Associazione Italiana di Oncologia Medica

Linee guida

TUMORI DEL RENE

Edizione 2020

In collaborazione con

Associazione Italiana Radioterapia e Oncologia clinica

AURO.it Associazione Urologi Italiani

Associazione Italiana Registri Tumori

G.I.U.P.

Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana della International Academy of Pathology
SIAPEC - IAP

SIN Società Italiana Nefrologia

Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica

SIU Società Italiana di Urologia dal 1908

SIUrO Società Italiana di Urologia Oncologica
Italian Society of Uro-Oncology

Coordinatore	Giuseppe Procopio		Oncologia Medica Genitourinaria- Fondazione Istituto Nazionale Tumori - Milano
Segretario	Maria Giuseppa Vitale		Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena - Modena
Membri del Panel	Filippo Alongi	AIRO	Radioterapia Oncologica - IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar-Verona
	Sebastiano Buti		Oncologia Medica – Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma – Parma
	Maurizio Colecchia	SIAPEC	Dipartimento di Patologia, Fondazione Istituto Nazionale Tumori - Milano
	Rocco De Vivo		Oncologia Medica - Ospedale San Bortolo - Vincenza
	Marina Paola Gardiman	AIRTUM	Anatomia Patologica - Azienda Ospedaliera di Padova – Padova
	Loreto Gesualdo	SIN	Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi D.E.T.O. - Sezione di Nefrologia, Dialisi e Trapianti, Università degli Studi di Bari Aldo Moro – Bari
	Roberto Iacovelli		Fondazione IRCCS Policlinico Agostino Gemelli – Roma
	Alberto Lapini	SIURO	Urologia e Chirurgia Andrologica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze
	Cristina Masini		Oncologia Medica - Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS - Reggio Emilia
	Cinzia Ortega	SIURO	S.O.C. Oncologia ASLCN2 – Alba e BRA
	Camillo Porta		Dipartimento di Scienze biomediche e Oncologia, Universita' di Bari "A. Moro" - Bari
	Mimma Rizzo		Oncologia Medica - IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri - Pavia
	Elena Verzoni		Oncologia Medica Genitourinaria - Fondazione Istituto Nazionale Tumori - Milano

Revisori	Giorgio Ascenti	SIRM	Dipartimento di Scienze biomediche, odontoiatriche e delle immagini morfologiche e funzionali Università degli Studi di Messina
	Sergio Bracarda		Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera S. Maria – Terni
	Fabio Calabrò		Oncologia - Ospedale San Camillo Forlanini - Roma
	Roberta Gunelli	AURO	Urologia - Ospedale di Forlì - Forlì
	Guido Martignoni	GIUP	Diagnostica e Sanità pubblica, Anatomia Patologica, Università di Verona
	Francesco Massari		Oncologia Medica – Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna - Bologna
	Rodolfo Passalacqua		Oncologia Medica - Azienda Istituti Ospitalieri – Cremona
	Cosimo Carlo Pieri		Rappresentante dei pazienti
	Tucci Marcello		Oncologia Medica – Ospedale Cardinal Massaia, Asti
	Volpe Alessandro	SIU	Urologia - Ospedale Maggiore della Carità, Università del Piemonte Orientale- Novara

Gruppo Metodologico	Giovanni Pappagallo	Epidemiologo Clinico Libero Professionista

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle prove a supporto e dalla forza della raccomandazione

La riga d'intestazione della tabella è **arancione,** sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (v. capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle prove sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità Globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione (2)
MODERATA	la Bicalutamide per 24 mesi in associazione alla radioterapia può essere presa in considerazione come opzione terapeutica	**Positiva debole**

(1) Qualità globale delle prove: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte a partire dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

(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 in considerazione 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)

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 √.

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx: …….						
RACCOMANDAZIONE:						
Forza della raccomandazione:						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: *Sono state rilevate le seguenti limitazioni:* *Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:*						
Votazione forza raccomandazione				**Votazione bilancio Beneficio/Danno**		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità globale dell'evidenza La qualità delle prove è stata giudicata ……. per i seguenti motivi:						
Qualità globale delle prove: …….						

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2019, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante)

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	**Positiva forte**
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

* *La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it.*
GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il *flow* della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
2. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
3. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

All'interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea Guida intende rispondere, formulati secondo l'acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l'intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

La Linea Guida AIOM Tumori del Rene ha lo scopo di formulare alcune raccomandazioni per quanto riguarda il trattamento della malattia in tutte le fasi della stessa (dalla evidenza di piccola massa renale alla malattia metastatica sottoposta a più linee di trattamento).

La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con diagnosi di neoplasia a cellule renali in assenza di rilevanti condizioni cliniche (es. età e/o comorbidità), per le quali si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

Indice

Figure 9
1. Epidemiologia e fattori patogenetici 14
1.1 I numeri 14
1.2 Fattori di rischio 14
2. Diagnosi e stadiazione 17
2.1 Diagnostica per immagini 17
2.2 Anatomia Patologica 18
3. Fattori prognostici e predittivi 22
4. Trattamento della malattia localizzata 30
4.1 Trattamento chirurgico della malattia localizzata 30
4.2 Trattamento medico della malattia localizzata 48
4.3 Follow-up dopo chirurgia radicale 52
5. Trattamento della malattia avanzata e metastatica 56
5.1 Malattia localmente avanzata 56
5.2 Trattamento chirurgico della malattia avanzata 56
5.3 Trattamento medico della malattia avanzata 59
5.4 Trattamento della malattia non a cellule chiare 88
6. Il ruolo della radioterapia nella malattia metastatica 91
7. Gestione del paziente fragile 94
7.1 Trattamento del paziente con insufficienza renale 94
7.2 Trattamento del paziente anziano 99
8. Gestione delle tossicità associate ai farmaci biologici ed immunoterapici 105
9. Cure palliative 114

Appendice 1: sintassi di ricerca e flow-chart PRISMA per i singoli quesiti clinici 122
Appendice 2: modalità ed esiti del processo di revisione 143
Appendice 3: LINEE GUIDA AIOM 2020: FINALITÀ E CARATTERISTICHE 145

