate con tutti i conseguenti *bias* di valutazione.
La gestione degli eventi avversi è essenziale, soprattutto al fine di consentire la corretta somministrazione (in termini di scelta del farmaco, dose e frequenza) di trattamenti potenzialmente in grado di migliorare l'aspettativa di vita di una gran parte dei pazienti oncologici; in molte neoplasie e per numerosi farmaci, infatti, è stata descritta una netta correlazione tra interruzioni del trattamento e/o riduzioni di dose non strettamente necessarie ed un *outcome* oncologico peggiore [16]. La tossicità renale può assumere diverse forme: proteinuria, ipertensione, disturbi elettrolitici, IRA, peggioramento di una pre-esistente IRC, microangiopatie trombotiche (TMA).

Tra i principali problemi relativi a questi eventi avversi renali vi è il fatto che trattasi di tossicità ancora piuttosto mal definite, per le quali esistono informazioni scarse e pochissimi studi dedicati senza contare il fatto che la maggior parte degli studi clinici di fase III escludono pazienti affetti da IRC (per non parlare dei pazienti in dialisi), sostanzialmente precludendoci un'importante mole di informazioni che sarebbe estremamente utile per posizionare questi trattamenti nella realtà quotidiana di una popolazione, spesso anziana, e con polipatologie. Maggiori informazioni possono essere ricavate da studi come gli *expanded access programs* e gli studi *post-marketing* di fase IV, ma è chiaro che tali studi non sono disponibili per tutti i farmaci di interesse, oltre ad essere comunque gravati da importanti bias.
In mancanza di questi dati, un aiuto – ancorchè parziale – ci può venire dai dati di farmacocinetica recuperabili per lo più dagli studi di fase I. Da questi studi, infatti, abbiamo imparato come la maggior parte dei nuovi farmaci antitumorali possiedano caratteristiche farmacocinetiche simili, essendo per il 90-98% legati alle proteine plasmatiche, ed avendo un'escrezione prevalentemente fecale (o tramite il sistema reticolo-endoteliale per quanto riguarda gli anticorpi monoclonali quali Bevacizumab e Nivolumab); l'escrezione urinaria di questi farmaci, per quanto abbastanza variabile da un farmaco all'altro, è infatti tendenzialmente modesta. Un modello di farmacocinetica di popolazione, che ha preso in esame i dati provenienti da soggetti con clearance della creatinina al basale compresa tra 30 e 150 mL/minuto/1.73 mq, ha dimostrato come sia altamente improbabile che l'insufficienza renale possa esercitare un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica della maggior parte dei farmaci a bersaglio molecolare; pertanto, non dovrebbe essere effettuato alcun aggiustamento del dosaggio di questi farmaci nei pazienti con clearance della creatinina superiore a 30 mL/minuto/1.73 mq. Nonostante ciò, come già sottolineato, solo i pazienti con funzione renale adeguata (creatinina sierica ≤1.5 volte il limite superiore della norma) sono stati inclusi negli studi randomizzati registrativi dei nuovi farmaci oncologici e, come conseguenza di ciò, nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 mL/minuto/1.73 mq, viene consigliata cautela nell'utilizzo di questi farmaci, sebbene sia importante ribadire come questa raccomandazione non si basi su alcun dato reale, essendo l'esposizione a questi farmaci nei pazienti con insufficienza renale grave del tutto simile a quella osservata nei pazienti con funzione renale normale.
Di fronte ad una tossicità renale, è mandatorio escludere qualsiasi altra possibile causa responsabile di danno renale; sospendere un farmaco per tossicità, senza la certezza di un rapporto di causalità, rischia di precludere al paziente una terapia oncologica potenzialmente efficace.

Inibitori tirosin-chinasici ed insufficienza renale

La casistica più ampia è stata pubblicata dal gruppo di Cleveland (USA) e riguarda 39 pazienti con mRCC ed insufficienza renale precedente al trattamento o insorta in corso di trattamento con TKi (sunitinib o sorafenib) (creatinina sierica >1.9 mg/dl oppure *clearance* della creatinina < 60 ml/min/1.73 m^2 per almeno 3 mesi prima del trattamento) [17]. Nei 21 pazienti (54% della casistica) con insufficienza renale prima dei TKi, è stato osservato un ulteriore incremento della creatinina (57% dei casi con IRC basale) ed è stata necessaria una riduzione di dose (48% dei casi con IR basale); nei restanti 18 pazienti (46% della casistica) in cui si è sviluppata una insufficienza renale in corso di TKi, è stato osservato un incremento medio della creatinina di 0.8 mg/dl (*range* 0.3-2.8) ed una riduzione media della *clearance* della creatinina di 25 ml/min (*range* 8.54-64.76). L'efficacia del trattamento è rimasta sostanzialmente sovrapponibile a quella osservata nei pazienti con mRCC ma con funzione renale preservata sia per quanto riguarda le risposte obiettive ottenute (RP e SD rispettivamente nel 24% e 62% dei pazienti) che la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS: 8.4 mesi). Anche le tossicità osservate non si discostano significativamente per tipologia e severità da quelle già note per la popolazione generale (*hand foot syndrome* G3 solo nel 29% dei pazienti). Questi dati suggeriscono come i TKi possano essere utilizzati anche nei pazienti con insufficienza renale basale, se adeguatamente monitorati, e continuati nei pazienti che sviluppano un'insufficienza renale in corso di trattamento, pur con un adeguamento di dose.

mTOR inibitori ed insufficienza renale

In letteratura sono ad oggi pochi i dati pubblicati in merito all'utilizzo di everolimus e temsirolimus nei pazienti con insufficienza renale. Da una valutazione retrospettiva di recente pubblicazione effettuata su un

campione di 11 pazienti con tale comorbidità è emersa una percentuale di risposte obiettive al trattamento con mTOR inibitori del tutto sovrapponibile a quella registrata nei pazienti con creatinina normale; la sopravvivenza globale e il tempo alla progressione sono risultati più favorevoli nei pazienti lungo-trattati in cui era insorto il quadro di insufficienza renale [18].

Immune checkpoint inibitori ed insufficienza renale
Come tutti gli anticorpi monoclonali, anche gli immune checkpoint inhibitors (nel carcinoma renale è attualmente disponibile solo il Nivolumab) vengono eliminati attraverso il sistema reticolo-endoteliale e quindi non hanno un'escrezione renale. Tuttavia, come sempre, gli studi registrativi condotti finora non hanno incluso pazienti con insufficienza renale severa o in dialisi, categorie per le quali, quindi, si raccomanda generalmente solo prudenza, in assenza di dati specifici.
Dato il loro peculiare meccanismo di azione, questi farmaci sono controindicati nel caso di patologie autoimmuni e quindi, dovrebbero essere evitati anche in tutti quei casi in cui vi sia un danno renale autoimmune. Quasi del tutto inesplorato è poi il loro utilizzo nei pazienti trapiantati.
L'evento avverso renale più frequentemente osservato con questi farmaci è l'insufficienza renale acuta, che si manifesta nel 2.2% dei pazienti [19]. Trattasi di un evento avverso immno-mediato, istologicamente inquadrabile come una nefrite acuta interstiziale; usualmente, compare da 3 a 12 mesi dall'inizio del trattamento, ed ovviamente beneficia di un trattamento con steroidi; un altro evento avverso renale osservabile nei pazienti trattati con immune checkpoint inhibitors (ma più comunemente osservabile con i farmaci anti-CTLA4) è l'iponatremia che riconosce verosimilmente come causa l'ipofisite.

Pazienti in trattamento dialitico con carcinoma renale avanzato

Farmacocinetica dei farmaci a bersaglio molecolare
I TKIs, utilizzati nel trattamento dei pazienti con mRCC, sono delle "piccole molecole" ed in quanto tali non dializzabili dalle membrane normalmente utilizzate. Per tale motivo la loro assunzione può avvenire indipendentemente dalla procedura dialitica, e non necessiterebbero di una riduzione del dosaggio. Sono pochissimi i dati pubblicati in letteratura riferiti alla farmacocinetica dei TKIs in corso di dialisi, ma i lavori disponibili dimostrano che le caratteristiche farmacocinetiche dei farmaci non vengono influenzate dal trattamento dialitico. Il sunitinib, impiegato nella schedula classica (50 mg/die per 4 settimane consecutive ogni sei settimane) in corso di dialisi sembra essere ben tollerato e mostrare dati di farmacocinetica del tutto simili a quelli osservati in pazienti con funzione renale conservata [20]. Il sorafenib, assunto in corso di dialisi al dosaggio di 400 mg/die continuativamente, sembra invece mostrare variazioni nei principali parametri di farmacocinetica. In particolare, sono stati segnalati livelli di C-Max inferiori a quelli dei pazienti con funzione renale conservata. In 9 pazienti si è osservato un aumento dell'incidenza gli eventi avversi di grado elevato [grado ≥ 3 nel 8/9 (89%) [21]. Il temsirolimus, somministrato alla dose standard di 25 mg/settimana, non sembra mostrare significative variazioni della farmacocinetica durante il trattamento dialitico [22]. I dati relativi all'utilizzo di Everolimus in dialisi sono ancora meno consistenti: le tossicità riscontrate di grado ≥3 sono la mucosite, l'astenia, la polmonite e l'iperglicemia.

Attività clinica dei farmaci a bersaglio molecolare
In merito all'attività clinica dei TKi in pazienti con mRCC in dialisi, la letteratura è costituita esclusivamente da "case report o case series". La limitata letteratura disponibile sembra supportare l'uso degli inibitori tirosino-chinasici e degli mTOR nei pazienti con carcinoma renale avanzato in corso di dialisi anche se sembra esserci un maggiore ricorso a riduzioni di dose in seguito alla comparsa di eventi avversi. I risultati clinici riportati in letteratura sono sovrapponibili a quelli ottenuti nei pazienti con funzione renale nella norma.

6.2 Trattamento del paziente anziano

Circa la metà delle nuove diagnosi di carcinoma renale, viene posta in pazienti di età superiore a 65 anni, in particolare in un 25% dei casi tra i 65 e i 74 anni ed in un altro 25% dei casi oltre i 75 anni [23, 24].
Per quanto riguarda le modalità di esordio della neoplasia renale, in letteratura esistono dati contrastanti relativamente a questo *setting* di pazienti. Gillett e Denzinger hanno dimostrato come nei pazienti anziani la diagnosi di carcinoma renale avvenga in stadi più avanzati, con grado istologico più elevato e conseguente peggiore prognosi [25, 26]. Di contro Sànchez-Ortiz e colleghi hanno evidenziato che i pazienti giovani con RCC hanno una istologia più sfavorevole ed una maggiore incidenza di metastasi linfonodali rispetto alla coorte dei pazienti più anziani [27].
Il sistema immunitario svolge un ruolo critico nel controllo di malattia ed è sempre stato considerato un target per la malattia sistemica; con l'età il sistema immunitario va incontro ad un "senescenza"; esistono ad oggi ancora piccole evidenze di una relazione causale tra i cambiamenti del sistema immunitario legati all'età e lo sviluppo/progressione del tumore [28].
Nonostante queste osservazioni in molti studi non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza globale tra i pazienti anziani e quelli più giovani [29].
Vanno comunque sempre considerati diversi fattori fisici, patologici, farmacologici, cognitivi e sociali legati all'età del paziente al fine di definire correttamente la strategia terapeutica, a partire dalla chirurgia fino alla terapia medica.
Fino a pochi anni fa, le opzioni di trattamento per i pazienti anziani con carcinoma renale erano limitate: l'età avanzata rappresentava infatti un importante criterio prognostico negativo.
Oggi invece si rende necessaria una valutazione più generale del paziente anziano che comprenda il *Performance Status* (PS), la presenza di eventuali comorbidità (ipertensione, diabete, BPCO, malattie cardiovascolari, ecc.), la presenza di una ridotta funzionalità d'organo, che in selezionati casi possono controindicare la nefrectomia o un trattamento anti-tumorale sistemico.

Chirurgia nel paziente anziano

Sono numerose le analisi retrospettive pubblicate in letteratura che valutano l'età come fattore di rischio peri- ed intraoperatorio. Berdjis et al. [30] affermano che la morbilità e la mortalità sono correlate con l'aumento del punteggio ASA, ma non con l'età.
Con l'emergere di tecniche mini-invasive anche in ambito urologico come la radiofrequenza e la crioablazione laparoscopica o percutanea, anche i pazienti anziani possono essere trattati in modo idoneo e sicuro. Nei pazienti anziani, soprattutto in caso di tumori di piccole dimensioni (< 4 centimetri), la chirurgia conservativa (*nephron sparing surgery*, *NSS*), ha il grande vantaggio di determinare una minore compromissione della funzione renale globale e un minore rischio di sviluppo di proteinuria e di insufficienza renale [31, 32].
Tuttavia, un recente studio retrospettivo multicentrico tedesco, che ha arruolato 2.323 tumori renali T1 non ha dimostrato un vantaggio sostanziale in termini di sopravvivenza per la nefrectomia parziale rispetto alla nefrectomia radicale nei pazienti con età superiore ai 75 anni [33] .
La nefrectomia radicale va invece sempre perseguita nei pazienti con buon PS, assenza di comorbidità di rilievo e neoplasia renale di diametro superiore ai 4.0 cm.
Nei pazienti anziani o unfit con una ridotta spettanza di vita è ragionevole proporre una sorveglianza attiva, posticipando un eventuale intervento per quei tumori che mostrano una rapida crescita durante il follow-up [34].
Per quello che riguarda la nefrectomia citoriduttiva seguita da terapie sistemiche, visto l'elevato tasso di complicanze nei pazienti anziani e l'assenza di evidenza di beneficio in studi prospettici, non andrebbe raccomandata se non in quei pazienti fit, con tumore primitivo sintomatico, con buona aspettatia di vita e con limitata malattia metastatica.

Trattamento farmacologico nel paziente anziano

Nel recente passato la tossicità correlata alla terapia sistemica con interferone (IFN-α) e/o interleuchina-2 (IL-2) nei pazienti anziani ha rappresentato un notevole ed inprescindibile ostacolo [35].
La popolazione di pazienti anziani nei *trial* condotti con farmaci a bersaglio molecolare è risultata sempre poco rappresentata [36]. I motivi di ciò possono essere i più disparati: un supposto maggior rischio di eventi avversi e quindi ridotta tolleranza ai trattamenti, la presenza di comorbidità, un ridotto *performance status*. I dati riportati di seguito derivano da analisi, solo in parte pianificate, eseguite sulle casistiche degli studi clinici o dei programmi di accesso allargato. In particolare, analizzando i pazienti arruolati negli studi clinici di fase III, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib ed everolimus si dimostrano in grado di aumentare significativamente la sopravvivenza libera da malattia indipendentemente dall'età del paziente e dall'andamento della malattia stessa. Cabozantinib e Nivolumab hanno dimostrato di incrementare la sopravvivenza globale (OS) nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico a fallimento di una terapia anti-VEGFR; in base a quanto emerso dagli studi registrativi, cabozantinib è in grado di ottenere un miglioramento della OS rispetto ad everolimus anche nei pazienti con età ≥65 anni, mentre nivolumab solo nei pazienti fra 65 e 75 anni [37, 38].
I risultati finali suggeriscono che i pazienti anziani con carcinoma metastatico pretrattato possono trarre beneficio dalla terapia con nivolumab.

Inibitori del VEG, VEGFR e MET

Nello studio TARGET (*Treatment Approaches in Renal Cell Cancer Global Evaluation Trial*) sorafenib è stato confrontato con il placebo nel trattamento dei pazienti resistenti alle citochine. Un aumento della sopravvivenza libera da progressione nei pazienti con carcinoma renale in stadio avanzato trattati con sorafenib, indipendentemente dall'età è stato osservato senza che questo fosse associato ad un incremento significativo degli eventi avversi nel paziente anziano. L'impatto del sorafenib sulla qualità della vita è risultato simile nei 2 gruppi (<65 e > 65 anni) [39]. Nel programma di acceso allargato europeo il 23% dei pazienti aveva più di 70 anni: il trattamento è risultato ben tollerato e il DCR (*disease control rate*) a 8 e 12 settimane è risultato simile a quello dei pazienti più giovani [40]. Il farmaco pertanto rappresenta una valida opzione di trattamento per i pazienti anziani affetti da carcinoma renale avanzato.
Nello studio registrativo di sunitinib [41] il 36% della popolazione, equamente diviso nei due bracci di trattamento, aveva più di 65 anni. I risultati in termini di attività/efficacia conseguiti dalla popolazione *over* 65 sono risultati sovrapponibili a quelli degli *under* 65; non è stata osservata alcuna differenza tra i due gruppi per quanto riguarda gli eventi avversi. Nel programma di accesso allargato di sunitinib [42] il 32% dei pazienti aveva più di 65 anni: in questo sottogruppo di pazienti il tasso di incidenza di eventi avversi G3/4 non differiva da quello registrato per i pazienti più giovani, così come il tasso di risposte obiettive, la PFS e OS.
Recentemente sono stati inoltre pubblicati i risultati finali dell'expanded-access trial italiano: il 40% dei pazienti avevano più di 65 anni. Nonostante ciò, in questo setting di pazienti real-world, il profilo di tossicità e l'efficacia del trattamento sono risultati sovrapponibili a quanto riscontrato nello studio registrativo [43, 44].
Nello studio registrativo di Pazopanib [45] il 35,4% della popolazione aveva più di 65 anni: un miglioramento della PFS e dei tassi di risposte obiettive è stato osservato nei pazienti trattati con pazopanib indipendentemente dall'età.
Axitinib è stato confrontato con sorafenib in uno studio di fase III in pazienti che sono progrediti dopo una prima linea contenente bevacizumab+IFN-α, sunitinib, temsirolimus o citochine. In questo studio la PFS mediana dei pazienti con più di 65 anni trattati con axitinib è risultata maggiore di quelli trattati con sorafenib [46].
Nello studio europeo, AVOREN *trial* [47], e nello studio americano, CALGB 90206 *trial* [48], la sopravvivenza libera da progressione nei pazienti con più di 65 anni è risultata significativamente superiore nel braccio trattato con bevacizumab+IFN-α.
Recentemente cabozantinib, un inibitore tirosino-chinasico di MET, VEGFR, e AXL, si è dimostrato in grado di migliorare la PFS e OS rispetto ad everolimus dopo una precedente terapia con TKI nello studio

METEOR; dall'analisi di sottogruppo si evince che i pazienti con età ≥65 anni se trattati con cabozantinib hanno il medesimo vantaggio in OS dei pazienti più giovani nostante le riduzioni di dosi siano più frequenti con cabozantinib rispetto ad everolimus (età≥ 75, 85% vs. 36%) [49].

Inibitori di mTOR

Dallo studio registrativo di temsirolimus emerge il vantaggio in termini di sopravvivenza globale del braccio temsirolimus rispetto agli altri due bracci di trattamento indagati (vs IFN-α vs temsirolimus+IFN-α) nella popolazione mRCC a cattiva prognosi [50]; al contrario nel sottogruppo di pazienti di età superiore a 65 anni (30% della casistica) non è stata rilevata alcuna differenza in termini di efficacia tra i tre bracci confrontati. Tale dato pertanto porta a non preferire il Temsirolimus come trattamento nei pazienti a cattiva prognosi con età superiore ai 65 anni.
Nello studio RECORD-1 in cui everolimus è stato confrontato a placebo nei pazienti resistenti ad almeno un inibitore tirosin-chinasico [51], la PFS ottenuta nei pazienti con età ≥ 65 anni è risultata sovrapponbile a quella dei pazienti con età inferiore ai 65 anni, considerando pertanto everolimus una possibile opzione terapuetica nel paziente anziano.

Immunocheckpoint inibitori

Nello studio Checkmate 025, nivolumab (anti-PD1) ha dimostrato una superiorità di efficacia nei pazienti con età compresa tra 65 e 75 anni rispetto ad everolimus. Dati molto limitati suggeriscono invece che nivolumab potrebbe essere meno efficace nei pazienti con età > 75 anni [52]; sono stati recentemente presentati i dati di efficacia e sicurezza dei pazienti trattati con Nivolumab all'interno del programma di EAP italiano: rispettivamente il 32% dei pz trattati avevano più di 70 anni e addirittura un 18% più di 75 anni: da questa analisi emerge invece che a 6 e 12 mesi i tassi di sopravvivenza di questi 2 gruppi di pz era del 83.6% and 77.7%, rispettivamente, con profili di tollerabilità simili a quanto riscontrato nei pz. più giovani. E' comunque necessario che il clinico valuti con attenzione l'aspettativa di vita e le possibili tossicità prima di prescrivere un trattamento con nivolumab nel paziente molto anziano [53, 54].

Bibliografia

1. Porta C, Cosmai L, Gallieni M, Pedrazzoli P, Malberti F. Renal effects of targeted anticancer therapies. Nat Rev Nephrol 2015;11:354-370.
2. Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kweon SS, Kim SW. Im pact of partial nephrectomy on kidney function in patients with renal cell carcinoma. BMC Nephrol 2014;15:181.
3. Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. JASN 2014;25:2327-34.
4. Canter D, Kutikov A, Sirohi M, et al. Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients presenting with solid renal tumors. Urology 2011;77:781-5.
5. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. Lancet Oncology 2006;7:735-40.
6. Najarian JS, Chavers BM, et al. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. Lancet 1992; 340(8823)
7. Shirasaki Y, Tsushima T, et al. Kidney function after nephrectomy for renal cell carcinoma. Urology 2004; 64(1): 43–4707–810.
8. Kim SP, Murad MH, Thompson RH, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2012;188:51-7
9. Zini L, Perrotte P, Capitanio U, et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. Cancer 2009;115:1465-71.
10. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. Eur Urol 2011;59:543-52
11. Satasivam P, Reeves F, Rao K, et al. Patients with medical risk factors for chronic kidney disease are at increased risk of renal impairment despite the use of nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2015 Feb 13. doi: 10.1111/bju.13075. [Epub ahead of print].

12. Volpe A, Blute ML, Ficarra V et al. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: a collaborative review of the literature. Eur Urol 2015 Feb 19. pii: S0302-2838(15)00068-8. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.025. [Epub ahead of print].
13. Funahashi Y, Yoshini Y, Sassa N et al. Comparison of warm and cold ischemia on renal function after partial nephrectomy. Urology 2014;84:1408-13Li L, Lau WL, Rhee CM, et al. Risk of chronic kidney disease after cancer nephrectomy. Nat Rev Nephrol 2014;10:135-45.
14. Li L, Lau WL, Rhee CM, et al. Risk of chronic kidney disease after cancer nephrectomy. Nat Rev Nephrol 2014; 10:135-45
15. Guastoni C, Turri C, Di Toma LF, Cornacchiari M, Stasi A, De Servi S, Viglino G. Prevenzione del danno renale da mezzo di contrasto (CIN) ta C, Levy A, Hawkins R, et al. Impact of adverse events, treatment modifications, and dose intensity on survival among patients with advanced renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a medical chart review across ten centers in five European countries. Cancer Med 2014;3:1517-26.
16. G. Khan, A. Golshayan, et al. Sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma patients with renal insufficiency. Ann Oncol. 2010 Aug;21(8):1618-22.
17. Gupta S, Parsa V, et al. Safety and efficacy of molecularly targeted agents in patients with metastatic kidney cancer with renal dysfunction. Anticancer Drugs. 2011 Sep;22(8):794-800.
18. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. Am J Nephrol 2017;45:160-9.
19. Izzedine H, Etienne-Grimaldi MC, Renée N, Vignot S, Milano G. Pharmacokinetics of sunitinib in Hemodialysis. Ann Oncol 2009;20:191.
20. Kennoki T, Kondo T, Kimata N, et al. Clinical results and pharmacokinetics of sorafenib in chronic hemodialysis patients with metastatic renal cell carcinoma in a single center. Jpn J Clin Oncol 2011;41:647-55.
21. Lunardi G, Armirotti A, Nicodemo M, et al. Comparison of temsirolimus pharmacokinetics in patients with renal cell carcinoma not receiving dialysis and those receiving hemodialysis: a case series. Clin Ther 2009;31:1812-9.
22. Enrique Ramos-Barcelo , Jorge Rioja, et al. Is age a prognostic factor for treatment outcome in renal cellcancer—A comprehensive review. Critical Reviews in Oncology/Hematology 72 (2009) 83–89.
23. Edwards BK, Brown ML, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1972–2002, featuring population based trends in cancer treatment. J Natl Cancer Inst 2005;97:1407–27.
24. Gillett MD, Cheville JC, et al. Comparison of presentation and outcome for patients 18 to 40 and 60 to 70 years old with solid renal masses. J Urol 2005;173:1893–6.
25. Denzinger S, OttoW, et al. Sporadic renal cell carcinoma in young and elderly patients: are there different clinicopathological features and disease specific survival rates? World J Surg Oncol 2007;5:16.
26. Sánchez-Ortiz RF, Rosser CJ, et al.Young age is an independent prognosis factor for survival of sporadic renal cell carcinoma. J Urol 2004;171:2160–5.
27. R.R.H van den Brom et al. Balncing treatment efficacy, toxicity and complication risk in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer treatment reviews 46 (2016) 63-74
28. Ziya Kirkali. Kidney cancer in the elderly. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 27 (2009) 673–676.
29. Berdjis N, Hakenberg OW, et al. Treating renal cancer in the elderly. BJU Int 2006;97:703–5.
30. Lau WK, Blute ML, et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs. nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. Mayo Clin Proc 2000;75:1236–42.
31. Fergany AF, Saad IR, et al. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases. J Urol 2006;175:1630–3.
32. Liek E. Elsebach K. Göbel H. Krah X. The Overall Survival Benefit for Patients with T1 Renal Cell Carcinoma after Nephron-Sparing Surgery Depends on Gender and Age. Urol Int. 2018;100(3):309-316. doi: 10.1159/000486627. Epub 2018 Mar 2.
33. A. Volpe, the role of active surveillance of small renal masses. International Journal of Surgery (2016), doi:10.1016/j.ijsu.2016.06.007
34. Christian Beisland et al. Observation Should be Considered as an Alternative in Management of Renal Masses in Older and Comorbid Patients. European Urology 55 (2 0 0 9) 1419–1429
35. Coppin C, Porzsolt F, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev 2004. CD0011425, last updated May 2006.
36. Choueri TK et al. Cabozantinib verss Everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17:917-27
37. Motzer RJ et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1803-13.

38. Camillo Porta, et al. Treating the individual: The need for a patient-focused approach to the management of renal cell carcinoma. Cancer Treatment Reviews 36 (2010) 16–23.
39. Escudier B, Eisen T, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125–34.
40. Beck J, Procopio G., et al . Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings. Annals of Oncology 2011; 22: 1812–1823.
41. Motzer RJ, Hutson TE, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115–24.
42. Martin E Gore, Cezary Szczylik, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. Lancet Oncol 2009; 10: 757–63.
43. Safety and Efficacy of Sunitinib in Patients from Italy with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results from an Expanded-Access Trial.Sternberg CNet al. Oncology. 2015 Jan 15.
44. Cora N. Sternberg, Ian D. Davis, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2010 Feb 20;28(6):1061-8. Epub 2010 Jan 25.
45. Rini BI, Escudier B, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011 Dec 3;378(9807):1931-9. Epub 2011 Nov 4.
46. Escudier B, Pluzanska A, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370:2103–11.
47. Rini BI, Halabi S, et al. Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa VersusInterferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results of CALGB 90206. J Clin Oncol 2010, 28:2137-2143.
48. Donskov F, et al. Abstract 4578. Presented at: ASCO Annual Meeting; June 2-6, 2017; Chicago.
49. Hudes G, Carducci M, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271–81.
50. Motzer RJ, Escudier B, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008;372:449-5.
51. Tania Gonzalez Leon et al. Renal Cancer in the elderly. Curr Urol Rep (2016) 17:6.
52. Sabbatini R. et al. Annals of Oncology (2017) 28 (suppl_5): v295-v329.
53. Vitale MG, Scagliarini S, Galli L et al. Efficacy and safety data in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma included in the nivolumab Expanded Access Program (EAP) in Italy. PLoS One. 2018 Jul 6;13(7):e0199642.

7. Gestione delle tossicità associate ai farmaci biologici ed immunoterapici

L'introduzione dei farmaci biologici ed immunologici nell'armamentario terapeutico del carcinoma renale metastatico (mRCC) ha determinato notevoli risultati in termini di efficacia ma ha anche documentato una serie di effetti collaterali nuovi o inusuali che meritano una corretta gestione [1, 2].
Raramente tali effetti si manifestano con gravità tale da minacciare la vita del paziente; più spesso hanno ripercussioni fisiche, sociali e psicologiche che causano un sostanziale depauperamento della qualità di vita del paziente. Inoltre, la loro persistenza, seppure ad un basso livello di gravità, può richiedere la riduzione o l'interruzione del trattamento, pertanto si rende necessario un controllo proattivo degli effetti collaterali che oltre ad alleviarne il disagio del paziente potrebbe prevenire l'interruzione o la riduzione della dose e, quindi massimizzare l'*outcome* clinico.
Per assicurare la migliore aderenza del paziente con mRCC alla terapia e contrastare la comparsa degli eventi avversi si possono adottare alcune misure preventive. In generale, un intervento precoce può ridurre la gravità dei sintomi e massimizzare sia l'efficacia del trattamento sia la qualità di vita [3-5].
In considerazione dei loro specifici bersagli distinguiamo tossicità dei farmaci tirosino-chinasi ed anti-VEGF (effetti collaterali simili), tossicità dei farmaci inibitori del complesso m-TOR [6-14] (*Tabella 9, 10*).
In questa nuova versione abbiamo descritto anche le tossicità del cabozantinib, inserendolo tra gli inibitori tirosino-chinasi (inibizione di VEGF, MET ed AXL) [15-16].

Discorso a parte merita la tossicità da imunoterapici (nivolumab) [17]. Le principali tossicità e gestione sono simili a quelle dei farmaci biologici (Tabella 11-12) mentre molto raramente sono state riscontrate tossicità immuno-correlate .
Dopo aver descritto le singole tossicità, come riportato dagli studi registrativi discuteremo della gestione di esse. Le raccomandazioni per il management degli effetti collaterali sono basate su "*expert opinion*" dal momento che i livelli di evidenza sono bassi.

	Tutti i gradi*>30% con VEGFr-TKi		**Grado* 3-4≥5% con VEGFr-TKi**	
Agente	**Effetto collaterale**	**Anormalità di laboratorio**	**Effetto collaterale**	**Anormalità di laboratorio**
Sunitinib	diarrea 61%; fatigue 54%; nausea 52%; disgeusia 46%; anoressia 34%; dispepsia 31%; vomito 31%; ipertensione 30%; stomatite 30%	anemia 79%; leucopenia 78%; neutropenia 77%; aumento della creatinina 70%; trombocitopenia 68%; aumento lipasi 56%; aumento AST 56%; aumento ALT 51%; aumento CK 49%; aumento ALP 46%; aumento amilasi 35%; ipofosfatemia 31%.	Ipertensione 12%; fatigue11%; diarrea 9%; HFSR 9%; astenia 7-8%; nausea 5%	neutropenia 18%; linfopenia 18%; aumento lipasi 18%; aumento acido urico 14%; trombocitopenia 9%; leucopenia 8%; anemia 8%; aumento amilasi 6%; ipofosfatemia 6-7%
Sorafenib	diarrea, 48%; rash 41%; HFSR 33%; alopecia 31%	non riportate	HFSR 6%	non riportate
Pazopanib	diarrea 52%; ipertensione 40%; cambio del colore dei capelli 38%	aumento ALT/AST 53%; iperglicemia 41%; leucopenia 37%; iperbilirubinemia 36%; ipofosfatemia 34%; neutropenia 34%; ipocalcemia 33%; trombocitopenia 32%; iponatremia 31%; linfocitopenia 31%	non riportate	aumento ALT 12%; aumento AST 8%; iponatremia 5%
Cabozantinib	Diarrea 74% Fatigue 56% Nausea 50% Ridotto appetito 46% HFSR 42% Ipertensione 37% Costipazione 25% Disgeusia 24% Stomatite 22%	ipotiroidismo 21% ipertransaminasemia 18% anemia 17% ipomagnesemia 16% proteinuria 12% ipopotassiemia 11%	diarrea 11% fatigue 9% nausea 4% ridotto appetito 2% HFSR 8% ipertensione 15%	ipertransaminasemia 2% anemia 5% ipomagnesemia 5% ipopotassiemia 4%
Axitinib	diarrea 55%; ipertensione 40%; fatigue 39%; anoressia 34%; nausea 32%; disfonia 31%; HFSR 29%	aumento della creatinina 55%; ipercalcemia 39%; anemia 35%; leucopenia 33%	ipertensione 17%; diarrea 11%; fatigue 10%; anoressia 5%; HFSR 9.6%	aumento lipasi 5%

*Grading secondo CTCAE v4.0
Abbreviazioni: ALT, aminotransferasi; AST, aspartato aminotransferasi; VEGFr-TKi, vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inibitore; HFSR: hand-foot syndrome reaction o sindrome mani-piedi

Tabella 9 - Principali effetti collaterali correlati agli inibitori tirosino-chinasici ed emersi dagli studi clinici registrativi nel carcinoma renale metastatico.

	Tutti i gradi ≥30% con mTOR inibitori		Grado 3 or 4 ≥5% con mTOR inibitori	
Agente	**Evento avverso**	**Anormalità di laboratorio**	**Evento avverso**	**Anormalità di laboratorio**
Temsirolimus	astenia 51%; rash 47%; nausea 37%; anoressia 32%	anemia 45%	astenia 11%; dispnea 9%; infezione 5%; dolore 5%	anemia 20%; iperglicemia 11%
Everolimus	stomatite 44%; infezione 37%; astenia 33%; fatigue 31%; diarrea 30%; tosse 30%	anemia 92%; ipercolesterolemia 77%; ipertrigliceridemia 57%; leucopenia 51%; aumento della creatinina 50%; ipofosfatemia 37%	infezione 10%; dispnea 7%; fatigue 5%	leucopenia 18%; anemia 13%; iperglicemia 15%-16%; ipofosfatemia 6%

Abbreviation: mTOR, mammalian target of rapamycin.

Tabella 10 - Principali effetti collaterali correlati agli inibitori di mTOR ed emersi dagli studi clinici registrativi nel carcinoma renale metastatico

Cardiotossicità: ipertensione arteriosa ed insufficienza cardiaca congestizia

I meccanismi patogenetici implicati nell'ipertensione arteriosa sono riconducibili all'inibizione del segnale VEGF-mediato con riduzione del letto vascolare ed aumento delle resistenze periferiche. L'inibizione del segnale VEGF-mediato è anche responsabile della inibizione della ossido nitrico sintetasi e conseguente produzione di ossido nitrico. L'ossido nitrico gioca un ruolo cruciale nell'omeostasi vascolare sia per il controllo del tono vasomotorio che per il bilancio tra proliferazione ed apoptosi in vasi sia normali che patologici. L'ipertensione è frequente con i farmaci inibitori tirosino-chinasici/anti-VEGF anche se variabile e raramente severa [2, 5-7]. Di solito l'ipertensione compare nelle prime 3 settimane ed è gestibile con i comuni farmaci anti-ipertensivi [18]. Per la gestione dell'ipertensione arteriosa (Figura 1) è importante ottimizzare il valore al basale, coinvolgere il paziente con un monitoraggio a casa, controllare i valori pressori regolarmente nelle prime settimane, mantenere uno stretto controllo con valori non superiori a 140 di massima e 90 di minima, aggiungere farmaci antipertensivi quando necessario. Non ci sono evidenze scientifiche su quale farmaco anti-ipertensivo privilegiare. Il messaggio dalla letteratura è di controllare la pressione arteriosa in maniera stretta.
Molti pazienti necessitano di più di un farmaco e la scelta del farmaco deve essere mirata per ogni singolo paziente; ed è necessario considerare gli effetti collaterali, terapie concomitanti e compliance del paziente. Tutte le categorie di anti-ipertensivi possono essere utilizzate (calcio antagonisti, beta-bloccanti, ace-inibitori e sartani). Importante evitare i farmaci anti-aritmici come il verapamil ed il diltiazem perchè inibitori del citocromo CYP3A4 e pertanto in grado di interagire con il farmaco biologico utilizzato.
Recenti dati della letteratura ipotizzano che l'ipertensione arteriosa possa essere un marker di efficacia dal momento che si è visto che i pazienti in trattamento con sunitinib e bevacizumab e che sviluppano ipertensione hanno una sopravvivenza superiore a quelli che non la manifestano [19].
Per quanto riguarda l'insufficienza cardiaca congestizia sono riportate in letteratura incidenze inferiori al 10%. Si assiste a riduzione della frazione d'eiezione, possibili disturbi della conduzione e raramente a scompenso cardiaco congestizio.
Di solito l'insufficienza cardiaca congestizia è conseguenza di una ipertensione arteriosa mal curata.
Rari sono i casi riportati di incidenti cerebro-vascolari ed infarto del miocardio.
Di norma la tossicità cardiaca, sia prima dell'inizio del trattamento sia durante il trattamento, può essere gestita mediante la seguente strategia (Figura 2):

- Valutazione e monitoraggio pre-trattamento e durante il trattamento;
- Interruzione o riduzione della dose se la frazione di eiezione del ventricolo sinistro si riduce a <50% o mostra riduzioni >20% rispetto alla situazione basale;
- Sospensione della terapia in presenza di manifestazioni cliniche di insufficienza cardiaca congestizia.

Prima di prescrivere farmaci biologici nei pazienti con storia di eventi cardiovascolari nei 12 mesi precedenti la terapia, il medico deve valutare attentamente i benefici e i potenziali rischi del trattamento. Appartengono a questa categoria ad alto rischio i pazienti con infarto miocardico, angina instabile, scompenso cardiaco cronico, attacco ischemico transitorio ed embolia polmonare, nonché i pazienti che sono stati sottoposti a impianto di bypass aortocoronarico.

Fatigue

La *fatigue* è una invalidante e persistente sensazione soggettiva di stanchezza o esaurimento relativa al cancro o al trattamento che interferisce con le usuali attività quotidiane [4].
I farmaci a bersaglio molecolare contribuiscono fortemente alla comparsa della *fatigue* che appare correlata alla presenza di più fattori: dolore, stress emotivo, anemia, alterazioni del sonno, alterazioni della nutrizione associate alla presenza di mucosite, disgeusia, diarrea e talvolta all'ipotiroidismo. Nei *trial* clinici la fatigue di tutti i gradi è stata rilevata con frequenza pari al 40-50% nei pazienti con carcinoma renale metastatico rispettivamente naïve o refrattari alle citochine sottoposti a trattamento con *target-therapy*.
Compare in genere in seconda/terza settimana e nell'11-12% dei pazienti raggiunge il grado G3-G4. La maggior parte dei pazienti può continuare a svolgere le normali attività giornaliere con modeste variazioni. In alcuni pazienti la *fatigue* migliora nel momento in cui la terapia antitumorale si accompagna ad un miglioramento del quadro sintomatologico.
Il *management* del sintomo fatigue potrebbe articolarsi come segue:

- Informare i pazienti sulla possibilità di comparsa della *fatigue;*
- Valutare e trattare, secondo la pratica medica *standard*, la possibile presenza di fattori causali sottostanti: depressione, stress emotivo, disturbi del sonno, ipotiroidismo, anemia;
- Nel corso dei primi 3 cicli di trattamento, monitorare regolarmente i pazienti in merito all'impatto della *fatigue* sulla QoL ed incoraggiare i pazienti a monitorare il proprio stato di salute;
- Fornire al paziente consigli/figure professionali di supporto, se necessari.

Disfunzioni tiroidee

Sunitinib e sorafenib sono stati variabilmente associati all'insorgenza di sintomi riconducibili a differenti gradi di disfunzione tiroidea, dall'ipotiroidismo subclinico all'ipotiroidismo conclamato [20].
La prevalenza di ipotiroidismo da sunitinib varia nelle diverse casistiche dal 53-85% degli studi retrospettivi al 36-46% di quelli prospettici. Nel 18% dei pazienti affetti da carcinoma renale trattati con sorafenib è stata segnalata una condizione di ipotiroidismo. Il pazopanib sembrerebbe indurre un'alterazione della tiroide in percentuale minore (10%) rispetto al sunitinib ed al sorafenib; l'incidenza di disfunzione tiroidea tende invece ad essere più alta in associazione al trattamento con axitinib e le alterazioni dei livelli di TSH in questi pazienti si sono mostrate correlate con la comparsa di fatigue.
L'ipotiroidismo in corso di cabozantinib e' stato riportato nel 21% dei casi; tuttavia non sono stati riscontrati gradi 3-4.
È importante controllare la funzionalità tiroidea sia al basale sia durante la terapia (Figura 3).
Un eventuale ipotiroidismo sub-clinico deve essere gestito con una terapia di sostituzione dell'ormone tiroideo partendo dal dosaggio più basso.
Eventuale aggiustamento della dose, in senso di aumento della levotiroxina, deve essere considerato se il valore del TSH continua ad aumentare. L'ipotiroidismo può peggiorare la fatigue del paziente.