Figure

Figura 1.1 Trattamento chirurgico della malattia localizzata

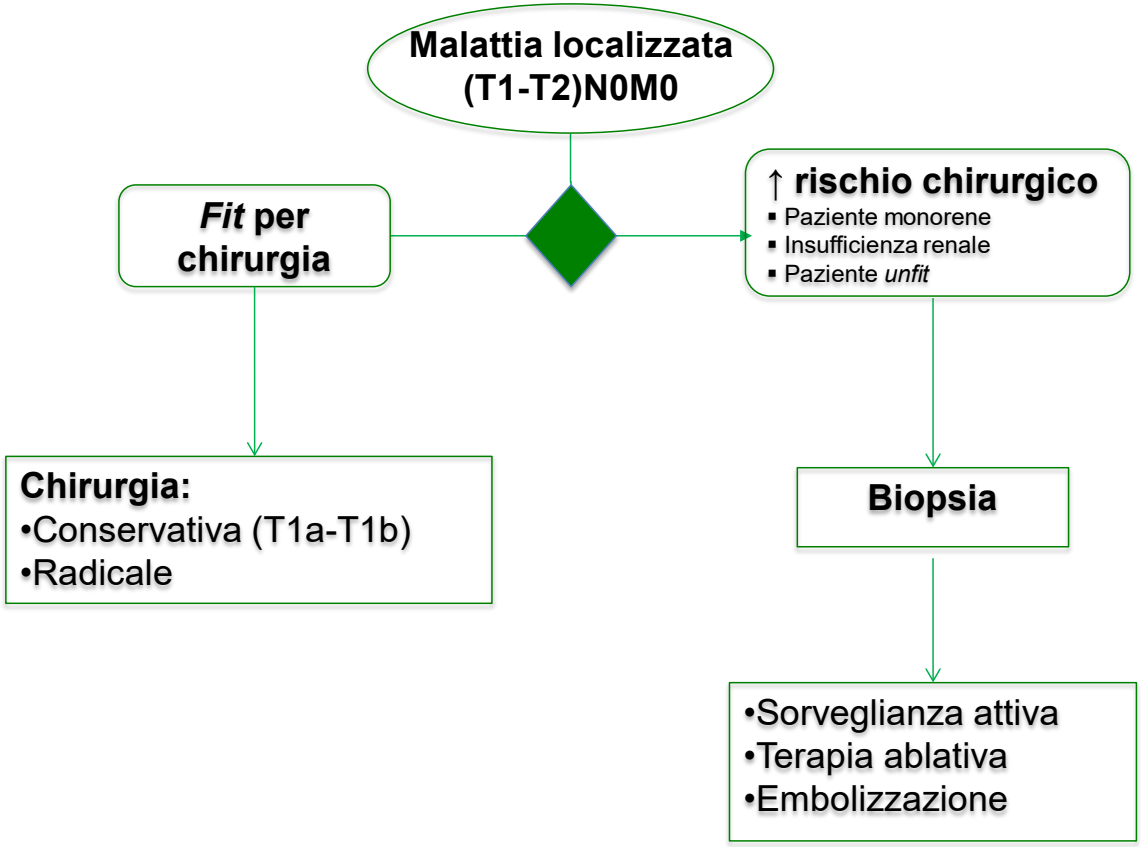


Figura 1.2 Trattamento chirurgico della malattia localizzata

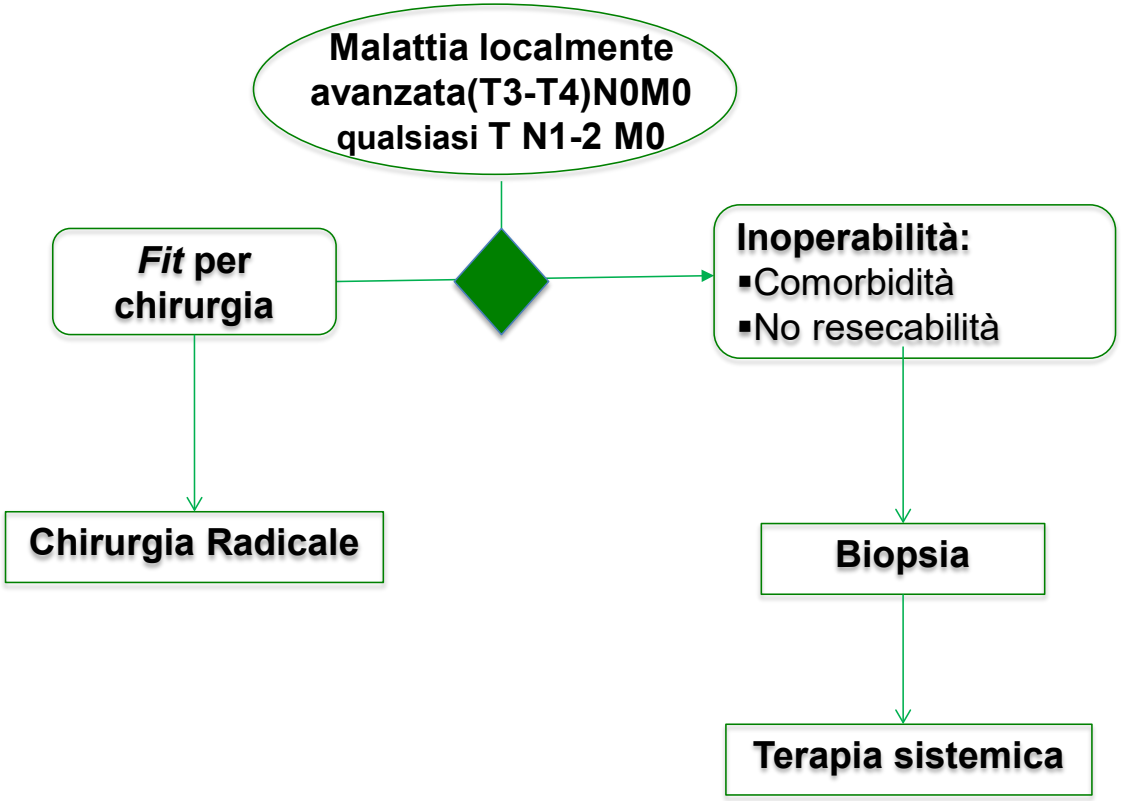