Alterazioni cutanee e degli annessi

L'elevata concentrazione di EGFR a livello della cute è responsabile della tossicità cutanea di molti farmaci a bersaglio molecolare dal momento che essi agiscono attraverso l'inibizione di questo recettore [4].
Il trattamento con TKi ed in particolar modo con sunitinib e sorafenib è caratterizzato dalla comparsa di tossicità cutanea sottoforma di cute secca con prurito, follicoliti, depigmentazione con assottigliamento dei capelli, colorazione giallo-verdastra della cute, rash cutaneo con desquamazione fino alla comparsa della sindrome mani-piedi (hand-foot syndrome, HFS).
Nei *trial* clinici la tossicità cutanea indotta da sunitinib e sorafenib è stata riscontrata di grado G1-G2 nel 25% dei pazienti trattati e di grado G3 solo nel 5%. Tale condizione può essere stressante e particolarmente dolorosa al punto da interferire con le attività quotidiane del soggetto [3-4].
La sindrome mani-piedi di grado G1-G4 e G3-G4 si è verificata rispettivamente nel 25,6% e nel 8,1% dei pazienti arruolati negli studi clinici con TKi.
Il rischio di HFS con axitinib è stato valutato secondo i dati riportati con 6 trials clinici (1 studio di fase 3 e 5 studi di fase 2). Dei 984 pazienti inclusi, il tasso globale di incidenza di tutti i gradi e degli alti gradi è stato del 29.2% e del 9.6%.
Il rischio di HFS è stato registrato in circa il 42% dei pazienti in terapia con cabozantinib con solo 8% di grado 3-4 [15-16].
Una corretta istruzione del paziente prima dell'inizio del trattamento, un esame clinico accurato e l'adozione di misure profilattiche (per es. manicure, pedicure) possono aiutare a controllare la tossicità cutanea.
Come profiliassi: utile la rimozione delle aree ipercheratosiche (calli), istruire il paziente a proteggere le estremità dall'acqua calda, pressione e frizione.
Numerose strategie durante la comparsa della sindrome mano-piede possono essere adottate tra cui l'impiego di creme a base di urea, acido salicilico e cortisonici topici (*Tabella 11*).

GRADO 1: • Mantenere la dose in corso; monitorare variazioni di gravitàRimozione delle aree ipercheratosiche; evitare l'acqua troppo calda; utilizzare creme idratanti che diano sollievo; indossare guanti e/o calze in cotone spesso; usare creme contenenti urea al 20–40% • Se i sintomi peggiorano dopo 2 settimane dalla valutazione, passare allo step seguente
GRADO 2: • Ridurre la dose del 50% per 7–28 giorni • Trattare come per la tossicità di grado 1, con l'aggiunta di clobetasone e lidocaina, codeina o pregabalin per il dolore • Se i sintomi peggiorano dopo 2 settimane dalla valutazione, passare allo step seguente
GRADO 3: • Interrompere il trattamento per 7 giorni e fino a un ritorno a un grado ≤1 • Trattare come per i gradi 1 e 2 • Iniziare modificazioni della dose

Tabella 11 - Management della sindrome mani-piedi associata al trattamento con TKi.

Tossicità gastroenterica

La tossicità gastroenterica comprende la diarrea, la nausea ed il vomito [3-4].
Tali effetti collaterali sono raramente severi e frequenti con gli inibitori tirosino-chinasi.
Durante il trattamento con il cabozantinib è stato riportato un tasso di diarrea nel 63% dei pazienti con grado 3-3 solo nel 11% dei casi [15-16].
La diarrea è raramente di grado severo e richiede trattamento standard: dieta, idratazione e loperamide (octreotide esclusivamente nelle forme severe). Anche per la nausea ed il vomito sono validi i comuni presidi anti-emetici.
Prima di iniziare il trattamento si devono implementare alcuni accorgimenti utili per la profilassi/gestione di una eventuale stomatite: fondamentali sono l'istruzione del paziente all'individuazione dei sintomi precoci di stomatite, le modificazioni alimentari e l'igiene orale.
Le modificazioni a carico del cavo orale associate sono di norma reversibili e possono generalmente essere gestite con terapie topiche locali senza la necessità di sospendere la terapia.

Neutropenia

Allo scopo di prevenire/gestire l'eventuale comparsa di neutropenia associata ai trattamenti andrebbero adottate alcune misure profilattiche [3-4]. Informare il paziente su come ridurre il rischio di infezione e adottare alcune norme igieniche rappresentano una valida strategia profilattica. Inoltre sia prima di incominciare il trattamento che periodicamente durante il trattamento, deve essere eseguito un emocromo completo e, in caso di neutropenia, essa andrà gestita secondo la pratica medica standard. Non sono necessarie modificazioni della dose dei singoli farmaci tranne in caso di neutropenia di grado G3-G4 o qualora ad essa si associno sintomi quali febbre o infezione.

Trombocitopenia

Allo scopo di gestire la comparsa eventuale di trombocitopenia associata alle *targeted therapy*, prima di iniziare il trattamento andrebbero adottate alcune strategie appropriate per ridurre il rischio di sanguinamenti. Come nel caso della neutropenia, il rischio di trombocitopenia andrà monitorato nel tempo mediante esami ematochimici periodici. L'eventuale trombocitopenia può essere gestita con l'applicazione di pratiche mediche standard, mentre modificazioni della dose non sono generalmente necessarie, tranne che per trombocitopenie di grado G3 o qualora essa persista per più di 5 giorni [3-4].

Tossicità da inibitori di m-TOR: Temsirolimus ed Everolimus

Il profilo di tossicità di Temsirolimus e di Everolimus è risultato differente se confrontato con gli inibitori tirosin-chinasici [8,14]. Alcuni effetti collaterali tipici delle altre categorie di farmaci utilizzati per il carcinoma renale sono rarissimi (ipotiroidismo, ipertensione arteriosa ed insufficienza cardiaca congestizia) mentre altri sono tipici di tale classe, rari ma meritevoli di attenzione (stomatite, polmonite). I principali effetti collaterali descritti con gli inibitori di m-TOR comprendono: rash cutaneo (25-47%), stomatite (20-40%), diarrea (17-27%), infezioni (10-27%), edemi periferici (temsirolimus: 27%), polmonite non infettiva (everolimus: 14%), alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico. In particolare sono stati riportati rari casi di polmonite non infettiva di grado G3 che richiedono la pronta interruzione del farmaco, ossigenoterapia e cortisonici [14] (*Tabella 12*).

Evento avverso		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Polmonite non infettiva	Management	Non specifica terapia; continuare everolimus	Basato sui sintomi, considerare la riduzione/interruzione di dose, valutazione pneumologica, escludere polmonite infettiva corticosteroidi	Interrompere everolimus,valutazione pneumologica, escludere una polmonite infettiva cortisonici	Stesso come grado 3
	Modifica dose	Non prevista	Rinviare l'inizio del farmaco fino al grado 1. Iniziare a dose ridotta. Se non c'e' recupero a grado 1 o meno non riprendere il trattamento	Rinviare l'inizio del farmaco fino a tossicità grado 1 o meno; poi iniziare a dosi ridotte (5 mg/day)	Interrompere l'everolimus
Stomatite	Management	Colluttorio non alcolico, bicarbonato (più volte nella giornata)	Analgesici topici, cortisonici topici	Evitare derivati alcolici	Evitare antifungini ed antivirali a meno che non sia diagnosticata un'infezione; in caso di infezione micotica usare antimicotici topici
	Modifica dose	Non prevista	Non iniziare la terapia fino al ritorno ad un grado 1 o meno; eventualmente ridurre la dose	Non iniziare la terapia fino al ritorno ad un grado 1 o meno; ridurre la dose	
Infezione	Modifica dose	Non prevista	Non iniziare la terapia fino al ritorno ad un grado 1 o meno; eventualmente ridurre la dose	Non iniziare la terapia fino al ritorno ad un grado 1 o meno; ridurre la dose; sospendere se il ritardo è stato superiore a 21 giorni	Discontinuare everolimus
Abbreviazioni: RECORD-1, REnal Cell cancer treatment with Oral RaD001.					

Tabella 12 - Management degli eventi avversi associati agli inibitori di mTOR come da studio RECORD-1.

Tossicità da nivolumab

I principali eventi sono stati la fatigue (33%), la nausea (14%) ed il prurito (14%) [17]. Le tossicità di grado 3-4 ricorrevano in 76 dei 406 pazienti (19%): il più comune grado 3-4 è stata la fatigue nel 2% dei pazienti. Molto raramente sono state descritte reazioni immuno-correlate quali polmoniti, coliti, epatiti, nefriti, endocrinopatie inclusi ipotiroidismo, ipertiroidismo, ipofisite, insufficienza surrenale e diabete. Tali tossicità vanno prese in considerazione dal medico oncologo, possono richiedere la sospensione temporanea (grado 2) o permanente del nivolumab (grado 3-4). Nei casi di tossicità di grado 2-4 è utile l'uso dei corticosteroidi (*Tabella 13*).
Con il nivolumab sono stati descritti eventi avversi immuno-correlati quali diarrea e coliti, epatiti, polmoniti, tiroiditi inclusi ipotiroidismo ed ipertiroidismo, dermatiti, nefriti con insufficienza renale [17].
Tali tossicità si presentano frequentemente di grado lieve-moderato (grado 1, 2) e richiedono eventualmente la sospensione temporanea del farmaco. Nei casi di tossicità severa (grado 3-4) il trattamento va discontinuato in maniera permanente. Nei casi di tossicità di grado 3-4 è utile utilizzare l'uso di corticosteroidi sistemici. Sebbene la terapia immunologica ha migliorato la sopravvivenza essa puo' causare comunemente eventi immunocorrelati, a volte severi che possono essere usualmente reversibili con un precoce riconoscimento ed un specifico management.

Evento	Ogni grado	Grado 3-4
Fatigue	**33%**	**2%**
Nausea	**14%**	**<1%**
Prurito	**14%**	**0**
Diarrea	**12%**	**1%**
Rash	**10%**	**<1%**
Tosse	**9%**	**0**
Polmonite	**4%**	**1%**
Anemia	**8%**	**2%**
Mucosite	**3%**	**0**

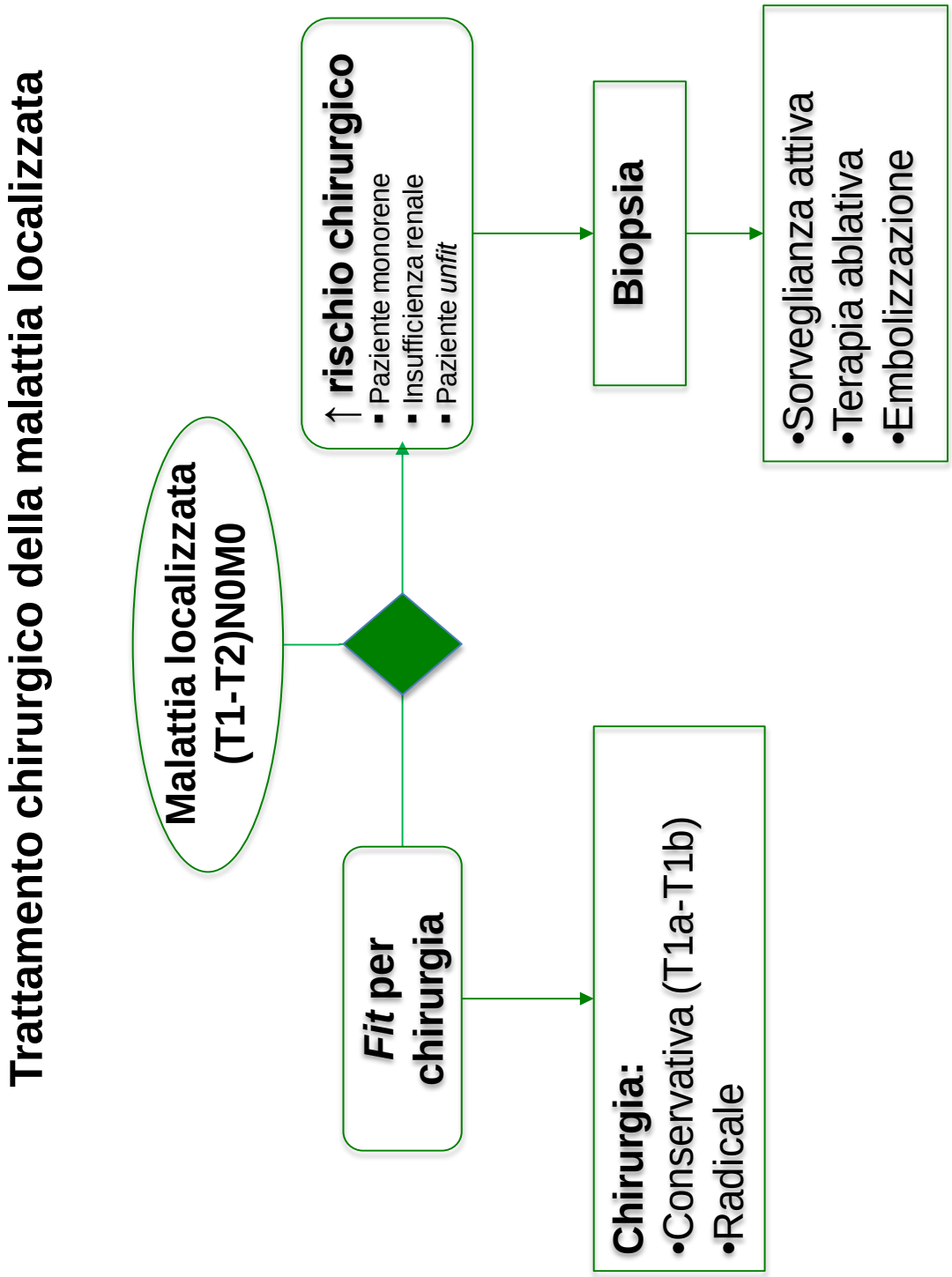
Tabella 13 - Eventi avversi riportati nel 10% oppure oltre dei pazienti trattati con Nivolumab (Motzer et al. NEJM 2015)

Bibliografia

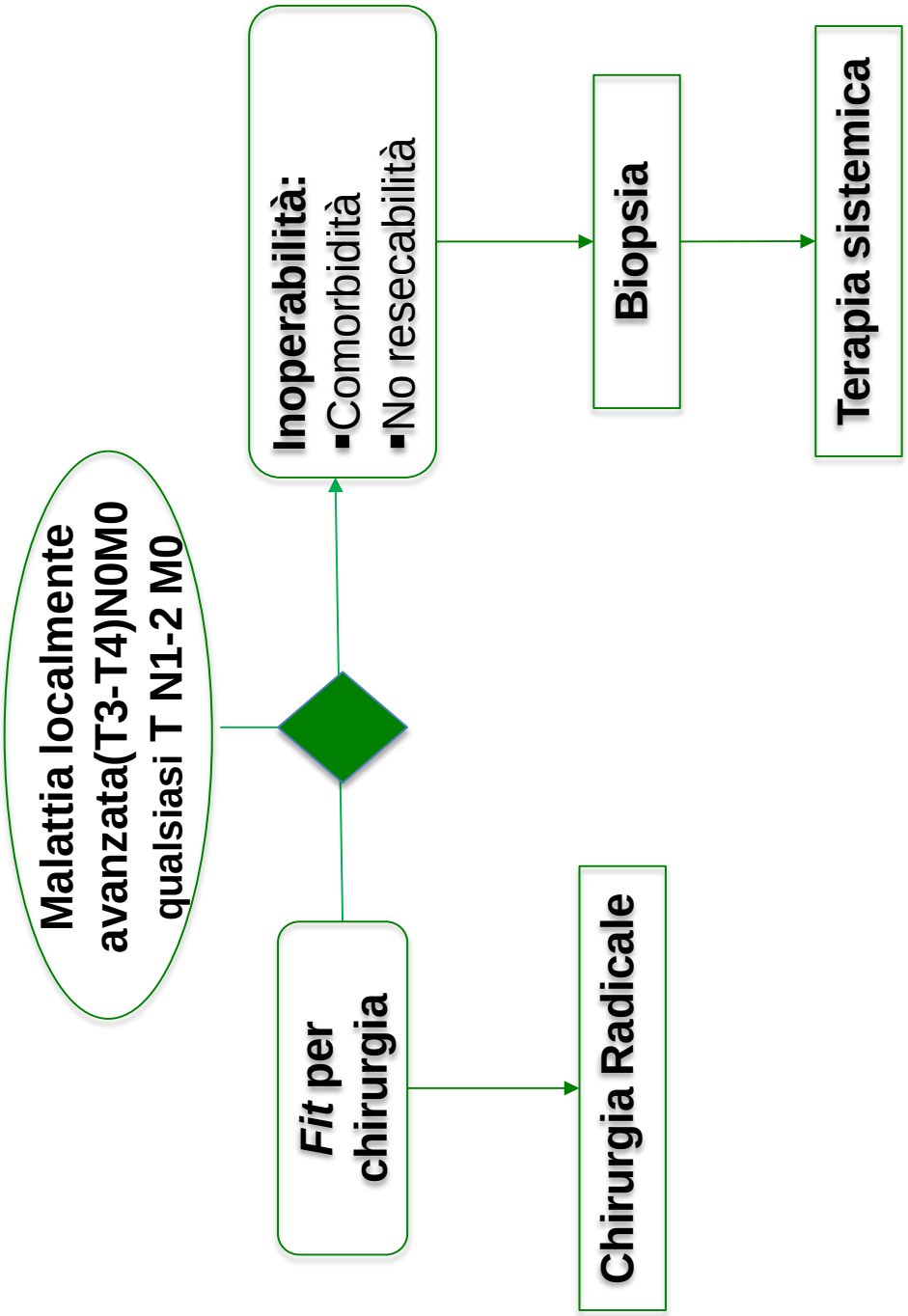
1. Ravaud A, Wallerand H, et al. Update on the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 2008; 54:315-25.
2. Di Lorenzo G, Autorino R, Sternberg CN. Metastatic Renal Cell Carcinoma: Recent Advances in the Targeted Therapy Era. Eur Urol 2009.
3. Bohjani N, Jeldres C, et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 2008; 53 (5): 917-30.
4. Guevremont C, Alasker A, Karakiewicz PL. Management of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus toxicity in metastatic renal cell carcinoma. Curr Opin Support Palliat Care. 2009 Sep;3(3):170-9.
5. Ljungberg B, Hanbury DC, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. 2009, EAU guidelines (ISBN 978-90-79754-09-0), available to all members of the European Association of Urology at their website - http://www.uroweb.org
6. Motzer RJ, Hutson TE, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. New Engl J Med 2007;356: 115–24.
7. Escudier B, Pluzanska A, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007; 370: 2103–11.
8. Escudier B, Bellmunt J, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol 2010; 28: 2144-50.
9. Rini BI, Halabi S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol 2010; 28: 2137-43.
10. Hudes G, Carducci M, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. New Engl J Med 2007;356:2271–81.

11. Sternberg CN, Davis ID, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010; 28: 1061-8.
12. Escudier B, Eisen T, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. New Engl J Med 2007;356:125–34.
13. Escudier B, Eisen T, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol. 2009; 27: 3312-8.
14. Motzer R, Escudier B, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008 372:449-56.
15. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. N.Engl J Med 2015; 373 (19): 1814-23.
16. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: final results from a randomized phase 3 study. Lancet Oncol 2016; 17 (7): 917-27.
17. Motzer R, Escudier B et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1803-13
18. Di Lorenzo G, Autorino R, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. Ann Oncol 2009; 20: 1535-42.
19. Rini BI, Cohen DP, et al. Hypertension (HTN) as a biomarker of efficacy in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with sunitinib. Proceedings from 2010 ASCO Genitourinary Cancers Symposium, San Francisco, US, March 2010. Abstract n. 312.
20. Rini BI, Schiller JH, Fruehauf JP et al. Diastolic blood pressure as biomarker of axitinib efficacy in solid tumors. Clin Cancer Res 2011; 17 (11): 3841-9.
21. Hutson TE, Lesovoy V, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Dec;14(13):1287-94.
22. Torino F, Corsello SM, et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. Nat Rev Clin Oncol 2009; 6 (4): 219-28.

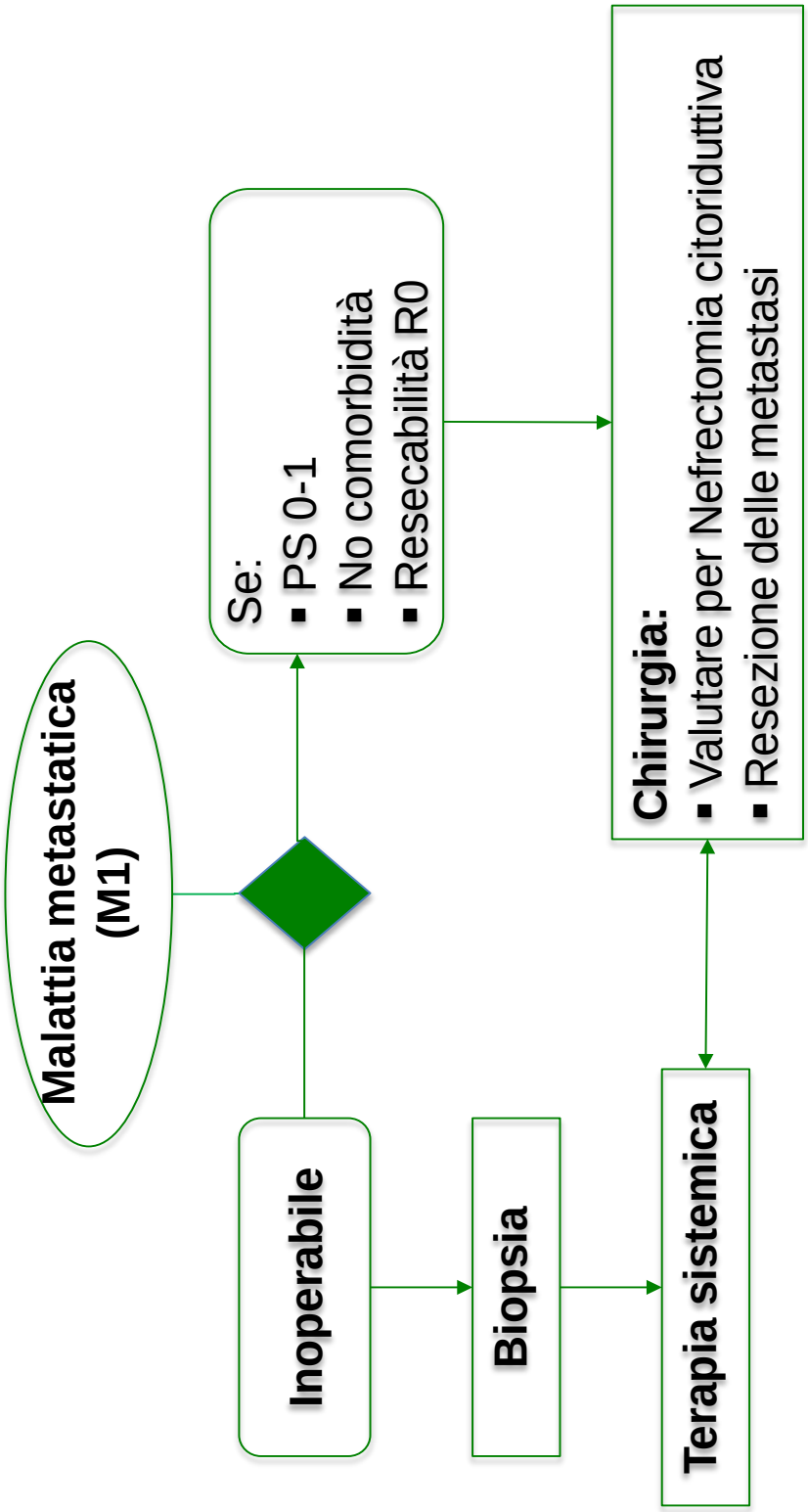
8. Figure


Trattamento chirurgico della malattia localizzata
Malattia localizzata
(T1-T2)N0M0
↑ rischio chirurgico
▪ Paziente monorene
▪ Insufficienza renale
▪ Paziente *unfit*
Fit per
chirurgia
Biopsia
•Sorveglianza attiva
•Terapia ablativa
•Embolizzazione
Chirurgia:
•Conservativa (T1a-T1b)
•Radicale

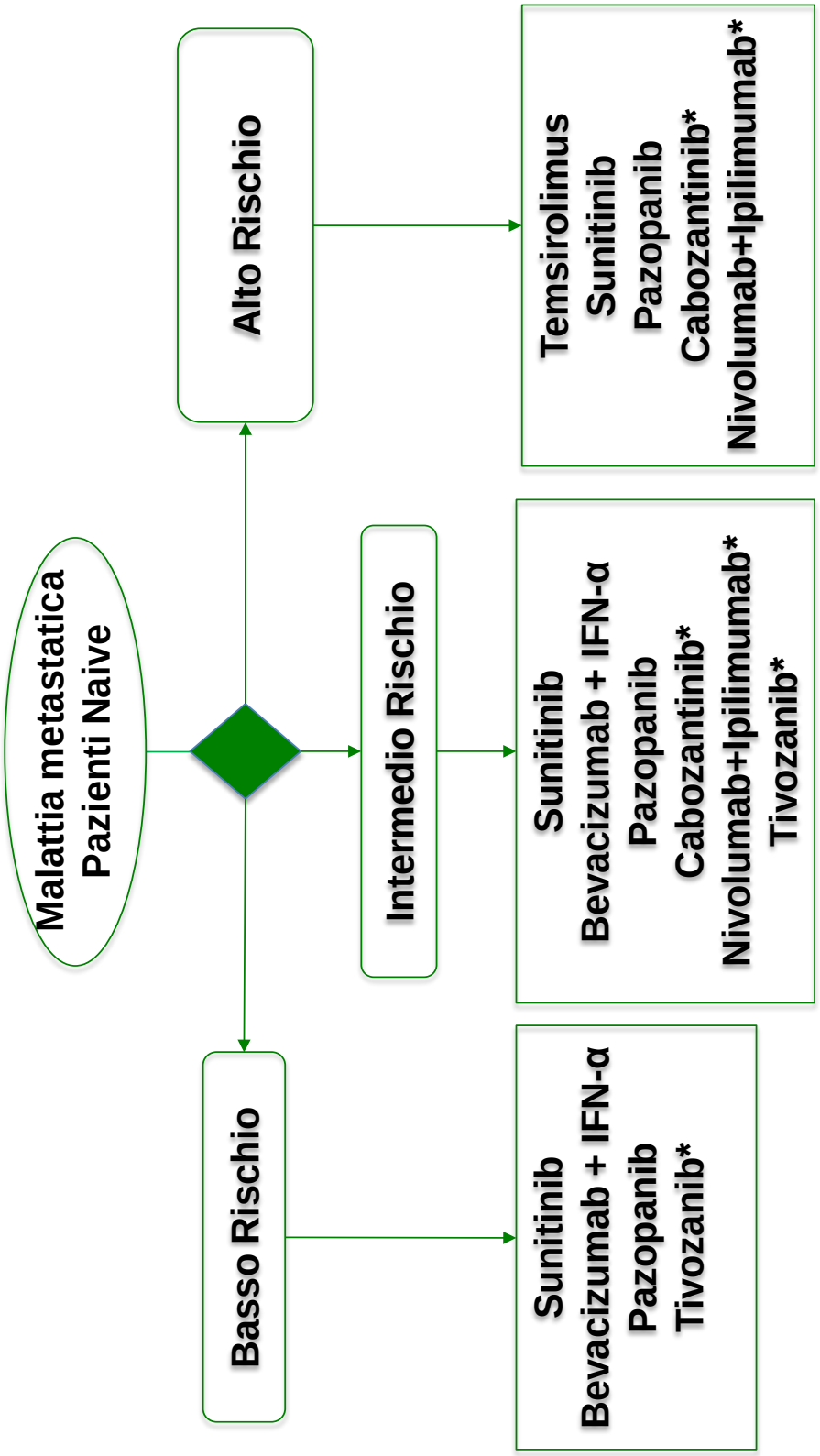
Trattamento chirurgico della malattia localizzata



Trattamento chirurgico della malattia metastatica

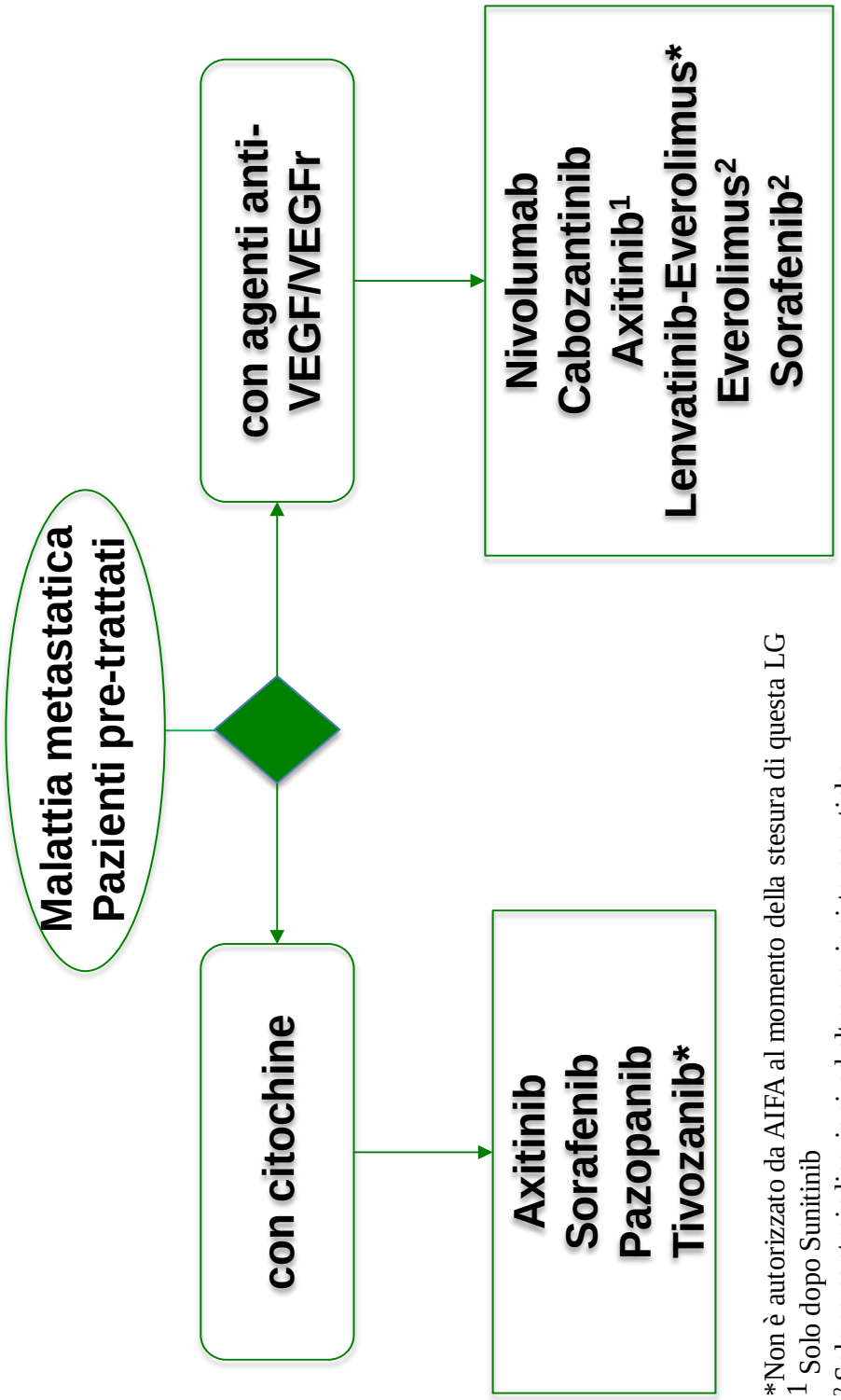


Trattamento medico mRCC istotipo a cellule chiare



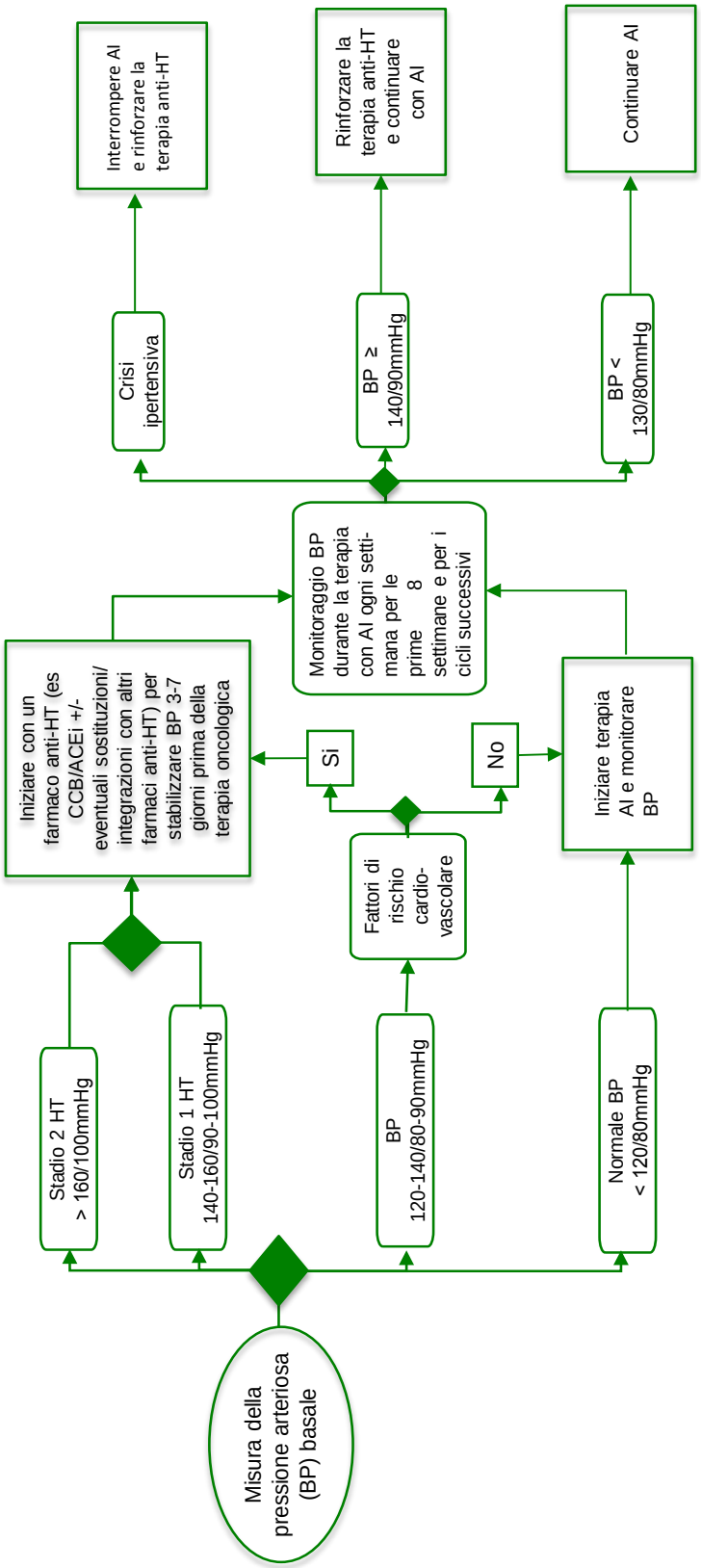
*Non autorizzato da AIFA al momento della stesura di questa LG.

Trattamento medico mRCC istotipo a cellule chiare



*Non è autorizzato da AIFA al momento della stesura di questa LG
[1] Solo dopo Sunitinib
[2] Solo se controindicazioni ad altre opzioni terapeutiche

Figura 1: Management dell'ipertensione indotta da AI



Abbreviazioni: BP-Pressione arteriosa; HT-ipertensione; AI-Inibitore dell'Angiogenesi; CCB-calcio antagonista; ACEi-ACE inibitore.

Figura 2: Management cardiologico dei pazienti in trattamento con TKi

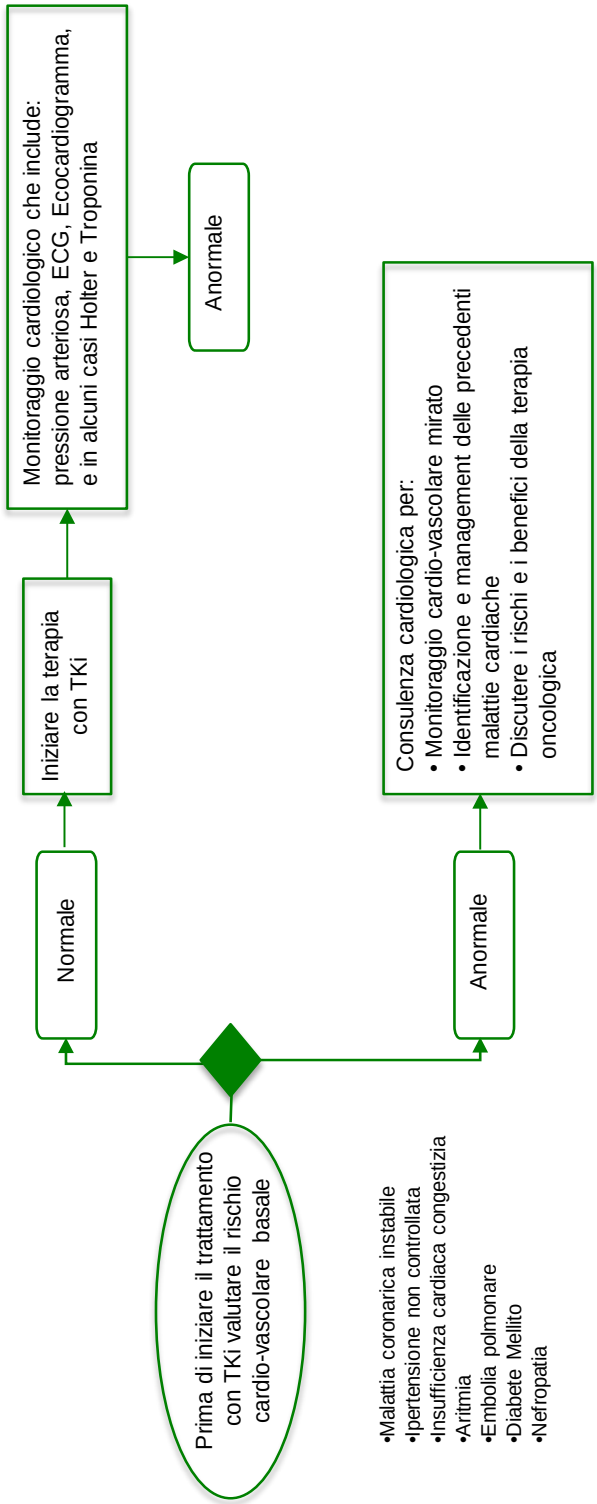
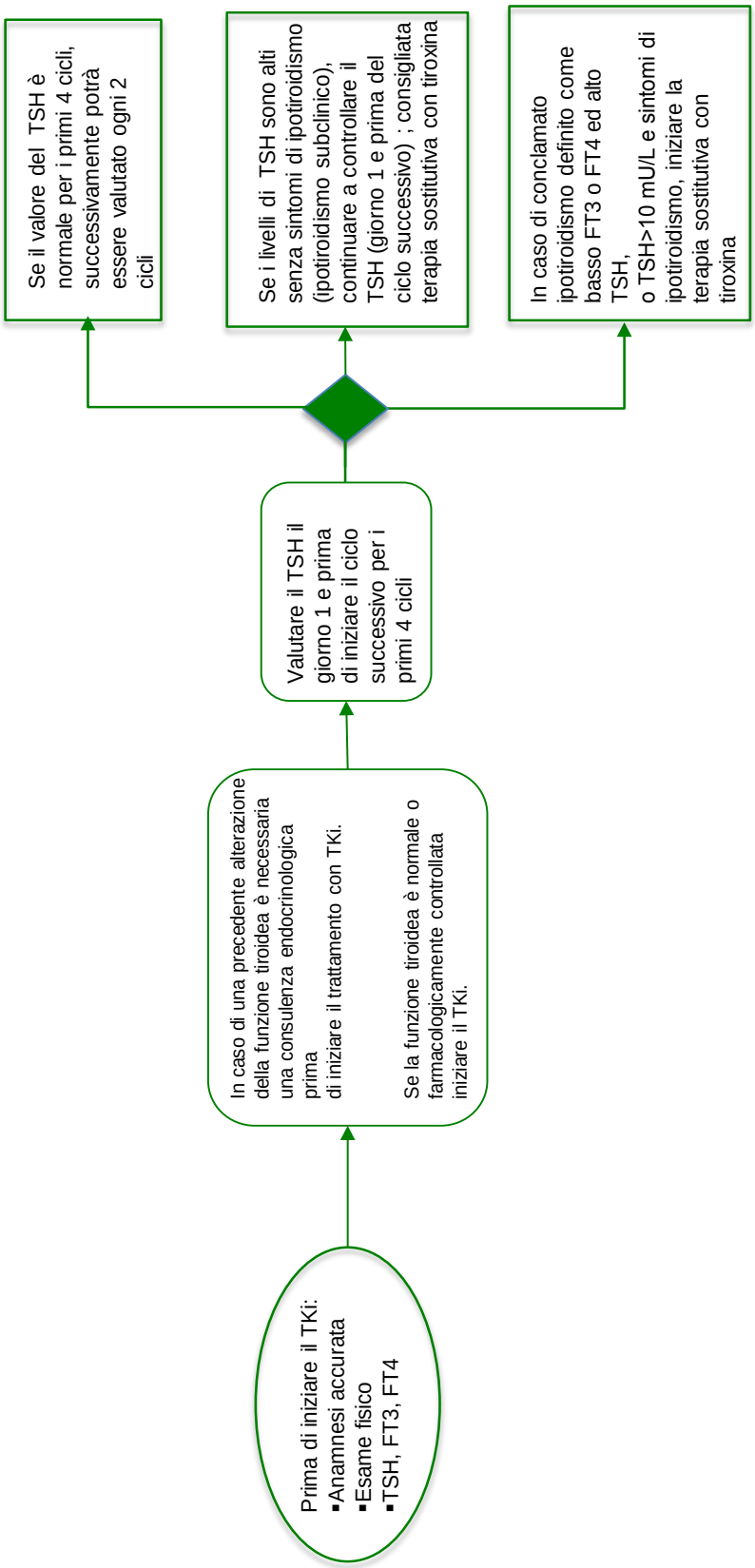


Figura 3: Management endocrinologico dei pazienti in trattamento con TKi



9. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO 1: Quale è il ruolo di Sunitinib nella prima linea di trattamento medico dei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. MSKCC?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. Motzer, il trattamento con Sunitinib dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Positiva Forte**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Outcome di beneficio: 18% riduzione relativa del rischio di decesso, 46% riduzione relativa del rischio di progressione, miglioramento clinicamente rilevante (>*minimal important difference*, M.I.D.) della maggioranza dei parametri di qualità della vita (*Quality of Life*, QoL) e *fatigue* rispetto a IFN.