Figura 2. Trattamento chirurgico della malattia metastatica

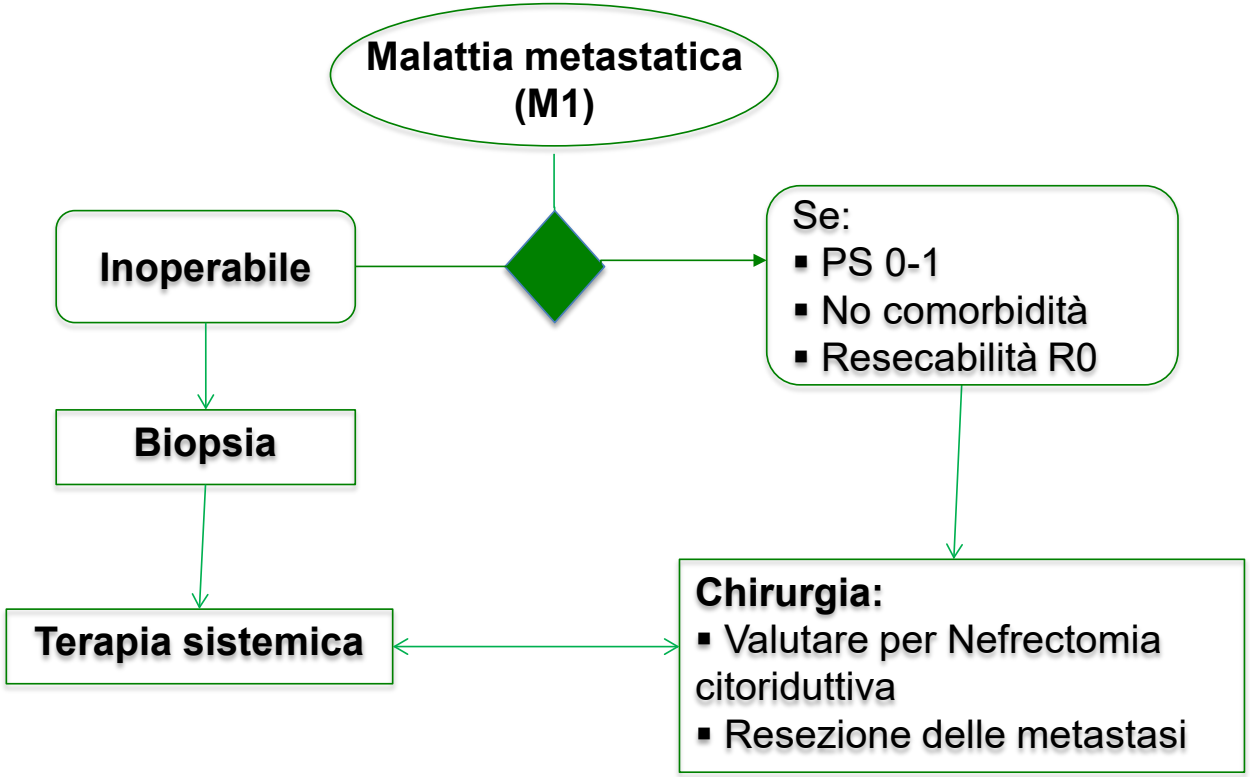
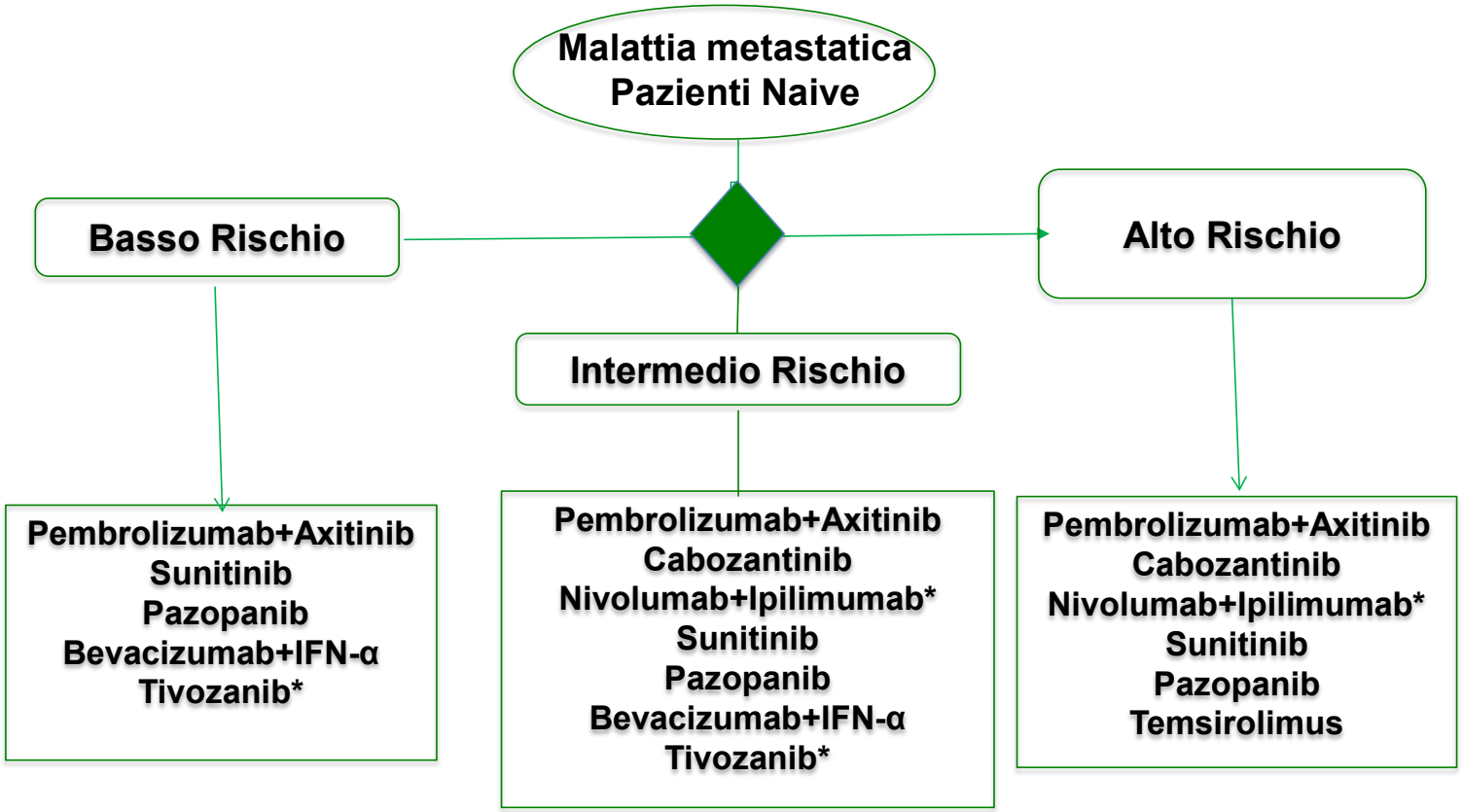
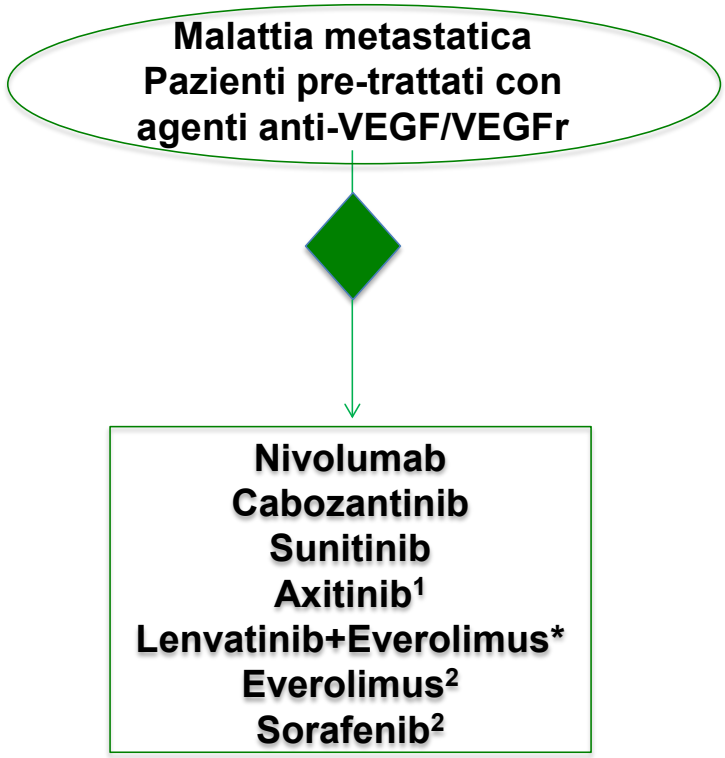