Outcome di danno: maggiore incidenza (8-11 casi in eccesso / 100 pazienti trattati) di diarrea, ipertensione e sindrome mano-piede (*hand foot skin reaction*, HFSR) rispetto a IFN.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
8	**0**	**0**	**0**	**8**	**0**	**0**

Implicazioni per le ricerche future:

Verifica dell'impatto di schedule alternative di somministrazione del farmaco (es. 14 giorni *on treatment*, 7 giorni *off treatment*) nel preservare l'intensità di dose e ridurre la tossicità *on-target* nel singolo paziente; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

Qualità delle Evidenze

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **Moderata** (*outcome* di beneficio: Moderata, causa imprecisione nella stima della OS; *outcome* di danno: Moderata, causa rischio di *performance bias* - diarrea, *fatigue*, HFSR - dovuto al mancato mascheramento dell'*outcome assessor*).

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.
In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche

QUESITO 2: Quale è il ruolo di Sunitinib nella prima linea di trattamento medico dei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, alto rischio sec. MSKCC?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, alto rischio sec. Motzer, il trattamento con Sunitinib può essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Positiva Debole**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Outcome di beneficio: mediana PFS 4.1 mesi, mediana OS 5.3 mesi nei 373 pazienti ad alto rischio valutati nello studio di accesso allargato.

Outcome di danno: diarrea 4.6%, *fatigue* 7.9%, HFSR 6.1%, ipertensione 5.1% nei 4371 pazienti inseriti nello studio di accesso allargato; dato specifico per il 9% dei pazienti ad alto rischio gravato da *indirectness*.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
0	**5**	**3**	**0**	**1**	**6**	**1**

Implicazioni per le ricerche future:

Necessità di uno studio randomizzato *vs* controllo attivo; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

Qualità delle Evidenze

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MoltoBassa** (*outcome* di beneficio: Bassa, in quanto studio osservazionale prospettico [serie di casi]; *outcome* di danno: Molto Bassa, causa *indirectness* in studio osservazionale prospettico).

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.
In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche

QUESITO 3: Quale è il ruolo di Pazopanib nella prima linea di trattamento medico dei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. MSKCC?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. Motzer, il trattamento con Pazopanib dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Positiva Forte**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Outcome di beneficio: non-inferiorità rispetto a Sunitinib dimostrata con margine M<1.25, con stime di sopravvivenza sovrapponibili (studio Comparz); *patient preference* rispetto a Sunitinib in un disegno cross-over (studio Pisces).

Outcome di danno: non evidente vantaggio di Pazopanib *vs* Sunitinib in termini di tollerabilità in quanto il profilo di tossicità dei due farmaci è diverso (studio Comparz) e il vantaggio in QoL di Pazopanib è < alle M.I.D. dei questionari considerati (studio Comparz).

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
8	**0**	**0**	**0**	**6**	**2**	**0**

Implicazioni per le ricerche future:

Necessità di ampie casistiche *real-life* relative alla strategia sequenziale post-pazopanib; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

Qualità delle Evidenze

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **Bassa** (*outcome* di beneficio: Bassa, causa serio rischio di *bias* (*patientwithdrawal* nello studio Comparz e nello studio Pisces; *preference questionnaire* non validato nello studio Pisces); *outcome* di danno: Moderata, causa imprecisionenella stima dell'effetto di alcuni *outcome* critici (studio Comparz).

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.
In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche

QUESITO 4: Quale è il ruolo di Bevacizumab + IFNα nella prima linea di trattamento medico dei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. MSKCC?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. Motzer, il trattamento con Bevacizumab + IFNα può essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Positiva Debole**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Outcome di beneficio: riduzione relativa del rischio di decesso variabile dal 9% (Escudier) all'11% (Rini), ma rischio di *bias* e imprecisione delle stime (Rini); 23% (Escudier) – 27% (Rini) riduzione relativa del rischio di progressione, ma rischio di *bias* (Rini).

Outcome di danno: moderato incremento di ipertensione e proteinuria (15 casi in eccesso / 100 pazienti trattati).

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
1	**5**	**2**	**0**	**3**	**5**	**0**

Implicazioni per le ricerche future:

Verifica dell'efficacia dell'associazione di bevacizumab+ IFN-α a dosi ridotte (3MUI/tre volte a settimana); verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

Qualità delle Evidenze

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **Bassa** (*outcome* di beneficio: Bassa, causa rischio di *bias* e imprecisione nella stima della OS; *outcome* di danno: Bassa, causa rischio di *bias* e imprecisione nella stima della *fatigue*).

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.
In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche

QUESITO 5: Quale è il ruolo di Temsirolimus nella prima linea di trattamento medico dei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, alto rischio sec. MSKCC?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, alto rischio sec. Motzer, il trattamento con Temsirolimus può essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Positiva Debole**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Outcome di beneficio: riduzione relativa del rischio di decesso del 27%, ma importante *indirectness* (attribuzione della classe di rischio sec. MSKCC e dosaggio IFN-α); 26% riduzione relativa del rischio di progressione, ma rischio di *bias* (34% dei casi non sottoposti a revisione centralizzata) e importante *indirectness* (come per OS).

Outcome di danno: moderato incremento di iperglicemia e iperlipemia (1-4 casi in eccesso / 100 pazienti trattati), ma rischio di *bias* (34% dei casi non sottoposti a revisione centralizzata) e importante *indirectness* (come per OS).

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
1	**5**	**2**	**0**	**4**	**3**	**1**

Implicazioni per le ricerche future:

Verifica dell'efficacia in ampie casistiche *real-life* a rischio prognostico sfavorevole sec. i diversi sistemi di classificazione prognostica validati; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

Qualità delle Evidenze

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MoltoBassa** (*outcome* di beneficio: Molto Bassa, causa rischio di *bias* e *indirectness* nella stima della PFS; *outcome* di danno: Molto Bassa, causa rischio di *bias* e *indirectness* nella stima dell'incidenza delle reazioni avverse).

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.
In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche

QUESITO 6: Quale è il ruolo di Sorafenib nella prima linea di trattamento medico dei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. MSKCC?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. Motzer, il trattamento con Sorafenib non dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Negativa Debole**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Outcome di beneficio: non disponibile dato comparativo di OS rispetto a IFNα (Escudier); serie di casi con stime di OS non troppo dissimili da quanto disponibile per gli altri TKi. 12% riduzione relativa del rischio di progressione rispetto a IFNα, ma imprecisione (ampi limiti di confidenza) della stima; serie di casi con stime di PFS non troppo dissimili da quanto disponibile per gli altri TKi; riduzione significativa del tempo a deterioramento della QoL.

Outcome di danno: tossicità prevalentemente cutanea (>10%); diarrea e ipertensione <10%.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
0	**1**	**6**	**1**	**0**	**6**	**2**

Implicazioni per le ricerche future:

Necessità di uno studio randomizzato *vs* altro TKi; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

Qualità delle Evidenze

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MoltoBassa** (*outcome* di beneficio: Molto Bassa, causa *indirectness* nella stima della PFS in studio osservazionale prospettico [serie di casi]; *outcome* di danno: Bassa, in quanto inclusi studi osservazionali prospettici [serie di casi]).

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.
In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche

QUESITO 7: Quale è il ruolo di Interleukina-2 (IL-2) ad alte dosi nella prima linea di trattamento medico dei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, il trattamento con IL-2 ad alte dosi non dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Negativa Debole**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Outcome di beneficio: riduzione relativa del rischio di decesso variabile dal 8% (Yang) all'19% (McDermott), ma stime viziate da imprecisione e *indirectness* (definizione della classe di rischio e dell'istologia); 21% riduzione relativa del rischio di progressione, ma imprecisione e *indirectness* (come per OS).

Outcome di danno: nefro- ed epatotossicità, infezioni e sintomi G.I. frequenti (e nel complesso superiori a IL2 a basso dosaggio); stime viziate da imprecisione e *indirectness* (come per OS).

Votazione forza raccomandazione				Votazione forza raccomandazione		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
0	**2**	**5**	**1**	**0**	**4**	**4**

Implicazioni per le ricerche future:

Definizione dei pazienti suscettibili di beneficio (risposta completa, lungo sopravvivenza) dall'impiego di IL-2 ad alte dosi; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

Qualità delle Evidenze

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MoltoBassa** (*outcome* di beneficio: Molto Bassa, causa imprecisione e *indirectness* nella stima della OS; *outcome* di danno: Molto Bassa, causa imprecisione e *indirectness* nella stima della nefrotossicità).

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.
In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche

QUESITO 8: Quale è il ruolo di Nivolumab nei pazienti con carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare dopo una prima linea di trattamento sistemico con un inibitore tirosin-chinasico del VEGFr (VEGFr-TKi)?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare pretrattati con un VEGFr-TKi, il trattamento con Nivolumab dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Positiva Forte**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:
Confronto vs Everolimus.
Outcome di beneficio: 27% riduzione relativa del rischio di decesso, 22% riduzione relativa del rischio di progressione, miglioramento dei parametri di qualità della vita (Quality of life, QoL), della stomatite, nausea e anemia rispetto ad everolimus.
Outcome di danno: maggiore incidenza di prurito (14%) rispetto ad everolimus (9.8%). Fatigue sovrapponibili.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
8	**0**	**0**	**0**	**8**	**0**	**0**

Implicazioni per le ricerche future:

Necessità di uno studio randomizzato *vs* Axitinib a progressione da una prima linea di trattamento con VEGFr-TKi; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

Qualità delle Evidenze: Bassa
Confronto vs Everolimus.
Outcome di beneficio: Bassa; *Outcome* di danno: Bassa

QUESITO 9: Quale è il ruolo di Cabozantinib nei pazienti con carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare dopo una prima linea di trattamento sistemico con un inibitore tirosin-chinasico del VEGFr (VEGFr-TKi)?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare pretrattati con un VEGFr-TKi, il trattamento con Cabozantinib dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Positiva Forte**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:
Confronto vs Everolimus.
Outcome di beneficio: 34% riduzione relativa del rischio di decesso, 49% riduzione relativa del rischio di progressione, miglioramento dei tassi di risposta (ORR, overall response rate).
Outcome di danno: maggiore incidenza di diarrea, fatigue, ipertensione G3/4, minore incidenza di anemia G3/4, tosse, dispnea e rash cutaneo rispetto ad everolimus.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
5	**2**	**0**	**0**	**7**	**0**	**0**

Implicazioni per le ricerche future:

Necessità di uno studio randomizzato *vs* Axitinib a progressione da una prima linea di trattamento con VEGFr-TKi; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

Qualità delle Evidenze: BASSA
Confronto vs Everolimus.
Outcome di beneficio: MODERATA *Outcome* di danno: BASSA

QUESITO 10: Quale è il ruolo di Axitinib nei pazienti con carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare dopo una prima linea di trattamento sistemico con un inibitore tirosin-chinasico del VEGFr (VEGFr-TKi)?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare pretrattati con un VEGFr-TKi, il trattamento con Axitinib può essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Positiva Debole**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Confronto vs Sorafenib.

Outcome di beneficio: sostanziale sovrapposizione delle stime di sopravvivenza, con LC 95% compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto; 26% di riduzione relativa del rischio di progressione senza peggioramento dei parametri di QoL.

Outcome di danno: incremento di *fatigue*, diarrea e ipertensione ma di lieve entità e in presenza di importante *indirectness* (dati relativi all'intera casistica arruolata nello studio Axis).

Confronto vs Everolimus.

Outcome di beneficio: 11%-24% di riduzione relativa del rischio di progressione, ma *indirectness* (confronto indiretto a mezzo *network meta-analysis* ed evidenze non specificamente riferite a pazienti in seconda linea dopo VEGFr-TKi) e imprecisione delle stime (LC 95% compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto).

Outcome di danno: riduzione relativa del 75%-86% delle evenienze di interruzione del trattamento per reazione avversa; *fatigue* e diarrea sovrapponibili; presenza di *indirectness* (confronto indiretto a mezzo *network meta-analysis* ed evidenze non specificamente riferite a pazienti in seconda linea dopo VEGFr-TKi)

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
0	**8**	**0**	**0**	**0**	**8**	**0**

Implicazioni per le ricerche future:

Necessità di uno studio randomizzato *vs* Nivolumab a progressione da una prima linea di trattamento con VEGFr-TKi; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

Qualità delle Evidenze: Molto Bassa

Confronto vs Sorafenib.

Outcome di beneficio: Moderata; *Outcome* di danno: Moderata

Confronto vs Everolimus.

Outcome di beneficio: Molto Bassa; *Outcome* di danno: Molto Bassa

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche

QUESITO 11: Quale è il ruolo di Everolimus nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare dopo una prima linea di trattamento sistemico con un inibitore tirosin-chinasico del VEGFr (VEGFr-TKi)?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, pretrattati con un VEGFr-TKi, il trattamento con Everolimus non dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Negativa Debole**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Confronto vs placebo.

Outcome di beneficio: 13% di riduzione relativa del rischio di decesso, ma in presenza di rischio di *bias* (legato al *crossover* del braccio di controllo), *indirectness* (solo il 20% dei pazienti in II linea "pura") e imprecisione delle stime (LC 95% compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto); 66% di riduzione relativa del rischio di progressione e miglioramento dei parametri di QoL.

Outcome di danno: bassa incidenza di tossicità di classe, con *fatigue* severa in meno del 6% dei casi.

Confronto vs Axitinib.

Outcome di beneficio: 12%-32% di aumento relativo del rischio di progressione, ma *indirectness* (confronto indiretto a mezzo *network meta-analysis* ed evidenze non specificamente riferite a pazienti in seconda linea dopo VEGFr-TKi) e imprecisione delle stime (LC 95% compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto).

Outcome di danno: aumento da 4 a 7 volte delle evenienze di interruzione del trattamento per reazione avversa; *fatigue* e diarrea sovrapponibili; presenza di *indirectness* (confronto indiretto a mezzo *network meta-analysis* ed evidenze non specificamente riferite a pazienti in seconda linea dopo VEGFr-TKi)

Confronto vs. Nivolumab

Outcome di beneficio: minore incidenza di prurito (9.8%) rispetto a nivolumab (14%). Fatigue sovrapponibili.

Outcome di danno: maggiore incidenza di stomatite, nausea e anemia rispetto nivolumab

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
0	**0**	**8**	**0**	**1**	**7**	**0**

Implicazioni per le ricerche future:

Necessità di uno studio randomizzato *vs* Axitinib a progressione da una prima linea di trattamento con VEGFr-TKi; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

Qualità delle Evidenze: Molto Bassa

Confronto vs placebo.

Outcome di beneficio: Molto Bassa; *Outcome* di danno: Moderata

Confronto vs Axitinib.

Outcome di beneficio: Molto Bassa; *Outcome* di danno: Molto Bassa

Confronto vs Everolimus.

Outcome di beneficio: Bassa; *Outcome* di danno: Bassa

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristich

QUESITO 12: Quale è il ruolo di Sorafenib nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare dopo una prima linea di trattamento sistemico con inibitori di VEGF/VEGFr ?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr, il trattamento con Sorafenib non dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Negativa Debole**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno

Serie di casi (braccio di controllo di studi randomizzati).

Outcome di beneficio: mediana PFS 4.4-3.9 mesi, mediana OS 16.5-16.6 mesi negli studi Axis e Intorsect, rispettivamente.

Outcome di danno: diarrea 7.6%-5.6%, *fatigue* 3.9%-7.1%, HFSR 17.2%-15.1%, ipertensione 12.1%-n.d, negli studi Axis e Intorsect, rispettivamente.

Confronto Vs Everolimus.

Outcome di beneficio: 7%-33% di aumento relativo del rischio di progressione, ma *indirectness* (confronto indiretto a mezzo *network meta-analysis* ed evidenze non specificamente riferite a pazienti in 2a linea dopo tki) e imprecisione delle stime (LC 95% compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto).

Outcome di danno: riduzione relativa del 31%-39% delle evenienze di interruzione del trattamento per reazione avversa; riduzione relativa >25% del rischio di diarrea e *fatigue*, ma dato viziato da imprecisione; tutti i riscontri sono viziati da *indirectness* (confronto indiretto a mezzo *network meta-analysis* ed evidenze non specificamente riferite a pazienti in 2a linea dopo tki)

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
0	**0**	**8**	**0**	**2**	**4**	**2**

Implicazioni per le ricerche future:

Verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

Qualità delle Evidenze: Molto Bassa

Serie di casi (braccio di controllo di studi randomizzati).

Outcome di beneficio: Bassa; *Outcome* di danno: Bassa

Confronto Vs Everolimus.

Outcome di beneficio: Molto Bassa; *Outcome* di danno: Molto Bassa

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche

10. Cure palliative

Il seguente quesito relativo all'integrazione delle cure palliative precoci è stato elaborato dal WG AIOM Cure Palliative Precoci.

QUESITO CLINICO 13

Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?	**Positiva forte** (ove disponibile un team di cure pallaitive) **Positiva debole** (ove non disponibile un team di cure palliative)

Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Allegato 1.