Figura 3.1 Trattamento medico mRCC istotipo a cellule chiare



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

Figura 3.2 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

1. Epidemiologia e fattori patogenetici

1.1 I numeri

In Italia il tumore del rene e delle vie urinarie si colloca al decimo posto in termini di frequenza, con circa 13.400 nuovi casi attesi nel 2018, 8.900 tra gli uomini (4.6% di tutti i tumori incidenti, esclusi gli epiteliomi cutanei) e 4.500 tra le donne (3%). 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 1900 nuovi casi [1]. L'incidenza aumenta con l'età, con un picco nell'ottava decade di 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 4% nella fascia 50-69 anni e il 3% 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, 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 sia del tumore del rene che di quello delle vie urinarie mostra in entrambi i sessi, dal 2003 al 2014, un andamento sostanzialmente stabile nel tempo [2].
Secondo i 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 a circa il 2% del totale dei decessi per tumore. Anche la mortalità presenta una sostanziale stabilità nel tempo [2] 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 dei tumori del rene e delle vie urinarie in Italia è pari al 71%. 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% [3]. 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%).
Rispetto ad altri paesi europei, la prognosi del tumore del rene in Italia è migliore in quanto si posiziona tra quelli a più elevata sopravvivenza [4]. È stimato che in Italia nel 2018 vi fossero 125.461 persone con una pregressa diagnosi di tumore del rene e delle vie urinarie (circa 82.000 tra gli uomini e 44.000 tra le donne). Questi valori pongono i tumori del rene all'ottavo posto per frequenza fra tutti i pazienti con anamnesi oncologica [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 parallelamente all'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 hanno un'anamnesi positiva per tumore del rene e delle vie urinarie 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% [5].

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 e per il quale si dispone di sufficienti evidenze nell'uomo [6], sia per i tumori del parenchima renale che per quelli della pelvi e delle vie urinarie [7]. I fumatori hanno un rischio del 50% più elevato di sviluppare un tumore del parenchima renale rispetto a coloro che non hanno mai fumato [8]. 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 [9].

Interrompere l'abitudine al fumo riduce il rischio, anche se dopo un periodo di cessazione relativamente lungo (>10 anni) [10].
L'obesità è un altro fattore di rischio noto in entrambi i sessi. È 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) [11]. Il sovrappeso spiega anche una quota importante dell'eccesso di rischio osservato nei pazienti diabetici [12]; tra questi il rischio di tumore del rene è più elevato in chi usa insulina, ma non è aumentato in chi usa la metformina [13, 14].
L'ipertensione arteriosa è associata a un aumento del rischio pari a circa il 60%, rispetto ai soggetti normotesi [15]. Il rischio aumenta con la gravità dell'ipertensione arteriosa; non c'è incremento di rischio nei casi sotto controllo farmacologico [16, 17, 18]. 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 [6]. Sono associati al tumore del rene, ma con limitata evidenza negli umani, il cadmio e i processi tipografici. È 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 [6]. Deboli evidenze legano i tumori del rene all'esposizione ad amianto [19].
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 [20] o della cervice [21].
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 [6]. 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 [22].
Una piccola quota di tumori si manifesta anche in alcune sindromi genetiche: in particolare nei pazienti con sindrome di Von Hippel Lindau nei quali il rischio di sviluppare un tumore a cellule chiare aumenta con l'età fino a raggiungere il 70% a 60 anni [23]. Forme ereditarie sono anche il carcinoma renale ereditario papillare [24], quello che può comparire nella leiomiomatosi ereditaria [25] e nella sindrome di Birt-Hogg-Dubé [26].
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 [27].

Bibliografia

1. AIOM-Airtum I numeri del cancro in Italia 2018. Intermedia Editore, Brescia 2018
2. Airtum I tumori in Italia trend 2003-2014, 2019
3. Artium working group. Rapporto 2017, Sopravvivenza. Epidemiol Prev. 2017, in stampa
4. Marcos-Gragera R, Mallone S, Kiemeney LA, Vilardell L, Malats N, Allory Y, Sant M; EUROCARE-5 Working Group. Urinary tract cancer survival in Europe 1999–2007: Results of the population-based study EUROCARE-5. Eur J Cancer. 2015 Oct;51(15):2217-2230. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.028. Epub 2015 Sep 26. PubMed PMID: 26421824
5. AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2017. Il pensiero scientifico editore, Roma, 2017.
6. IARC (International Agency for Research on Cancer) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/
7. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V; 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. Lancet Oncol. 2009 Nov;10(11):1033-4. PubMed PMID: 19891056

8. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P.Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. Int J Cancer. 2008 Jan 1;122(1):155-64. doi: 10.1002/ijc.23033. PubMed PMID: 17893872
9. McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, Ross RK, Schoenberg JB, Yu MC, Stemhagen A, Lynch CF, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. Cancer Res. 1992 Jan 15;52(2):254-7. PubMed PMID: 1728398
10. Hunt JD, van der Hel OD, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. Int J Cancer. 2005 Mar 10;114(1):101-8. doi: 10.1002/ijc.20618. PubMed PMID: 15523697
11. Renehan AG Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet. 2008 Feb 16;371(9612):569-78. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X. PubMed PMID: 18280327
12. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, Qi X Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013 Jul-Aug;27(4):357-64. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.01.004. Epub 2013 Feb 20. PubMed PMID: 23433629
13. Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, Hjellvik V, Bazelier MT, Schmidt MK, Andersen M, Auvinen A, Haukka J, Furu K, de Vries F, De Bruin ML. Use of Insulin and Insulin Analogs and Risk of Cancer- Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Curr Drug Saf. 2013 Nov;8(5):333-48. PubMed PMID: 24215311
14. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, Strippoli GF, Pellegrini F, Nicolucci A. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. PLoS One. 2013 Aug 2;8(8):e71583. doi: 10.1371/journal.pone.0071583. PubMed PMID: 23936520
15. Sanfilippo KM, McTigue KM, Fidler CJ, Neaton JD, Chang Y, Fried LF, Liu S, Kuller LH.Hypertension and obesity and the risk of kidney cancer in 2 large cohorts of US men and women. Hypertension. 2014 May;63(5):934-41. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02953. Epub 2014 Mar 17. PubMed PMID: 24637660
16. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Järvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. N Engl J Med. 2000 Nov 2;343(18):1305-11. doi: 10.1056/NEJM200011023431804. PubMed PMID: 11058675
17. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjonneland A, Overvad K, Becker N, Linseisen J, Trichopoulou A, Mountokalakis T, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Verschuren WM, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, González CA, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Allen N, Roddam A, Bingham S, Khaw KT, Rinaldi S, Ferrari P, Norat T, Riboli E. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Am J Epidemiol. 2008 Feb 15;167(4):438-46. Epub 2007 Nov 29. doi: 10.1093/aje/kwm321. PubMed PMID: 18048375
18. Fryzek JP, Poulsen AH, Johnsen SP, McLaughlin JK, Sørensen HT, Friis S. A cohort study of antihypertensive treatments and risk of ll cancer. Br J Cancer. 2005 Apr 11;92(7):1302-6. doi: 10.1038/sj.bjc.6602490. PubMed PMID: 15812478
19. 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. PubMed PMID: 2672801
20. Richiardi L, Scélo G, Boffetta P, Hemminki K, Pukkala E, Olsen JH, Weiderpass E, Tracey E, Brewster DH, McBride ML, Kliewer EV, Tonita JM, Pompe-Kirn V, Kee-Seng C, Jonasson JG, Martos C, Brennan P. Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: A pooled analysis between 13 cancer registries. IJC 2007;120:623-31. doi: 10.1002/ijc.22345. PubMed PMID: 17096341
21. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, Hall P, Holowaty E, Andersen A, Pukkala E, Andersson M, Kaijser M, Gospodarowicz M, Joensuu T, Cohen RJ, Boice JD Jr, Dores GM, Gilbert ES.Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. JNCI 2005;97:1354-65. doi: 10.1093/jnci/dji278.
22. Cho E, Curhan G, Hankinson SE, Kantoff P, Atkins MB, Stampfer M, Choueiri TK. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. Arch Intern Med. 2011 Sep 12;171(16):1487-93. doi: 10.1001/archinternmed.2011.356. PubMed PMID: 21911634
23. Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. . A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. J Kidney Cancer VHL. 2017 Aug 2;4(3):20-29.
24. Schmidt L, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, Scherer SW, Zhuang Z, Lubensky I, Dean M, Allikmets R, Chidambaram A, Bergerheim UR, Feltis JT, Casadevall C, Zamarron A, Bernues M, Richard S, Lips CJ, Walther MM, Tsui LC, Geil L, Orcutt ML, Stackhouse T, Lipan J, Slife L, Brauch H, Decker J, Niehans G, Hughson MD, Moch H, Storkel S, Lerman MI, Linehan WM, Zbar B.. Germline and somatic mutations in the

tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. Nat Genet 1997;16:68-73. doi: 10.1038/ng0597-68. PubMed PMID: 9140397

25. Chen YB, Brannon AR, Toubaji A, Dudas ME, Won HH, Al-Ahmadie HA, Fine SW, Gopalan A, Frizzell N, Voss MH, Russo P, Berger MF, Tickoo SK, Reuter VE. 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. doi: 10.1097/PAS.0000000000000163. PubMed PMID: 24441663
26. Johannesma PC, van Moorselaar RJ, Horenblas S, van der Kolk LE, Thunnissen E, van Waesberghe JH, Menko FH, Postmus PE. . Bilateral renal tumour as indicator for birt-hogg-dubé syndrome. Case Rep Med. 2014;2014:618675. doi: 10.1155/2014/618675. Epub 2014 Mar 20. PubMed PMID: 24772173
27. Karami S, Schwartz K, Purdue MP, Davis FG, Ruterbusch JJ, Munuo SS, Wacholder S, Graubard BI, Colt JS, Chow WH. . Family history of cancer and renal cell cancer risk in Caucasians and African Americans. Br J Cancer. 2010 May 25;102(11):1676-80. doi: 10.1038/sj.bjc.6605680. Epub 2010 May 4. PubMed: PMID: 20442711

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 validati. Tuttavia, vale la pena ricordare che, in caso di carcinoma renale avanzato, possono essere riscontrate delle alterazioni ematochimiche, di origine paraneoplastica, relativamente frequenti ma aspecifiche: quali 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 spessi setti o noduli interni o di una formazione nodulare solida, l'ecografia di base può 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 emorragico. Ovviamente, le lesioni ecograficamente sospette in senso oncologico devono essere anche caratterizzate mediante il ricorso alla tomografia computerizzata (TC) o alla risonanza magnetica nucleare (RMN) da eseguire con tecnica dedicata [4].
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) [5, 6].
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 cistiche complesse [7].
In alcuni casi può essere necessario ricorrere ad un imaging integrato (US, TC, RM) per la caratterizzazione di una lesione espansiva renale, particolarmente se di piccole dimensioni [8].
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 [9].
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 [10]. 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 solide 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 [11].