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

Author(s): GP MC
Date: 2013-09-30
Question: Should Sunitinib vs IFN be used for mRCC (good/intermediate risk)?
Settings: 1st line
Bibliography: Motzer 2007 - NEJM 365:115 Motzer 2009 - JCO 27:3584 Cella 2008 - JCO 26:3763

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sunitinib	IFN	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall Survival - Motzer 2009 (follow-up median 21.8 months[1])												
1	randomised trials	no serious risk of bias[2,3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	190/375 (50.7%)	200/375 (53.3%)	HR 0.82 (0.67 to 1)	7 fewer per 100 (from 13 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Progression-free Survival - Motzer 2009 (follow-up median 21.8 months[1])												
1	randomised trials	no serious risk of bias[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	173/375 (46.1%)	322/375 (85.9%)	HR 0.54 (0.45 to 0.64)	21 fewer per 100 (from 14 fewer to 27 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Quality of life - Cella 2008 (follow-up median 21.8 months[1]; measured with: FKSI-DRS; range of scores: 0-36; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[3,5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	373	356	-	MD 1.98 higher (1.46 to 2.51 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Quality of life - Cella 2008 (follow-up median 21.8 months[1]; measured with: FKSI-15; range of scores: 0-60; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[3,5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	373	356	-	MD 3.27 higher (2.36 to 4.18 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Quality of life - Cella 2008 (follow-up median 21.8 months[1]; measured with: FACT-G; range of scores: 0-108; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[3,5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	373	356	-	MD 5.58 higher (3.91 to 7.24 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Quality of life - Cella 2008 (follow-up median 21.8 months[1]; measured with: EQ-5D Index; range of scores: -0.11-1.00; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[3,5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	373	356	-	MD 0.04 higher (0.01 to 0.06 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Quality of life - Cella 2008 (follow-up median 21.8 months[1]; measured with: EQ-VAS; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[3,5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	373	356	-	MD 4.74 higher (2.6 to 6.87 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Diarrea G3/G4- Motzer 2009 (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	serious[3,6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	34/375 (9.1%)	4/360 (1.1%)	RR 8.11 (2.91 to 22.64)	8 more per 100 (from 2 more to 24 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Fatigue G3/G4- Motzer 2009 (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	serious[3,6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[7]	none	41/375 (10.9%)	49/360 (13.6%)	RR 0.80 (0.54 to 1.18)	3 fewer per 100 (from 6 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

Ipertensione G3/G4 - Motzer 2009 (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	45/375 (12%)	4/360 (1.1%)	RR 10.74 (3.9 to 29.56)	11 more per 100 (from 3 more to 32 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
HFRS G3/G4 - Motzer 2009 (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	serious[3,6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	34/375 (9.1%)	4/360 (1.1%)	RR 8.11 (2.91 to 22.64)	8 more per 100 (from 2 more to 24 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] 21.8 mesi per il braccio di INF e 26.4 mesi per il braccio di Sunitinib
[2] I dati su OS possono essere stati influenzati dal crossover (da braccio IFN a braccio sunitinib) al momento dell'analisi di PFS
[3] Il rischio di bias per allocation concealment non è esplicitamente escluso, la distribuzione delle caratteristiche dei pazienti al basale depone a favore della correttezza del nascondimento della lista di randomizzazione
[4] L'intervallo di confidenza al 95% crossa la linea di non differenza e il limite inferione supera la differenza minima clinicamente rilevante (0.75)
[5] I pazienti senza valutazione post-baseline sono stati esclusi. Dati mancanti non imputati adeguatamente.
[6] Possibile performance bias dovuta alla mancanza di maschetamento dell'outcome assessor
[7] Pur in presenza di un imprecisione (come da 95% LC) si ritiene di non ridurre il livello di evidenza per tale outcome di danno data la bassa variabilità dell'effetto assoluto

Author(s): GP MC
Date: 2013-09-30
Question: Should Sunitinib be used for mRCC poor risk?
Settings: 1st line
Bibliography: Gore 2009 - Lancet Oncology 10:757

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sunitinib	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up median 11.6 months; Better indicated by higher values)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	373 (mediana 5.3 mesi)	-	-	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Progression-free Survival (follow-up median 11.6 months; Better indicated by higher values)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	373 (mediana 4.1 mesi)	-	-	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Quality of life - not measured												
0	-	-	-	-	-	none	-	-	-	-		IMPORTANT
Diarrea G3/G4 (follow-up median 11.6 months)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	none	202/4371 (4.6%)[3]	-	-	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Fatigue G3/G4 (follow-up median 11.6 months)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	none	345/4371 (7.9%)[4]	-	-	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
HFSR G3/G4 (follow-up median 11.6 months)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	none	266/4371 (6.1%)[5]	-	-	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Ipertensione G3/G4 (follow-up median 11.6 months)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	none	223/4371 (5.1%)[6]	-	-	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

[1] case series; [2] I "poor risk " sono il 9% dell'intera casistica; [3] IC 95% 4.02 - 5.27; [4] 95% IC 7.13 - 8.73; [5] 95% CI 5.41 - 6.83; [6] 95% CI 4.49 - 5.79

Author(s): GLP MC
Date: 2014-06-30
Question: Should Pazopanib vs Sunitinib be used for mRCC(good/intermediate risk)?
Settings: 1st line
Bibliography: Motzer R et al, N Engl J Med 2013 - Escudier B et al, J Clin oncol 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pazopanib	Sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall Survival - Motzer (assessed with: Kaplan-Meier estimate)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	250/557 (44.9%)	252/553 (45.6%)	HR 0.908 (0.762 to 1.082)	3 fewer per 100 (from 8 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Progression Free Survival - Motzer (assessed with: Kaplan-Meier estimate)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	336/557 (60.3%)	323/553 (58.4%)	HR 1.05 (0.9 to 1.22)	2 more per 100 (from 4 fewer to 7 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Patient preference - Escudier (measured with: patient preference questionnaire (Cella); range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	very serious[3,4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	114[5]	114[5]	-	MD 49.26 higher (37 to 61.5 higher)[6]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Risposte (investigator assessed) - Motzer												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	171/557 (30.7%)	137/553 (24.8%)	RR 1.13 (0.98 to 1.3)	3 more per 100 (from 0 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Risposte (independent central review) - Motzer												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	186/557 (33.4%)	160/553 (28.9%)	RR 1.11 (0.93 to 1.34)	3 more per 100 (from 2 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Interruzione trattamento - Motzer												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	135/554 (24.4%)	112/548 (20.4%)	RR 1.19 (0.95 to 1.47)	4 more per 100 (from 1 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
interruzione causa tox epatica - Motzer												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	36/554 (6.5%)	5/548 (0.91%)	RR 7.12 (2.89 to 16.6)	6 more per 100 (from 2 more to 14 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
interruzione per tox ematologica - Motzer												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1/554 (0.18%)	16/548 (2.9%)	RR 0.12 (0.03 to 0.53)	3 fewer per 100 (from 1 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

interruzione per fatigue - Motzer												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[7]	none	7/554 (1.3%)	13/549 (2.4%)	RR 0.53 (0.21 to 1.32)	1 fewer per 100 (from 2 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
interruzione per proteinuria - Motzer												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	17/554 (3.1%)	6/548 (1.1%)	RR 2.8 (1.12 to 6.83)	20 more per 1000 (from 1 more to 64 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
interruzione per diarrea - Motzer												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[7]	none	4/554 (0.72%)	6/548 (1.1%)	RR 0.66 (0.19 to 2.33)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Piastrinopenia Grade 3-4 - Motzer (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	20/548 (3.6%)	117/542 (21.6%)	RR 0.20 (0.12 to 0.31)	17 fewer per 100 (from 15 fewer to 19 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Neutropenia Grade 3-4 - Motzer (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	25/548 (4.6%)	109/542 (20.1%)	RR 0.26 (0.17 to 40)	15 fewer per 100 (from 17 fewer to 100 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Anemia Grade 3-4 - Motzer (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	12/548 (2.2%)	40/542 (7.4%)	RR 0.31 (0.16 to 0.59)	5 fewer per 100 (from 3 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
ALT Grade 3-4 - Motzer (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	96/547 (17.6%)	21/540 (3.9%)	RR 3.99 (2.52 to 6.31)	12 more per 100 (from 6 more to 21 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
AST Grade 3-4 - Motzer (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	73/547 (13.3%)	15/541 (2.8%)	RR 4.36 (2.53 to 7.52)	9 more per 100 (from 4 more to 18 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Ipertensione Grade 3-4 - Motzer												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	82/554 (14.8%)	81/548 (14.8%)	RR 1.00 (0.75 to 1.33)	0 fewer per 100 (from 4 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
HFSR Grade 3-4 - Motzer (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	32/554 (5.8%)	68/548 (12.4%)	RR 0.49 (0.33 to 0.74)	6 fewer per 100 (from 3 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Diarrhea Grade 3-4 - Motzer (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	None	49/554 (8.8%)	42/548 (7.7%)	RR 1.14 (0.77 to 1.7)	1 more per 100 (from 2 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Vomiting Grade 3-4 - Motzer (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[7]	None	11/554 (2%)	16/548 (2.9%)	RR 0.69 (0.32 to 1.47)	1 fewer per 100 (from 2 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Fatigue Grade 3-4 - Motzer (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	59/554 (10.6%)	94/548 (17.2%)	RR 0.66 (0.48 to 0.89)	6 fewer per 100 (from 2 fewer to 9 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Mucosite Grade 3-4 – Motzer												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[7]	None	4/554 (0.72%)	8/548 (1.5%)	RR 0.50 (0.15 to 1.64)	1 fewer per 100 (from 1 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Funzionalità cardiaca Grade 3-4 – Motzer												
1	randomised trials	no serious risk of bias[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	None	47/362 (13%)	42/369 (11.4%)	RR 1.12 (0.76 to 1.67)	1 more per 100 (from 3 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Consulti telefonici - Motzer (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	429	432	-	mean 0.033 lower (0.064 to 0.002 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Permanenza in ospedale - Motzer (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	429	432	-	mean 0.159 lower (0.331 lower to 0.013 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Visite di emergenza - Motzer (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	429	432	-	mean 0.030 lower (0.049 to 0.011 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Visite extra-studio - Motzer (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	429	432	-	mean 0.054 lower (0.028 lower to 0.01 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Fatigue (QoL) - Motzer (measured with: Questionario FACIT-F; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias[10]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	377	403	-	mean 2.32 higher (1.13 to 3.52 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Sintomi specifici ca. renale - Motzer (measured with: questionario FKSI-19; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias[10]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	377	408	-	mean 1.41 higher (0.24 to 2.58 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

[1] Limiti di confidenza al 95% compatibili con interpretazioni cliniche di segno opposto
[2] Patient withdrawal >30% in seguito a discordanza tra local review e central review nella valutazione dello stato di progressione radiologica.
[3] Patient withdrawal: 33% dei pazienti è stato perso alla valutazione della "patient preference"
[4] Questionario di "patient preference" non validato
[5] Somma dei 60 pazienti della sequenza S-P e i 54 pazienti della sequenza P-S
[6] Intervallo di confidenza calcolato al 90%
[7] Il numero di eventi sufficientemente basso da non giustificare il downgrading per imprecisione
[8] 34% dei pazienti non valutabile per funzionalità cardiaca
[9] Sottogruppo (93% dei casi) dello studio NCT00720941; dato non disponibile per lo studio NCT01147822
[10] Sottogruppo dello studio NCT00720941; dato non disponibile per lo studio NCT01147822

Author(s): GP MC
Date: 2013-09-30
Question: Should Bevacizumab + IFN vs IFN be used for mRCC (good/intermediate risk)?
Settings: 1st line
Bibliography: Rini 2008 - JCO 26:5422 Rini 2010 - JCO 28:2137 Escudier 2007 - Lancet 370:2103 Escudier 2010 - JCO 28:2144

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Bevacizumab + IFN**	**IFN**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Overall Survival - Rini 2010 (follow-up median 18.3 months)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	None	353/369 (95.7%)[3]	352/363 (97%)[3]	HR 0.86 (0.73 to 1.01)	2 fewer per 100 (from 5 fewer to 0 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Overall Survival - Escudier 2010 (follow-up median 21 months[4])												
1	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	214/327 (65.4%)[6]	236/322 (73.3%)[6]	HR 0.91 (0.76 to 1.1)	3 fewer per 100 (from 10 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Progression-Free Survival - Rini 2008 (follow-up median 18.3 months; assessed with: Recist criteria)												
1	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	326/369 (88.3%)	331/363 (91.2%)	HR 0.67 (0.57 to 0.79)	11 fewer per 100 (from 6 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Progression-Free Survival - Escudier 2007 (follow-up median 21 months[4]; assessed with: Recist criteria)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	230/327 (70.3%)	275/322 (85.4%)	HR 0.63 (0.52 to 0.75)	15 fewer per 100 (from 9 fewer to 22 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Quality of life - Rini 2010 - not measured												
0	-	-	-	-	-	None	-	-	-	-		IMPORTANT
Quality of life - Escudier 2010 - not measured												
0	-	-	-	-	-	None	-	-	-	-		IMPORTANT
Ipertensione G3/G4 - Rini 2008 (follow-up median 18.3 months; assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	36/366 (9.8%)	0/349 (0%)	RR 69.62 (4.29 to 1129.99)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Ipertensione G3/G4 - Escudier 2008 (follow-up median 21 months[4]; assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	11/337 (3.3%)	2/304 (0.66%)	RR 4.96 (1.11 to 22.21)	3 more per 100 (from 0 more to 14 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Fatigue G3/G4 - Rini 2008 (follow-up median 18.3 months; assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	None	134/366 (36.6%)	104/349 (29.8%)	RR 1.23 (0.99 to 1.51)	7 more per 100 (from 0 fewer to 15 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

Fatigue G3/G4 - Escudier 2008 (follow-up median 21 months[4]; assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	None	40/337 (11.9%)	25/3045 (0.82%)	RR 1.49 (0.93 to 2.4)	0 more per 100 (from 0 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Proteinuria G3/G4 - Rini 2008 (follow-up median 18.3 months; assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	56/366 (15.3%)	1/349 (0.29%)	RR 53.40 (7.43 to 383.66)	15 more per 100 (from 2 more to 100 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Proteinuria G3/G4 - Escudier 2008 (follow-up median 21 months[4]; assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	22/337 (6.5%)	0/304 (0%)	RR 40.61 (2.47 to 666.56)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

[1] L'endpoint primario è stato modificato dopo analisi ad interim pianificata su PFS.
[2] L'intervallo di confidenza al 95%crossa la linea di non differenza e il limite inferione supera la differenza minima clinicamente rilevante (0.75)
[3] Numero di eventi estrapolati da curve di sopravvivenza
[4] 21 mesi per braccio placebo + IFN e 23 mesi per braccio Bevacizumab + IFN
[5] I dati su OS possono essere stati influenzati dal crossover (da braccio placebo + IFN a braccio bevacizumab + IFN) al momento dell'analisi di PFS
[6] Numero di eventi calcolati in base a hazard ratio
[7] Possibili performance e detection bias dovuti alla mancanza di mascheramento del outcome assessor
[8] Possibili performance bias dovuti alla mancanza di mascheramento del outcome assessor
[9] L'intervallo di confidenza al 95% crossa la linea di non differenza e il limite superiore supera la differenza minima clinicamente rilevante (1.25)

Author(s): MC, GP
Date: 2013-09-30
Question: Should Temsirolimus vs IFN be used for mRCC poor risk?
Settings: 1st line
Bibliography: Hudes 2007, NEJM 356:2271

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Temsirolimus**	**IFN**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Overall survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[1]	no serious imprecision	None	122/209 (58.4%)[2]	167/207 (80.7%)[2]	HR 0.73 (0.58 to 0.92)	11 fewer per 100 (from 3 fewer to 19 fewer)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Progression-free Survival												
1	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	very serious[1]	no serious imprecision	reporting bias[4]	150/209 (71.8%)[2]	204/207 (98.6%)[2]	HR 0.74 (0.6 to 0.91)[5]	3 fewer per 100 (from 1 fewer to 6 fewer)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Quality of Life - not measured												
0	-	-	-	-	-	None	-	-	-	-		IMPORTANT
Astenia G3/G4 (assessed with: CTC-AE versione 3)												
1	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	very serious[1]	no serious imprecision	None	11/208 (5.3%)	26/200 (13%)	RR 0.47 (0.21 to 0.8)	7 fewer per 100 (from 3 fewer to 10 fewer)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Rash G3/G4 (assessed with: CTC-AE versione 3)												
1	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	very serious[1]	no serious imprecision[7]	None	4/208 (1.9%)	0/200 (0%)	RR 8.66 (0.47 to 159.74)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Iperlipidemia G3/G4 (assessed with: CTC-AE versione 3)												
1	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	very serious[1]	no serious imprecision[7]	None	3/208 (1.4%)	1/200 (0.5%)	RR 2.88 (0.3 to 27.5)	1 more per 100 (from 0 fewer to 13 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Iperglicemia G3/G4 (assessed with: CTC-AE versione 3)												
1	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	very serious[1]	no serious imprecision	None	11/208 (5.3%)	2/200 (1%)	RR 5.29 (1.19 to 23.56)	4 more per 100 (from 0 more to 23 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

[1] Attribuzione della classe di rischio su 6 fattori invece dei 5 tradizionali (Motzer). Il dosaggio incrementale (fino a 18 MU) del IFN non è quello utilizzato nella normale pratica clinica (e potenzialmente meno tollerato) ; [2] Dati calcolati in base al Hazard Ratio; [3] Possibile performance e detection bias nonostante la revisione centralizzata (34% dei casi non sottoposti a RC). [4] Probabile selective outcome reporting bias. Nel report dello studio i dati completi di PFS non sono disponibili nonostante sia, da protocollo, un endpoint prefissato. [5] Dato estratto da " NICE appraisal consultation on Temsirolimus" del 2009 ; [6] Possibili performance e detection bias dovuti alla mancanza di mascheramento dell'outcome assessor; [7] Il numero di eventi in entrambi i bracci è sufficientemente basso da giustificare il non downgrading della qualità delle evidenze per imprecisione

Author(s): GP MC
Date: 2013-09-30
Question: Should Sorafenib vs IFN be used for mRCC (good/intermediate risk)?
Settings: 1st line
Bibliography: Escudier 2009 JCO 27:1280 Stadler 2010 Cancer 116:1272 Beck 2011 Annals Oncology 22:1812 Jonasch 2010 Cancer 116:57 Procopio 2011 BJC 104:1256 Rini 2012 Cancer 118:6152

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sorafenib	IFN	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall Survival - Escudier 2009 - not measured												
0	-	-	-	-	-	None	-	-	-	-		CRITICAL
Overall Survival - Stadler 2010 (Better indicated by higher values)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	1254	-	-	-[2]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Overall Survival - Beck 2011 - not measured												
1	-[1]	-	-	-	-	None	1254	-	-	-[2]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Overall Survival - Jonasch 2010 (Better indicated by higher values)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	40	-	-	-[2,3]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Overall Survival - Procopio 2011 - not measured												
1	-[1]	-	-	-	-	None	40	-	-	-[2,3]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Overall Survival - Rini 2012 (Better indicated by higher values)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	51	-	-	-[3,4,5]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Progression-free Survival - Escudier 2009												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	None	57/97 (58.8%)[7]	64/92 (69.6%)[7]	HR 0.88 (0.61 to 1.27)	5 fewer per 100 (from 18 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Progression-free Survival - Stadler 2010 (Better indicated by higher values)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	1254	-	-	-[2]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Progression-free Survival - Beck 2011 (Better indicated by higher values)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[8]	no serious imprecision	None	1150	-	-	-[4]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

Progression-free Survival - Jonasch 2010 (Better indicated by higher values)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness[8]	no serious imprecision	None	40	-	-	-[4]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Progression-free Survival - Procopio 2011 (Better indicated by higher values)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness[8]	no serious imprecision	None	62	-	-	-[9]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Progression-free Survival - Rini 2012 (Better indicated by higher values)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness[8]	no serious imprecision	none	51	-	-	-[4]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Quality of life - Escudier 2009 (assessed with: Tempo al deterioramento (FKSI-15))												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	50/84 (59.5%)[7]	78/79 (98.7%)[7]	HR 0.59 (0.42 to 0.84)	6 fewer per 100 (from 1 fewer to 15 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Quality of life - Escudier 2009 (assessed with: Tempo al deterioramento (FACT-BRM))												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	44/91 (48.4%)[7]	84/85 (98.8%)[7]	HR 0.50 (0.35 to 0.7)	10 fewer per 100 (from 3 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Quality of life - Stadler 2010 - not measured												
1	-[1]	-	-	-	-	none	1254	-	-	-[2]		IMPORTANT
Quality of life - Beck 2011 - not measured												
1	-[1]	-	-	-	-	none	1254	-	-	-[2]		IMPORTANT
Quality of life - Jonasch 2010 - not measured												
1	-[1]	-	-	-	-	none	1254	-	-	-[2]		IMPORTANT
Quality of life - Procopio 2011 - not measured												
1	-[1]	-	-	-	-	none	1254	-	-	-[2]		IMPORTANT
Quality of life -Rini 2012 - not measured												
1	-[1]	-	-	-	-	none	1254	-	-	-[2]		IMPORTANT
Ipertensione G3/G4 - Escudier 2009 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[10]	none	2/97 (2.1%)	1/90 (1.1%)	RR 1.86 (0.17 to 20.12)	1 more per 100 (from 1 fewer to 21 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Ipertensione G3/G4- Stadler 2010 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	48/1254 (3.8%)[11]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Ipertensione G3/G4- Beck 2011 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	17/333 (5.1%)[12]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

Ipertensione G3/G4- Jonasch 2010 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	2/40 (5%)[13]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Ipertensione G3/G4- Procopio 2011 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4/62 (6.5%)[14]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Ipertensione G3/G4- Rini 2012 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	14/50 (28%)[15]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Fatigue G3/G4 - Escudier 2009 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	randomised trials	serious[16]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[10]	none	5/97 (5.2%)	9/90 (10%)	RR 0.52 (0.18 to 1.48)	5 fewer per 100 (from 8 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Fatigue G3/G4- Stadler 2010 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	51/1254 (4.1%)[17]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Fatigue G3/G4- Beck 2011 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	32/333 (9.6%)[18]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Fatigue G3/G4- Jonasch 2010 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	10/40 (25%)[19]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Fatigue G3/G4- Procopio 2011 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1/62 (1.6%)[20]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Fatigue G3/G4-Rini 2012 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/50 (0%)[21]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Diarrea G3/G4 - Escudier 2009 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[10]	none	6/97 (6.2%)	0/90 (0%)	RR 12.07 (0.69 to 211.27)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Diarrea G3/G4- Stadler 2010 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness		none	32/1254 (2.6%)[22]	-	-[2]	-		CRITICAL
Diarrea G3/G4- Beck 2011 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	32/333 (9.6%)[23]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