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 [12, 13, 14].
Negli ultimi due anni la classificazione dei tumori renali si è arricchita in seguito alla identificazione di forme emergenti, di nuove entità e ulteriore definizione delle forme già note [12, 15] tra cui sono riportate il carcinoma renale oncocitico insorto dopo neuroblastoma, il carcinoma follicolare "tiroide-like", il carcinoma assciato a traslocazione di *ALK,* il carcinoma renale con stroma leiomiomatoso (Tabella 1).
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. Si osserva una sopravvivenza causa specifica significativamente peggiore a 5 anni nel carcinoma renale a cellule chiare (43%-83%) rispetto al carcinoma renale papillare (61%-90%) e al cromofobo (80%-100%). 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 [16].
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 [13, 17, 18]. 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 [12, 13]. Probabilmente il limitato numero di casi degli istotipi meno frequenti ha limitato il valore del grading per la prognosi delle altre varianti tumorali, per le quali si rimanda di descrivere le caratteristiche morfologiche significative (es: carcinoma cromofobo a cellule fusate "sarcomatoide"). La trasformazione sarcomatoide del carcinoma renale è da considerarsi un segno prognostico sfavorevole. Si

tratta di proliferazione a cellule fusate ad alto grado di malignita' che ricordano un sarcoma, presente nell'1%-6,5% dei casi e documentata in tutti i sottotipi con una sopravvivenza mediana a 5 anni del 14,5% [19]. Associata a prognosi più sfavorevole è anche la necrosi tumorale che interessa il 10%-20% del volume tumorale complessivo ed è sempre da riportare nel referto [20].

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
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 [15].

Dal 2018 è in uso la ottava edizione del sistema di stadiazione TNM /AJCC (*Tabella 2*) [21].

Stadiazione TNM
T: Tumore primario

Stadiazione TNM	
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 [22]. 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 [22].
È raccomandato esaminare con un protocollo di campionamento standardizzato l'invasione del seno renale, in particolare valutando l'infiltrazione del grasso del seno renale, e gli spazi vascolari delimitati da endotelio all'interno del seno renale.

Bibliografia

1. Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging and presentation of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am. 2008 Nov;35(4):581-92; vi. doi: 10.1016/j.ucl.2008.07.005. PubMed PMID: 18992612
2. Klatte T, Patard JJ, de Martino M, Bensalah K, Verhoest G, de la Taille A, Abbou CC, Allhoff EP, Carrieri G, Riggs SB, Kabbinavar FF, Belldegrun AS, Pantuck AJ. J Urol. 2008 May;179(5):1719-26. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.018. Epub 2008 Mar 17. PubMed PMID: 18343437
3. de Oliveira Filgueira PH, Vasconcelos LF, da Silva GB, Daher Ede F. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2010 Mar;21(2):222-31. PubMed PMID: 20228504
4. Davenport MS, Chandarana H, Curci NE, Doshi A, Kaffenberger SD, Pedrosa I, Remer EM, Schieda N, Shinagare AB, Smith AD, Wang ZJ, Wells SA, Silverman SG. Society of Abdominal Radiology disease-focused panel on renal cell carcinoma: update on past, current, and future goals. Abdom Radiol. 2018 Sep;43(9):2213-2220. doi: 10.1007/s00261-018-1663-4. PubMed PMID: 29948056.
5. Pozzi-Mucelli R, Rimondini A, Morra A. Radiologic evaluation in planning surgery of renal tumors. Abdom Imaging. 2004; May-Jun;29(3):312-9. doi: 10.1007/s00261-003-0104-0. PubMed PMID: 15354339
6. Reznek RH. CT/MRI in staging renal cell carcinoma. Cancer Imaging. 2004 Feb 14;4 Spec No A:S25-32. doi: 10.1102/1470-7330.2004.0012. PubMed PMID: 18215972
7. Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, Hindman NM, Schieda N, Smith AD, Remer EM, Shinagare AB, Curci NE, Raman SS, Wells SA, Kaffenberger SD, Wang ZJ, Chandarana H, Davenport MS. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. Radiology 2019; 292:475–488. doi.org/10.1148/radiol.2019182646. PubMed PMID 31210616.
8. Diaz de Leon A, Davenport MS, Silverman SG3, Schieda N, Cadeddu JA, Pedrosa I. Role of Virtual Biopsy in the Management of Renal Masses. Am J Roentgenol. 2019 Apr; 212 (6): 1234-1243. doi: 10.2214/AJR.19.21172. PubMed PMID 30995092
9. Doehn C, Kausch I. Diagnosis of renal cancer. IN Schwab M (Ed.) Encyclopedia of renal cancer. Springer-Verlag (Berlin, Germany) 2009;100-4
10. Kang DE, White RLJ, Zuger JH, Sasser HC, Teigland CM. J Urol. 2004 May;171(5):1806-9. doi: 10.1097/01.ju.0000120241.50061.e4. PubMed PMID: 15076281
11. Volpe A, Terrone C, Scarpa RM. Arch Ital Urol Androl. 2009 Jun;81(2):107-12. PubMed PMID: 19760866
12. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, Hes O, Moch H, Montironi R, Tickoo SK, Zhou M, Argani P; 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. doi: 10.1097/PAS.0b013e318299f2d1. PubMed PMID: 24025519
13. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, Egevad L, Algaba F, Moch H, Grignon DJ, Montironi R, Srigley JR; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urologica Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. Am J Surg Pathol. 2013 Oct;37(10):1490-504. doi: 10.1097/PAS.0b013e318299f0fb. PubMed PMID: 24025520
14. Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, Amin MB, Billis A, Lopez-Beltran A, Samaratunga H, Tamboli P, Delahunt B, Egevad L, Montironi R, Srigley JR; 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. doi: 10.1097/PAS.0b013e31829a85d0. PubMed PMID: 24025521

15. 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.
16. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guillé F, Chopin DK, Mulders PF, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. Clin Oncol. 2005;23:2763-71. doi: 10.1200/JCO.2005.07.055. PubMed PMID: 15837991
17. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6:655-63. PubMed PMID: 7180965
18. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, Ficarra V, Cindolo L, de la Taille A, Tostain J, Zigeuner R, Mejean A, Patard JJ. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. Cancer. 2007;109:868-74. doi: 10.1002/cncr.22463. PubMed PMID: 17262800
19. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, Blute ML. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. Am J Surg Pathol. 2004 Apr;28(4):435-41. doi: 10.1097/00000478-200404000-00002. PubMed PMID: 15087662
20. Renshaw AA, Cheville JC. Quantitative tumour necrosis is an independent predictor of overall survival in clear cell renal cell carcinoma. Pathology. 2015 Jan;47(1):34-7. doi: 10.1097/PAT.0000000000000193.PMID: 25474516.
21. 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. doi: 10.1016/j.eururo.2017.12.018. Epub 2018 Jan 9. PubMed PMID: 29325693
22. Kim SP, Alt AL, Weight CJ, Costello BA, Cheville JC, Lohse C, Allmer C, Leibovich BC. 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. doi: 10.1016/j.juro.2011.02.059. Epub 2011 Apr 15. PubMed PMID: 21496854

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 attraverso il sistema di classificazione TNM. I sistemi di classificazione anatomici come il PADUA (*Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical classification system*) recentemente aggiornato con la versione semplificata SPARE (Simplified, PAdua REnal), 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, 4].
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 [5].

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 [6, 7].

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 [8].
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 [9].
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 [10].
I pazienti con carcinoma dei dotti collettori o tumore di Bellini hanno una prognosi peggiore ed un comportamento clinico oltre che una risposta alle terapie che li avvicina di più ai tumori di origine uroteliale più che ai tumori a cellule chiare [11].
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 [12].

Caratteristiche cliniche e parametri di laboratorio

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 che più recentemente, è stato sostituito dal tempo intercorso dalla nefrectomia alla comparsa di metastasi con cut off di un anno.
Anche alcuni parametri di laboratorio (anemia, elevata conta dei neutrofili, riscontro di trombocitosi, ipercalcemia, aumento della latticodeidrogenasi, PCR elevata, elevato rapporto neutrofili/linfociti e bassi livelli di sodio) 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 [13, 14]. Alcune sedi di metastasi sono state associate a prognosi peggiore come quella encefalica, epatica ed ossea mentre la presenza di metastasi pancreatiche e tiroidee è stata associata ad una prognosi migliore [15, 16]. Inoltre, l'estensione del carico di malattia è stata correlata con l'eta del paziente così come la presenza di metastasi encefaliche si associa maggiormente con la presenza di metastasi toraciche (16%) rispetto a localizzazioni addominali (2%) [17].
Recentemente è stata pubblicata una metanalisi degli studi clinici disponibili (19 studi retrospettivi, 1 studio prospettico, per un totale di 5531 pazienti) relativa allo studio del significato prognostico del rapporto tra neutrofili e linfociti (NLR) nel tumore del rene. Lo studio ha messo in evidenza che un NLR più elevato corrisponde ad *outcomes* peggiori in termini di OS e PFS; questa correlazione negativa è stata confermata sia nei pazienti metastatici e sia con malattia localizzata [18].

Caratteristiche molecolari

Numerosi sono i marcatori molecolari attualmente in fase di valutazione per accertarne un valore prognostico e/o predittivo della differente risposta 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 [19] e marcatori tissutali come Ki67, p53, P21, PTEN, polimorfismi nucleotidici (SNPs), marcatori correlati al pathway di VHL (von Hippel-Lindau) e mTOR (mammalian target of rapamycin) [20-38]. 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.
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 [39].
Recentemente, diversi studi genetici hanno dimostrato come il mRCC sia un "tumore correlato al cromosoma 3" perché gli eventi mutazionali più frequenti interessano il braccio corto di questo cromosoma che comprende tutti i quattro geni mutati più comunemente in questa neoplasia (VHL, PBRM1, BAP1 e SETD2) [40]. Uno studio basato sulla coorte inclusa nel The Cancer Genome Atlas (TCGA) ha riportato come la mutazione di BAP1 ma non di PBRM1 sia correlata ad una peggiore sopravvivenza nell'RCC [41]. Inoltre, la medesima analisi effettuata su di una coorte indipendente di pazienti ha riportato come l'espressione di BAP1 e PBRM1 possa essere utilizzata come fattore prognostico per il mRCC laddove i pazienti con perdita di entrambe le proteine hanno una prognosi peggiore rispetto ai pazienti con doppia o singola espressione [42].
Infine, l'inserimento dell'immunoterapia nel trattamento del mRCC sia come singolo agente che associato ad inibitori del CTLA4 o a TKI ha dato una spinta notevole alla ricerca di fattori prognostici e predittivi di risposta nei pazienti trattati con tali combinazioni come, ad esempio, l'espressione del PDL1 ed il *"tumor mutational burden"*. Riguardo all'espressione di PDL1 una metanalisi su 6 studi e 1623 casi di tumore del rene in vari stadi e non trattati con immunoterapia ha dimostrato un ruolo prognostico negativo con un incremento del rischio di morte del 81% (HR; 1.81, 95 % CI 1.31-2.49; $p < 0.001$), mentre le sottoanalisi degli studi prospettici dove è stata impiegata l'immunoterapia non hanno indagato tale ruolo nella popolazione con malattia avanzata [43, 44, 45].
Lo studio IMmotion150 che confrontava la combinazione di atezolizumab più bevacizumab rispetto al solo sunitinib nei pazienti affetti da mRCC ha riportato come specifici markers associati all'angiogenesi, alla risposta T effettrice/IFNgamma o l'espressione di geni correlati alla riposta mieloide possano essere predittivi di risposta all'immunoterapia o alla terapia anti VEGFR [45]. Similmente, uno studio randomizzato di fase III che testava la combinazione di avelumab più axitinib rispetto a sunitinib nei pazienti mRCC ha trovato in alcuni geni coinvolti nell'angiogenesi, nell'attivazione linfocitaria o del pathway dell'IFNgamma o delle cellule NK una signature capace di predire la risposta ma allo stesso tempo non ha confermato la signature genica trovata nello studio IMmotion 150 riportata sopra [46]. Ovviamente anche questi dati necessitano di conferma e le informazioni ottenute non sono attualmente 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 [47]. 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). Questi due sistemi sono stati utilizzati, prima quelli di Motzer e successivamente quelli di Heng, per stratificare i pazienti inseriti negli studi clinici al fine di definire precise indicazioni terapeutiche per ogni

gruppo di rischio.

I criteri del Memorial Sloan Kettering Center o criteri di Motzer per la malattia avanzata

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 pretrattamento 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 asportazione del tumore primitivo [48]. Utilizzando queste variabili, hanno stratificato i pazienti in tre gruppi (gruppo a prognosi favorevole, intermedia 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 (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	Soppreववivenza 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 prognostiche 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 trattati 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 prognostiche: prognosi favorevole (senza fattori di rischio; n= 133), in cui non è stata raggiunta la OS mediana e la OS a 2 anni è stata del 75%; prognosi intermedia (uno o

due fattori di rischio; n= 301), in cui la OS mediana è stata 27 mesi e la OS a 2 anni è stata del 53%; e prognosi sfavorevole (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% [49] (*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.