Diarrea G3/G4- Jonasch 2010 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	13/40 (32.5%)[24]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Diarrea G3/G4- Procopio 2011 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/62 (0%)[25]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Diarrea G3/G4-Rini 2012 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	8/50 (16%)[26]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
HFSR G3/G4 - Escudier 2009 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[10]	none	11/97 (11.3%)	0/90 (0%)	RR 21.35 (1.28 to 357.25)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
HFSR G3/G4- Stadler 2010 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	132/1254 (10.5%)[27]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
HFSR G3/G4- Beck 2011 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	40/333 (12%)[28]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
HFSR G3/G4- Jonasch 2010 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	10/40 (25%)[29]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
HFSR G3/G4- Procopio 2011 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	6/62 (9.7%)[30]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
HFSR G3/G4- Rini 2012 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	28/50 (56%)[31]	-	-[2]	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] case series
[2] settimane
[3] mediana di sopravvivenza non raggiunta
[4] mesi
[5] Limite superiore della mediana di sopravvivenza non raggiunto
[6] L'intervallo di confidenza al 95% crossa la linea di non differenza e oltrepassa il limite di rilevanza clinica in senso sia migliorativo sia peggiorativo
[7] Il numero di eventi è stato calcolato sulla base dell'hazard ratio
[8] dato globale su pazienti pretrattati e non (1150 pazienti)
[9] PFS a 12 mesi
[10] Il numero di eventi è sufficientemente basso da giustificare il non downgrading per imprecisione
[11] 95% CI 2.90-5.04
[12] 95% CI 3.22-8.02

[13] 95%CI 1.54-16.53
[14] 95% CI 2.63-15.47
[15] 95% CI 17.49-41.74
[16] Mancanza di mascheramento per endpoint soft
[17] 95%CI 3.11-5.31
[18] 95% CI 6.90-13.26
[19] 95%CI 14.22-40.30
[20] 95% CI 0.39-8.53
[21] 95% CI 0.00-6.98
[22] 95% CI 1.82-3.58
[23] 95% CI 6.90-13.26
[24] 95% CI 20.08-48.09
[25] 95% CI 0.00-5.69
[26] 95% CI 8.40-28-59
[27] 95%CI 8.95-12.35
[28] 95% CI 8.95-15.95
[29] 95% CI 14.22-40.30
[30] 95% CI 4.59-19.59
[31] 95% CI 42.25-68.87

Author(s): GP
Date: 2013-09-30
Question: Should high-dose IL-2 vs low-dose IL-2 (+/- IFN) be used for mRCC?
Settings: 1st line
Bibliography: Yang 2003, J Clin Oncol 21:3127 McDermott 2005, J Clin Oncol 23:133

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	IL-2 alte dosi	IL-2 basse dosi (+/- IFN)	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall survival (Yang 2003) (follow-up median 7.4 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[1,2]	serious[3]	none	117/155 (75.5%)[4]	121/150 (80.7%)[4]	HR 0.92 (0.71 to 1.23)[4]	3 fewer per 100 (from 12 fewer to 6 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Overall survival (McDermott 2005)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[5]	serious[3]	none	79/96 (82.3%)[4]	81/96 (84.4%)[4]	HR 0.81 (0.69 to 1.33)	7 fewer per 100 (from 12 fewer to 7 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Progression-Free Survival (Yang 2003)												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
								0%		-		
Progression-Free Survival (McDermott 2005)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[5]	serious[3]	none	83/95 (87.4%)	89/91 (97.8%)	HR 0.79 (0.7 to 1.19)	3 fewer per 100 (from 5 fewer to 1 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		
Constitutional Symptoms (Yang 2003) (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[1,2]	no serious imprecision	none	58/285 (20.4%)[6]	27/272 (9.9%)[6]	RR 1.3336 (1.1294 to 1.5747)	3 more per 100 (from 1 more to 6 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Constitutional Symptoms (McDermott 2005) (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[5]	serious[3]	none	3/95 (3.2%)	13/91 (14.3%)	RR 0.367 (0.1311 to 1.0279)	9 fewer per 100 (from 12 fewer to 0 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Sintomi G.I. G3/G4 (Yang003) (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[1,2]	no serious imprecision	none	64/285 (22.5%)[6]	23/272 (8.5%)[6]	RR 1.4377 (1.2376 to 1.6701)	4 more per 100 (from 2 more to 6 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

Sintomi G.I. G3/G4 (McDermott 2005) (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[5]	serious[3]	none	9/95 (9.5%)	13/91 (14.3%)	RR 0.8010 (0.4754 to 1.3493)	3 fewer per 100 (from 7 fewer to 5 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Nefrotossicità G3/G4 (Yang 2003) (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias[7]	no serious inconsistency	very serious[1,2]	serious[3]	none	49/285 (17.2%)[6]	28/272 (10.3%)[6]	RR 1.1225 (0.887 to 1.3953)	1 more per 100 (from 1 fewer to 4 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Nefrotossicità G3/G4 (McDermott 2005) (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[5]	no serious imprecision	none	13/953 (1.4%)	91/200 (45.5%)	RR 1.5908 (1.2093 to 2.0927)	27 more per 100 (from 10 more to 50 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Epatotossicità G3/G4 (Yang 2003) (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[1,2]	no serious imprecision	none	9/285 (3.2%)[6]	2/272 (0.74%)[6]	RR 1.5990 (1.1963 to 2.1373)	0 more per 100 (from 0 more to 1 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		
Epatotossicità G3/G4 (McDermott 2005) (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[5]	no serious imprecision	none	11/95 (11.6%)	2/91 (2.2%)	RR 1.6567 (1.2632 to 2.1727)	1 more per 100 (from 1 more to 3 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
Infezioni G3/G4 (Yang 2003) (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[1,2]	no serious imprecision[7]	none	8/245 (3.3%)	7/242 (2.9%)	RR 1.0423 (0.6448 to 1.685)	0 more per 100 (from 1 fewer to 2 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		
Infezioni G3/G4 (McDermott 2005) (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[5]	no serious imprecision	none	3/95 (3.2%)	0/91 (0%)	RR 1.7134 (1.153 to 2.546)	-	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								0%		-		

[1] Criteri di selezione non specifici di classe di rischio - istologia
[2] oltre 20% pazienti pretrattati
[3] ampi LC 95%
[4] Hazard Ratio calcolato dalle curve di sopravvivenza
[5] pazienti con malattia clear + non-clear cell
[6] (n° cicli somministrati)
[7] Non downgrade causa bassa incidenza tossicità

Author(s): GLP, MC
Date: 2014-06-30
Question: Should Everolimus vs placebo be used for mRCC after TKi?
Settings: 2nd line
Bibliography: Motzer, Cancer 2010 Calvo, Eur J Cancer 2012 Beaumont, 2011

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Everolimus	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall survival - Motzer 2010												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	serious[3]	none	200/277 (72.2%)[4]	121/139 (87.1%)[4]	HR 0.87 (0.65 to 1.17)	4 fewer per 100 (from 14 fewer to 4 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Progression free survival - Calvo 2012												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/124 (30.6%)[4,5]	58/60 (96.7%)[4,5]	HR 0.34 (0.23 to 0.51)	28 fewer per 100 (from 14 fewer to 42 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Quality of life - Beaumont 2011 (measured with: FKSI-DRS ; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	none	242	128	-	MD 0.8 lower (1.92 lower to 0.32 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Quality of life - Beaumont 2011 (measured with: EORTC QLQ-C30 (Physical functioning); Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	none	242	128	-	MD 0.7 lower (5.23 lower to 3.83 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Quality of life - Beaumont 2011 (measured with: EORTC QLQ-C30 (Global status); Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	none	242	128	-	MD 1.5 lower (5.95 lower to 2.95 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Diarrea grado 3/4 - Motzer 2010 (assessed with: CTC AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision[6]	none	3/274 (1.1%)	0/137 (0%)	RR 3.01 (0.032 to 284.3)	-	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Fatigue - Calvo 2012 (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[7]	none	12/205 (5.9%)[8]	3/103 (2.9%)[8]	RR 2.03 (0.59 to 7.03)	3 more per 100 (from 1 fewer to 18 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

[1] Possibile confondimento e diluizione dell'effetto relativo per OS dovuto al crossover dei pazienti dal braccio di placebo a quello di everolimus
[2] Dati relativi all'intera casistica arruolata nello studio (solo 20% dei pazienti in "vera" 2a linea dopo tki)
[3] L'intervallo di confidenza al 95% crossa la linea di non differenza e oltrepassa il limite di rilevanza clinica in senso migliorativo
[4] Numero di eventi calcolati in base all'inverso della varianza
[5] Precedente trattamento con Sunitinib
[6] Il numero di eventi è sufficientemente basso da non giustificare il downgrading per imprecisione
[7] L'estensione dei limiti di confidenza dell'effetto assoluto non sono tali da portare a un downgrade per imprecisione
[8] Precedente trattamento con Sunitinib o Sorafenib

Author(s): GLP
Date: 2014-09-12
Question: Should Everolimus vs Axitinib be used for mRCC after TKi?
Settings: 2nd line
Bibliography: Dranitsaris, J Cancer Res Clin Oncol 2013 Leung, Mol Clin Oncol 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Everolimus**	**Axitinib**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Progression Free Survival - Dranitsaris 2013												
4	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[2,3]	serious[4]	none	-	-	HR 1.32 (0.88 to 2)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Progression Free Survival - Leung 2014												
7	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[2,3]	serious[4]	none	-	-	HR 1.12 (0.75 to 1.69)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Interruzione per reazione avversa - Dranitsaris 2013												
4	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[2,3]	no serious imprecision	none	-	-	OR 4.00 (1.2 to 14.5)	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		
Interruzione per reazione avversa - Leung 2014												
7	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[2,3]	no serious imprecision	none	-	-	OR 7.14 (2.63 to 20)	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		
Fatigue G3-G4 - Dranitsaris 2013												
4	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[2,3]	serious[4]	none	-	-	RR 0.91 (0.07 to 18.2)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Diarrea G3-G4 - Dranitsaris 2013												
4	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[2,3]	serious[4]	none	-	-	RR 1.03 (0.17 to 8.31)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Network meta-analysis di studi randomizzati
[2] Confronto indiretto mediante network meta-analysis
[3] Dati non specificamente riferiti a pazienti in 2a linea dopo tki
[4] Estensione dell'intervallo di confidenza compatibile con interpretazione clinica di segno opposto

Author(s): GLP, MC
Date: 2014-06-30
Question: Should Sorafenib be used for mRCC after TKi?
Settings: 2nd line
Bibliography: Motzer, Lancet Oncol 2013 - Hutson, J Clin Oncol 2013

Quality assessment							No of patients		Estimate		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sorafenib	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall survival - control arm of Axis study (Better indicated by higher values)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	195	-	13.7 to 19.2[2]	16.5[2]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Overall survival - control arm of Intorsect study (Better indicated by higher values)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	195	-	10.1 to 14.8[2]	16.6[2]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Progression free survival - control arm of Axis study (Better indicated by lower values)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	195	-	2.9 to 4.7[2]	4.4[2]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Progression free survival - control arm of Intorsect study (Better indicated by lower values)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	195	-	2.8 to 4.2[2]	3.9[2]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Quality of life - control arm of Axis study (measured with: FKSI-15; Better indicated by lower values)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	355	-	1.96 to 6.44 higher	4.20 higher[4]	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT
Quality of life - control arm of Axis study (measured with: FKSI-DRS; Better indicated by lower values)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	355	-	0.68 to 3.52 higher	2.10 higher[4]	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT
Diarrea grado 3/4 - control arm of Axis study (assessed with: CTC-AE)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	27/355	-	5.28% to 10.84%	7.61%	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Diarrea grado 3/4 - control arm of Intorsect study (assessed with: CTC-AE)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	14/252	-	3.34% to 9.11%	5.56%	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

Fatigue grado 3/4 - control arm of Axis study (assessed with: CTC-AE)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	14/355	-	2.36% to 6.51%	3.94%	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Fatigue grado 3/4 - control arm of Intorsect study (assessed with: CTC-AE)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	18/252	-	4.56% to 11.00%	7.14%	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Ipertensione grado 3/4 - control arm of Axis study (assessed with: CTC-AE)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	43/355	-	9.12% to 15.92%	12.11%	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
HFSR grado 3/4 - control arm of Axis study (assessed with: CTC-AE)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	61/355	-	13.61% to 21.45%	17.18%	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
HFSR grado 3/4 - control arm of Intorsect study (assessed with: CTC-AE)												
1	observational studies[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/252	-	11.19% to 20.02%	15.08%	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] case series [2] mesi [3] dato non disponibile per la sottopopolazione post-TKI (35% dei pazienti ha ricevuto prima linea di trattamento con citochine) [4] calcolato come differenza in media dal basale

Author(s): GLP
Date: 2014-09-12
Question: Should Sorafenib vs Everolimus be used for mRCC after TKi?
Settings: 2nd line
Bibliography: Dranitsaris, J Cancer Res Clin Oncol 2013 - Leung, Mol Clin Oncol 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sorafenib	Everolimus	Relative (95% CI)	Absolute		
Progression Free Survival - Dranitsaris 2013												
4	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[2,3]	no serious imprecision	none	-	-	HR 1.33 (0.93 to 1.89)	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		
Progression Free Survival - Leung 2014												
7	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[2,3]	serious[4]	none	-	-	HR 1.07 (0.76 to 1.52)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Interruzione per reazione avversa - Dranitsaris 2013												
4	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[2,3]	no serious imprecision	none	-	-	OR 0.31 (0.17 to 0.64)	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		
Interruzione per reazione avversa - Leung 2014												
7	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[2,3]	serious[4]	none	-	-	OR 0.39 (0.12 to 1.10)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Fatigue - Dranitsaris 2013												
4	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[2,3]	serious[4]	none	-	-	RR 0.42 (0.05 to 2.38)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Diarrea - Dranitsaris 2013												
4	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[2,3]	serious[4]	none	-	-	RR 0.75 (0.04 to 9.09)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Network meta-analysis di studi randomizzati
[2] Confronto indiretto mediante network meta-analysis
[3] Dati non specificamente riferiti a pazienti in 2a linea dopo tki
[4] Estensione dell'intervallo di confidenza compatibile con interpretazione clinica di segno opposto

Author(s): GLP, MC
Date: 2014-06-30
Question: Should Axitinib vs Sorafenib be used for mRCC after TKi?
Settings: 2nd line
Bibliography: Rini, Lancet 2011 - Motzer, lancet Oncol 2013 - Cella, Br J Cancer 2013

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Axitinib	Sorafenib	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall survival - Motzer 2013 (data cutoff: 1 Nov 2011)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	130/194 (67%)[2]	131/195 (67.2%)[2]	HR 0.99 (0.78 to 1.27)	0 fewer per 100 (from 9 fewer to 9 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Progression free survival - Rini 2011 (data cutoff: 1 Aug 2010)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	99/184 (53.8%)[2]	133/185 (71.9%)[2]	HR 0.741 (0.573 to 0.958)	11 fewer per 100 (from 2 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Quality of life - Cella 2013 (measured with: FKSI-DRS ; range of scores: 0-36; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision[4]	none	361	362	-	MD 0.12 higher (0.45 lower to 0.69 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Quality of life - Cella 2013 (measured with: FKSI-F15; range of scores: 0-60; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision[4]	none	361	362	-	MD 0.35 higher (0.63 lower to 1.34 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Quality of life - Cella 2013 (measured with: EQ-5D; range of scores: 0-1; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision[5]	none	361	362	-	MD 0.02 higher (0.01 lower to 0.05 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Quality of life - Cella 2013 (measured with: EQ-5D VAS; range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision[5]	none	361	362	-	MD 0.53 lower (2.77 lower to 1.72 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Diarrea grado 3/4 - Rini 2011 (assessed with: CTC AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	38/359 (10.6%)	26/355 (7.3%)	RR 1.40 (0.87 to 2.26)	3 more per 100 (from 1 fewer to 9 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

Fatigue - Rini 2011 (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	41/359 (11.4%)	18/355 (5.1%)	RR 2.12 (1.24 to 3.63)	6 more per 100 (from 1 more to 13 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Ipertensione - Rini 2011 (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	56/359 (15.6%)	39/355 (11%)	RR 1.36 (0.93 to 2)	4 more per 100 (from 1 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] L'intervallo di confidenza al 95% crossa la linea di non differenza e oltrepassa il limite di rilevanza clinica in senso sia migliorativo sia peggiorativo
[2] Numero di eventi calcolati in base all'inverso della varianza
[3] Dati relativi all'intera casistica arruolata casistica dallo studio (precedente trattamento con Sunitinib nel 54% dei casi)
[4] L'estensione dei limiti di confidenza (per una M.I.D. = 3 punti) non è tale da portare a un downgrade per imprecisione
[5] L'estensione dei limiti di confidenza (inferiore alla M.I.D.) non è tale da portare a un downgrade per imprecisione

Author(s): GLP
Date: 2014-09-12
Question: Should Axitinib vs Everolimus be used for mRCC after TKi?
Settings: 2nd line
Bibliography: Dranitsaris, J Cancer Res Clin Oncol 2013 - Leung, Mol Clin Oncol 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Axitinib	Everolimus	Relative (95% CI)	Absolute		
Progression Free Survival - Dranitsaris 2013												
4	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[2,3]	serious[4]	none	-	-	HR 0.76 (0.5 to 1.14)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Progression Free Survival - Leung 2014												
7	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[2,3]	serious[4]	none	-	-	HR 0.89 (0.59 to 1.34)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Interruzione per reazione avversa - Dranitsaris 2013												
4	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[2,3]	no serious imprecision	none	-	-	OR 0.25 (0.07 to 0.83)	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		
Interruzione per reazione avversa - Leung 2014												
7	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[2,3]	no serious imprecision	none	-	-	OR 0.14 (0.05 to 0.38)	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		
Fatigue G3-G4 - Dranitsaris 2013												
4	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[2,3]	serious[4]	none	-	-	RR 1.10 (0.05 to 14.28)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Diarrea G3-G4 - Dranitsaris 2013												
4	randomised trials[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[2,3]	serious[4]	none	-	-	RR 0.97 (0.12 to 5.88)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Network meta-analysis di studi randomizzati
[2] Confronto indiretto mediante network meta-analysis
[3] Dati non specificamente riferiti a pazienti in 2a linea dopo tki
[4] Estensione dell'intervallo di confidenza compatibile con interpretazione clinica di segno opposto

Author(s): glp
Date: 2016-09-13
Question: Nivolumb compared to Everolimus for mRCC
Setting: Clear Cell mRCC, progression after 1st line VEGF-R tki
Bibliography: Motzer RJ et al, NEJM 2015

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Nivolumb**	**Everolimus**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Overall Survival (follow up: median 21 months; assessed with: Kaplan-Meier, product limit estimate)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	183/410 (44.6%)	215/411 (52.3%)	**HR 0.73** (0.57 to 0.93)	**11 fewer per 100** (from 3 fewer to 18 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-Free Survival (follow up: median 21 months; assessed with: Kaplan-Meier, product limit estimate)												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious	serious [2]	none	318/410 (77.6%)	322/411 (78.3%)	**HR 0.88** (0.75 to 1.03)	**4 fewer per 100** (from 1 more to 10 fewer)	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL
Quality of Life (assessed with: FKSI-DRS at 52 weeks; Scale from: 0 to 36)												
1	randomised trials	serious [3]	not serious	not serious	not serious	none	98	63	-	median **1 point higher** (0 to 0) [4]	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Fatigue (assessed with: NCI CTC-AE v.4.0)												
1	randomised trials	serious [3]	not serious	not serious	serious [5]	none	134/406 (33.0%)	134/397 (33.8%)	**RR 0.9778** (0.8042 to 1.1889)	**1 fewer per 100** (from 6 more to 7 fewer)	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nivolumb	Everolimus	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Anemia (assessed with: NCI CTC-AE v.4.0)												
1	randomised trials	serious [3]	not serious	not serious	not serious	none	7/406 (1.7%)	31/397 (7.8%)	**RR 0.2208** (0.0984 to 0.4956)	**6 fewer per 100** (from 4 fewer to 7 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Stomatitis (assessed with: NCI CTC-AE v.4.0)												
1	randomised trials	serious [3]	not serious	not serious	not serious	none	0/406 (0.0%)	17/397 (4.3%)	**RR 0.0279** (0.0017 to 0.4630)	**4 fewer per 100** (from 2 fewer to 4 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Nausea (assessed with: NCI CTC-AE v.4.0)												
1	randomised trials	serious [3]	not serious	not serious	serious [5]	none	57/406 (14.0%)	66/397 (16.6%)	**RR 0.8445** (0.6094 to 1.1703)	**3 fewer per 100** (from 3 more to 6 fewer)	⊕⊕◯◯ LOW	IMPORTANT
Pruritus (assessed with: NCI CTC-AE v.4.0)												
1	randomised trials	serious [3]	not serious	not serious	serious [5]	none	57/406 (14.0%)	39/397 (9.8%)	**RR 1.4291** (0.9743 to 2.0963)	**42 more per 1.000** (from 3 fewer to 108 more)	⊕⊕◯◯ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

1. progression assessed by the Investigator
2. 95%CL consistent with opposite recommendations (25% RRR to be considered as clinically relevant); HR estimate affected by evident non-proportionality
3. open label trial
4. MCID for FKSI-DRS: 2 points
5. 95%CL consistent with opposite recommendations

Author(s): glp
Date:
Question: Cabozantinib compared to Everolimus for mRCC progressing after >1 VEGFr targeted Tx
Setting:
Bibliography: Choueiri T et al, NEJM 2015; Choueiri T et al, Lancet Oncol 2016

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Cabozantinib**	**Everolimus**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Overall Survival, ITT (follow up: median 18.7 months; assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious [a]	not serious	none	140/330 (42.4%)	180/328 (54.9%)	**HR 0.66** (0.53 to 0.83)	**14 fewer per 100** (from 7 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Progression Free Survival, IRC, ITT (follow up: median 18.7 months; assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious [a]	not serious	none	180/330 (54.5%)	214/328 (65.2%)	**HR 0.51** (0.41 to 0.62)	**24 fewer per 100** (from 17 fewer to 30 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Overall Response Rate, IRC (assessed with: Cumulative incidence, by RECIST)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious [a]	not serious	none	56/330 (17.0%)	10/328 (3.0%)	**RR 5.57** (2.89 to 10.72)	**14 more per 100** (from 6 more to 30 more)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	IMPORTANT
Diarrhea (assessed with: cumulative incidence, by CTC-AE)												
1	randomised trials	serious [b]	not serious	serious [a]	not serious	none	248/331 (74.9%)	93/322 (28.9%)	**RR 2.59** (2.16 to 3.11)	**46 more per 100** (from 34 more to 61 more)	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL
Fatigue (assessed with: cumulative incidence, by CTC-AE)												
1	randomised trials	serious [b]	not serious	serious [a]	not serious	none	196/331 (59.2%)	155/322 (48.1%)	**RR 1.20** (1.06 to 1.42)	**10 more per 100** (from 3 more to 20 more)	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. Eve not appropriate control arm
b. open label trial

Author(s): glp
Date:
Question: Cabozantinib compared to Everolimus for mRCC progressing after >1 VEGFr targeted Tx
Setting:
Bibliography: Choueiri T et al, NEJM 2015; Choueiri T et al, Lancet Oncol 2016

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Cabozantinib**	**Everolimus**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Hypertension (G3-G4) (assessed with: cumulative incidence, by CTC-AE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious [a]	not serious	none	50/331 (15.1%)	13/322 (4.0%)	**RR 3.74** (2.07 to 6.75)	**11 more per 100** (from 4 more to 23 more)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Anemia (G3-G4) (assessed with: cumulative incidence, by CTC-AE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious [a]	not serious	none	20/331 (6.0%)	55/322 (17.1%)	**RR 0.36** (0.22 to 0.59)	**11 fewer per 100** (from 7 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Cough (assessed with: cumulative incidence, by CTC-AE)												
1	randomised trials	serious [b]	not serious	serious [a]	not serious	none	69/331 (20.8%)	109/322 (33.9%)	**RR 0.62** (0.47 to 0.80)	**13 fewer per 100** (from 7 fewer to 18 fewer)	⊕⊕◯◯ LOW	IMPORTANT
Dyspnea (assessed with: cumulative incidence, by CTC-AE)												
1	randomised trials	serious [b]	not serious	serious [a]	not serious	none	66/331 (19.9%)	97/322 (30.1%)	**RR 0.66** (0.50 to 0.87)	**10 fewer per 100** (from 4 fewer to 15 fewer)	⊕⊕◯◯ LOW	IMPORTANT
Rash (assessed with: cumulative incidence, by CTC-AE)												
1	randomised trials	serious [b]	not serious	serious [a]	not serious	none	53/331 (16.0%)	94/322 (29.2%)	**RR 0.55** (0.41 to 0.74)	**13 fewer per 100** (from 8 fewer to 17 fewer)	⊕⊕◯◯ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. Eve not appropriate control arm
b. open label trial

QUESTION

Should the integration of early palliative care with oncology treatment VS. the "solo practice model" be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?	
Population:	Patients with advanced/metastatic cancer
Intervention:	Early palliative care integrated with oncology treatment. Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nelle fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato. Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell' ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i paziente in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020. In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accreditamento ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E' necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.
Comparison:	solo practice model
Main outcomes:	Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;
Setting:	outpatients/inpatients
Perspective:	
Background:	
Conflict of interests:	

ASSESSMENT

Problem
Is the problem a priority?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	E' PRIORITARIO DIFFONDERE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE UN APPROCCIO INTEGRATO TRA TRATTAMENTI ANTITUMORALI E CURE PALLIATIVE PRECOCI, AL FINE DI MIGLIORARE I SINTOMI, GARANTIRE IL CONTROLLO DEL DOLORE, VALUTARE I BISOGNI NUTRIZIONALI, GESTIRE IL DISTRESS PSICOSOCIALE, E ASSICURARE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA, A TUTTI I PAZIENTI.	

Desirable Effects
How substantial are the desirable anticipated effects?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know		

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology				
Quality of life	The mean quality of life was **0** SD	SMD **0.22 SD higher** (0.1 higher to 0.33 higher)[a]	-[a]	1190 (6 RCTs)[b]	⊕◯◯◯ VERY LOW[c,d,e,f,g]	
Symptom intensity[h]	The mean symptom intensity was **0** SD	SMD **0.23 SD higher** (0.06 higher to 0.4 higher)[a]	-[a]	562 (4 RCTs)[i]	⊕◯◯◯ VERY LOW[c,g,h]	
Overall Survival (OS)	Study population		**HR 1.01** (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs)[j]	⊕◯◯◯ VERY LOW[d,g,k,l]	
	35 per 100	**35 per 100** (28 to 43)				

Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-	
Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-	
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-	

a. The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988).
b. Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017
c. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.
d. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.
e. I2=67%
f. Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.
g. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer
h. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist-Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L
i. Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014
j. Tattersall 2014 and Temel 2010
k. I2=92%
l. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm

Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
Judgement	**Research evidence**	**Additional considerations**
○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know	**EVENTUALI** EFFETTI INDESIDERATI DELL'APPLICAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO NON SONO STATI AL MOMENTO INVESTIGATI NEGLI STUDI PRESENTI IN LETTERATUIRA E PERTANTO NON POSSONO ESSERE VALUTATI MA ANDRANNO MONITORATI BASANDOSI SULL'ESPERIENZA PERSONALE IL GRUPPO RITIENE CHE IL CONTROLLO DEI SINTOMI COSTITUISCE UN ELEMENTO FONDAMENTALE PER MIGLIORARE LA QUALITA DELLA VITA DEI PAZIENTI E VA PERTANTO PERSEGUITO. INOLTRE OVE GIA' APPLICATO; TALE MODELLO HA RICEVUTO CONSENSI POSITIVI DA PARTE DEI PAZIENTI.	

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Judgement	**Research evidence**	**Additional considerations**
● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	The quality of the evidence was considered VERY LOW for these reasons: 1. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, While in all other studies partecipants were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. 2. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. 3. I2=67% for the quality of life outcome 4. Higher score indicates better HRQOL. Each study used a different quality of life scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp. For this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness. 5. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer 6. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist-Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L 7. I2=92% for the overall survival outcome 8. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm	

Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
Judgement	**Research evidence**	**Additional considerations**
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability	MANTENERE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA E' L'OBIETTIVO PRINCIPALE PER IL PAZIENTE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA: IL PANEL PERTANTO RITIENE CHE GLI OUTCOMES CRITICI VOTATI DAL GRUPPO SONO PERFETTAMENTE IN LINEA CON L'OBIETTIVO PRINCIPALE DEI PAZIENTI:	

Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
Judgement	**Research evidence**	**Additional considerations**
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	AL MOMENTO LE EVIDENZE DISPONIBILI SUPPORTANO UNA PRECOCE INTEGRAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE CON LE TERAPIE ONCOLOGICHE IN PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA, E TUMORI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE. LA MANCATA EVIDENZA DEL VANTAGGIO DEL MODELLO INTEGRATO IN ALCUNI STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO INCLUSO ALTRE PATOLOGIE ONCOLOGICHE, PUO' ESSERE DOVUTA A: 1.LIMITI METODOLOGICI DEGLI STUDI STESSI; 2.TIMING SCELTO PER VALUTARE LA DIFFERENZA IN QoL NEI DUE BRACCI (TROPPO PRECOCE), 3. DISEGNO STATISTICO, 4. USO DI SCALE DIVERSE PER LA VALUTAZIONE DELLA QoL ED INTENSITA' DEI SINTOMI 5. DISOMOGENEITA' DELLA POPOLAZIONE STUDIATA CON TIPI DIVERSI DI TUMORI, DISPONIBILITA' DI TRATTAMENTI ATTIVI, E STORIE NATURALI MOLTO VARIABILI 6. COMPETENZE DEGLI ONCOLOGI NEL CONTROLLO DEI SINTOMI(BUON CONTROLLO DEI SINTOMI OTTENUTO NEI BRACCI DI CONTROLLO "SOLO PRACTICE MODEL").	

Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
Judgement	**Research evidence**	**Additional considerations**
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings a lungo termine ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	NON DISPONIBILI AL MOMENTO DATI RELATIVI AI COSTI. SI PUO' IPOTIZZARE NEL BREVE TERMINE, SIANO NECESSARI INVESTIMENTI PER IMPLEMENTARE LA DISPONIBILITA' DEI SERVIZI DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' ED INTEGRAZIONE CON LE U.O.C. DI ONCOLOGIA E RADIOTERAPIA E PER LA FORMAZIONE DEL PERSONALE, LA REVISIONE DEI PERCORSI ORGANIZZATIVI-ASSISTENZIALI, E L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI DEDICATI. NEL MEDIO E LUNGO TERMINE SI PUO' TUTTAVI PREVEDERE CHE L'ATTIVAZIONE SISTEMATICA DELLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE, POSSA RIDURRE IL NUMERO DI ACCESSI IN PS, I RICOVERI OSPEDALIERI E LA LORO DURATA, I TRATTAMENTI ONCOLOGICI A FINE VITA, AUMENTANDO L'ACCESSO PRECOCE ALLE CURE PALLIATIVE DOMICILIARI E AGLI HOPSPICE, E DI CONSEGUENZA RIDUCENDO I COSTI SIA DELL'ASSISTENZA, CHE DELLA SPESA FARMACEUTICA. NEGLI OSPEDALI DI PICCOLE DIMENSIONI PROBABILMENTE IL MODELLO "EMBEDDED" PUO' RISULTARE APPLICABILE CON PIU' DIFFICOLTA' SIA PER L'ALLOCAZIONE DELLE RISORSE CHE DEGLI SPAZI DEDICATI AL TEAM INTERDISCIPLINARE DI CURE PALLIATIVE	

Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
Judgement	**Research evidence**	**Additional considerations**
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies	AL MOMENTO NON CI SONO STUDI CHE ABBIANO VALUTATO QUESTO SPECIFICO ASPETTO. SULLA BASE DELL'ESPERIENZA CONSOLIDATA DELLE CURE PALLIATIVE IN FASE TERMINALE DI MALATTIA, E' NOTO CHE I COSTI DELLE CURE PALLIATIVE SONO INFERIORI RISPETTO ALL'OSPEDALIZZAZIONE DEL PAZIENTE E CHE IL MODELLO INTEGRATO GARANTISCE UNA CONTINUITA' ASSISTENZIALE AL PAZIENTE ONCOLOGICO. DI CONSEGUENZA DOVREBBE RIDURRE I COSTI DELL'ASSISTENZA DEI PAZIENTI IN FASE AVANZATA-METASTATICA. ANCHE DAL PUNTO DI VISTA ORGANIZZATIVO IL MODELLO INTEGRATO, ACCREDITATO DA ESMO, UNA VOLTA ATTIVATO, DOVREBBE RISULTATRE ANCHE ECONOMICAMENTE VANTAGGIOSO.	

Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
Judgement	**Research evidence**	**Additional considerations**
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies	LA VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA DEL MODELLO PROPOSTO RICHIEDE STUDI AD HOC (in corso). I VANTAGGI A LUNGO TERMINE PER I PAZIENTI E L'ORGANIZZAZIONE SUPERANO I COSTI DIRETTI INIZIALI RICHIESTI PER ATTIVARE IL MODELLO DI INTEGRAZIONE.	
Equity What would be the impact on health equity?		
Judgement	**Research evidence**	**Additional considerations**
○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ● Increased ○ Varies ○ Don't know	NON SONO DISPONIBILI EVIDENZA SCIENTIFICHE AL RIGUARDO. L'ATTIVAZIONE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE DI AMBULATORI DEDICATI (IN CUI SI REALIZZI L'INTEGRAZIONE TRA LE CURE PALLIATIVE PRECOCI ELE TERAPIE ONCOLOGICHE), RENDERA' OMOGENEO ED ACCESSIBILE A TUTTI UN SERVIZIO ATTUALMENTE DISPONIBILE SOLO IN ALCUNI CENTRI. ESISTE OGGI INFATTI UNA DISPARITA' NELLE VARIE REGIONI ITALIANE. BENCHE' L'ITALIA DETENGA IL MAGGIOR NUMERO DI CENTRI ACCREDITATI ESMO (42), LA MAGGIOR PARTE DI QUESTI E' CONCENTRATA AL CENTRO-NORD. L'EQUITA' DELL'OFFERTA DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE SARA' RAGGIUNTA QUANDO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE SARA' ATTUATO IL MODELLO INTEGRATO	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	**Research evidence**	**Additional considerations**
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	NON SONO DISPONIBILI DATI DI LETTERATURA. DALLE SINGOLE ESPERIENZE SI EVINCE UNA BUONA ACCETTAZIONE DA PARTE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI DI QUESRTO TIPO DI SERVIZIO. L'AMBULATORIO INTEGRATO CONSENTE DI SOSTENERE ED AIUTARE IL PAZIENTE NELLE SCELTE TERAPEUTICHE E NELLA PROGRAMMAZIONE DEL PERCORSO DI CURA, VERIFICARE E RAFFORZARE LA CONSAPEVOLEZZA DELLO STATO DI MALATTIA, ACCOMPAGNARE IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA NELL'ACCETTAZIONE DELLA FASE AVANZATA**.** CONSENTE INOLTRE UNA GESTIONE FLESSIBILE DEL MALATO E DEI SUOI BISOGNI, CON APPROPRIATI OBIETTIVI IN OGNI SINGOLA SITUAZIONE ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE, PIANIFICAZIONE, COORDINAMENTO, MONITORAGGIO, SELEZIONE DELLE OPZIONI DI CURA E DEI SERVIZI. LE CURE PALLIATIVE PRECOCI HANNO INOLTRE DIMOSTRATO UN IMPATTO POSITIVO ANCHE SUI CAREGIVERS, MIGLIORANDO LA QUALITÀ DELLA VITA, DIMINUENDO I SINTOMI DEPRESSIVI E CONSENTENDO UN MANTENIMENTO DELLA LORO VITALITÀ E FUNZIONALITÀ SOCIALE. E' INDISPENSABILE LA DISPONIBILITA' DEGLI ONCOLOGI E DEI RADIOTERAPISTI A CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA CON IL TEAM DI CURE PALLIATIVE, E A FARSI PROMOTORI DELLA ATTUAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO.	

Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	**Research evidence**	**Additional considerations**
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	L'ATTUAZIONE' DI UN AMBULATORIO INTEGRATO E' INDISPENSABILE PER CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA E LE SCELTE DECISIONALI INTEGRATO TRA ONCOLOGO E TEAM DI CURE PALLIATIVE . NELLA PRATICA CLINICA L'INVIO ALLE CURE PALLIATIVE È SPESSO ANCORA LIMITATO ALLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA. E' AUSPICABILE CHE SI METTANO IN ATTO TUTTE LE RISORSE PER ATTIVARE IL TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITÀ DEI SERVIZI DI ONCOLOGIA O RADIOTERAPIA PER PERMETTERE L'ATTIVAZIONE DEGLI AMBULATORI INTEGRATI. E' ALTRETTANTO IMPORTANTE CHE L'ONCOLOGO MEDICO, IN ASSENZA DELLA DISPONIBILITA' DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' DELL'U.O. DI ONCOLOGIA, CONTINUI IN PROPRIO, O TRAMITE CONSULENZE ESTERNE, AD ASSICURARE AL PAZIENTE UN ADEGUATO CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, E DI TUTTI GLI ALTRI ASPETTI CHE GARANTISCONO LA MIGLIORE QoL.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	Judgement						
Problem	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	**Moderate**	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	**Don't know**
Certainty of evidence	**Very low**	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	**No important uncertainty or variability**			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	**Probably favors the intervention**	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	**Moderate savings**	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			**No included studies**

	Judgement						
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	**Probably favors the intervention**	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	**Increased**	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	**Strong recommendation for the intervention**
○	○	○	●

OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE :RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE.
OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE : RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE.

CONCLUSIONS

Recommendation

IL MODELLO INTEGRATO (CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE) DOVREBBE ESSERE SEMPRE PRESO IN CONSIDERAZIONE COME PRIMA OPZIONE PER I PAZIENTI IN FASE METASTATICA O SINTOMATICI**, OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE).**
OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, L'ONCOLOGO MEDICO DEVE GARANTIRE UN CONTROLLO ADEGUATO DEI SINTOMI A TUTTI I PAZIENTI IN FASE METASTATICA IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, E PROMUOVERE L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI INTEGRATI, PER GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (**RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**)

Justification

STUDI RANDOMIZZATI HANNO DIMOSTRATO IL VANTAGGIO SUI PARAMETRI DELLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI IN FASE METASTATICA, DI UN APPROCCIO DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE), SPECIE NEI PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA (NSCLC) E IN PAZIENTI CON TUMORE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE.
SULLA BASE DI QUESTI STUDI, LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI (IN PARTICOLARE ASCO, ESMO, NCCN, E DOCUMENTO AIOM-SICP), RACCOMANDANO UNA VALUTAZIONE PRECOCE DEL PAZIENTE IN FASE METASTATICA, IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, DA PARTE DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, SEBBENE AL MOMENTO LA LETTERATURA NON NE CONFERMI IL VANTAGGIO PER TUTTI I TIPI DI TUMORE.

Subgroup considerations

E' NECESSARIO PROMUOVERE LA DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ED I CONSEGUENTI PERCORSI E AMBULATORI CONDIVISI, AL FINE DI GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI ONCOLOGICI IN FASE METASTATICA, SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA.

Implementation considerations

RIMANE DA DEFINIRE QUANDO AVVIARE IL PAZIENTE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI . SECONDO IL DOCUMENTO AIOM-SICP, L'AVVIO DEL PAZIENTE DEVE CONSIDERARE SOPRATTUTTO L'ATTESA DI VITA (IN PARTICOLA È IMPORTANTE CHIEDERSI:" SARESTI SORPRESO SE IL PAZIENTE MORISSE ENTRO 12 MESI?", SE LA DOMANDA È NO, QUESTO È DA SOLO UN MOTIVO VALIDO PER CONSIDERARE IL PAZIENTE CANDIDABILE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE) IL P.S., LA PRESENZA E INTENSITA' DI SINTOMI, PROBLEMI PSICOLOGICI O SOCIALI, LE PROSPETTIVE DI TRATTAMENTO, ETA' E PRESENZA O MENO DI CARGIVER (Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care, on early palliative care. Corsi D et al. Tumori 2018, August 29 DOI:101177/0300891618792478).
COMPITO DELLE CURE PALLIATIVE PROCI È INFATTI : 1) CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, DI PROBLEMI NUTRIZIONALI ; 2) DISCUTERE DELLE PROSPETTIVE DI CURA E DEL REALISTICO BENEFICIO ATTESO; 3) AFFRONTARE IL TEMA DELLA PROGNOSI; 4) COSTRUIRE UNA RELAZIONE CON IL PAZIENTE ED I FAMILIARI PER LA PRESA IN CARICO NEL FINE VITA ; 5) VALUTARE I DESIDERI DI FINE VITA; 6) COORDINARE ALTRI EVENTUALI FIGURE CHE INTERVENGONO NEL PERCORSO DI CURA; 7) INDIRIZZARE IL PAZIENTE, OVE NECESSARIO, AD ALTRI SERVIZI (ES. NUCLEO DI CURE PALLIATIVE TERRITORIALI).

Monitoring and evaluation

AIOM SI IMPEGNA A MONITORARE L'IMPLEMENTAZIONE E DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ATTRAVERSO LA VERIFICA DELL'ACCREDITAMENTO DEI CENTRI DI ONCOLOGIA AL PROGRAMMA ESMO, ED IL RIACCREDITAMENTO DEI CENTRI GIA' ACCREDITATI. L'EFFICACIA DEL MODELLO INTEGRATO, UNA VOLTA DIFFUSO A LIVELLO NAZIONALE, POTRA' ESSERE VALUTATA ATTRAVERSO SURVEY AD HOC, E QUESTIONARI DA DISTRIBUIRE AI PAZIENTI PER VALUTARNE ANCHE L'INDICE DI GRADIMENTO E DI SODDISFAZIONE RISPETTO AI BISOGNI.

Research priorities

E' AUSPICABILE PROMUOVERE ULTERIORI STUDI PROSPETTICI CHE IMPLEMENTINO LE EVIDENZE SCIENTIFICHE AL MOMENTO ANCORA MOLTO SCARSE IN QUESTO SETTORE.