Successivamente, la classificazione IMDC è stata implementata dagli stessi autori nel 2014 con la dimostrazione di come la presenza di metastasi ossee ed epatiche siano un ulteriore fattore prognostico indipendente da considerare nella stratificazione dei pazienti [50]. La stessa classificazione è stata poi validata per la seconda e la terza linea di trattamento [51, 52] e si è dimostrata prognostica anche nei pazienti arruolati nei trial clinici più recenti che hanno testato l'immunoterapia.
Recentemente diversi lavori hanno tentato di affinare ulteriormente la definizione della categoria a rischio intermedio che rappresenta il 50% circa di tutti i pazienti con mRCC. Questi studi hanno dimostrato come pazienti con un solo fattore prognostico abbiano una prognosi significativamente superiore a coloro che hanno 2 fattori prognostici negativi [53]. Tuttavia, questa distinzione prognostica non si è tradotta in un impatto diverso sull'efficacia delle terapie a disposizione [54], rimanendo al momento più di valore accademico che non pratico. Mentre l'evidenza di una maggiore efficacia in termini di PFS e OS della combinazione di nivolumab più ipilimumab rispetto a sunitinib nella popolazione a rischio intermedio-alto nello studio CheckMate214 e la superiorità in termini di PFS per sunitinib nella popolazione a rischio favorevole, hanno reso la classificazione IMDC un utile strumento per selezionare i pazienti in base alle opzioni cliniche disponibili [55].

Bibliografia

1. Ficarra V, Porpiglia F, Crestani A, Minervini A, Antonelli A, Longo N, Novara G, Giannarini G, Fiori C, Simeone C, Carini M, Mirone V. The Simplified PADUA REnal (SPARE) nephrometry system: a novel classification of parenchymal renal tumours suitable for partial nephrectomy. BJU Int. 2019 Apr 9. doi: 10.1111/bju.14772. PMID: 30963680
2. Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, Artibani W. 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. doi: 10.1016/j.eururo.2009.07.040. Epub 2009 Aug 4. PubMed PMID: 19665284

3. 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. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.035. Epub 2009 Jul 17. PubMed PMID: 19616235
4. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney tumor location measurement using the C index method. J Urol. 2010 May;183(5):1708-13. doi: 10.1016/j.juro.2010.01.005. Epub 2010 Mar 17. PubMed PMID: 20299047
5. Manola J, Royston P, Elson P McCormack JB, Mazumdar M, Négrier S, Escudier B, Eisen T, Dutcher J, Atkins M, Heng DY, Choueiri TK, Motzer R, Bukowski R; International Kidney Cancer Working Group. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group. Clin Cancer Res. 2011 Aug 15;17(16):5443-50. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0553. Epub 2011 Aug 9. PubMed PMID: 21828239
6. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6:655-63. PubMed PMID: 7180965
7. Rioux-Leclercq N, Karakiewkcz PI, Trinh QD, Ficarra V, Cindolo L, de la Taille A, Tostain J, Zigeuner R, Mejean A, Patard JJ. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. Cancer. 2007;109:868-74. doi: 10.1002/cncr.22463. PubMed PMID: 17262800
8. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, Egevad L, Algaba F, Moch H, Grignon DJ, Montironi R, Srigley JR; 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. doi: 10.1097/PAS.0b013e318299f0fb. PubMed PMID: 24025520
9. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guillé F, Chopin DK, Mulders PF, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. Clin Oncol. 2005;23:2763-71. doi: 10.1200/JCO.2005.07.055. PubMed PMID: 15837991
10. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. 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. doi: 10.1053/hupa.2001.24984. PubMed PMID: 11431713
11. Renal cell carcinoma: molecular biology, immunology, and clinical management /edited by Ronald M. Bukowski and Andrew Novick. 2000 Humana Press Inc.
12. Klatte T, Streubel B, Wrba F, Remzi M, Krammer B, de Martino M, Waldert M, Marberger M, Susani M, Haitel A. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. Am J Clin Pathol. 2012 May;137(5):761-8. doi: 10.1309/AJCPQ6LLFMC4OXGC. PubMed PMID: 22523215
13. Park WH, Eisen T. Prognostic factors in renal cell cancer. BJU International. 2007; 99:1277-1281. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06828.x. PubMed PMID: 17441924
14. Hu K, Lou L, Ye J, Zhang S. Prognostic role of the neutrophil lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis. BMJ Open. 2015;5:e006404. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006404. PubMed PMID: 25854964
15. McKay RR, Kroeger N, Xie W, Lee JL, Knox JJ, Bjarnason GA, MacKenzie MJ, Wood L, Srinivas S, Vaishampayan UN, Rha SY, Pal SK, Donskov F, Tantravahi SK, Rini BI, Heng DY, Choueiri TK. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. Eur Urol. 2014 Mar;65(3):577-84. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.012. Epub 2013 Aug 15. PubMed PMID: 23962746
16. Kalra S, Atkinson BJ, Matrana MR, Matin SF, Wood CG, Karam JA, Tamboli P, Sircar K, Rao P, Corn PG, Tannir NM, Jonasch E. Prognosis of patients with metastatic renal cell carcinoma and pancreatic metastases. BJU Int. 2016 May;117(5):761-5. doi: 10.1111/bju.13185. Epub 2015 Jul 6. PubMed PMID: 26032863
17. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, Tian Z, Schmitges J, Graefen M, Perrotte P, Menon M, Montorsi F, Karakiewicz PI. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012 Apr;23(4):973-80. doi: 10.1093/annonc/mdr362. Epub 2011 Sep 2. PubMed PMID: 21890909
18. Nunno VD, Mollica V, Gatto L, Santoni M, Cosmai L, Porta C, Massari F. Prognostic impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Immunotherapy. 2019 May;11(7):631-643. doi: 10.2217/imt-2018-0175. PubMed PMID: 30943858
19. Sim SH, Messenger MP, Gregory WM, Wind TC, Vasudev NS, Cartledge J, Thompson D, Selby PJ, Banks RE. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma.

Br J Cancer. 2012 Sep 25;107(7):1131-7. doi: 10.1038/bjc.2012.360. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22918393

20. 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;27:3312–8. doi: 10.1200/JCO.2008.19.5511. Epub 2009 May 18. PubMed PMID: 19451442
21. Harmon CS, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim X Huang ST, Williams JA, Motzer RJ. Circulating protein biomarkers of sunitinib and interferon-a efficacy in treatment-naive patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol Journal of Clinical Oncology. 2011:29 (suppl; abstr 10525). doi: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.10525
22. De Primo SE, Bello CL, Smeraglia J, Baum CM, Spinella D, Rini BI, Michaelson MD, Motzer RJ. 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 Jul 2;5:32. doi: 10.1186/1479-5876-5-32. PubMed PMID: 17605814
23. Gruenwald V, Beutel G, Schuch-Jantsch S, Reuter C, Ivanyi P, Ganser A, Haubitz M. Circulating endothelial cells are an early predictorin renal cell carcinoma for tumor response to sunitinib. BMC Cancer. 2010 Dec 31;10:695. doi: 10.1186/1471-2407-10-695. PubMed PMID: 21194438
24. Kontovinis LF, Papazisis KT, Touplikioti P, Andreadis C, Mouratidou D, Kortsaris AH. Sunitinib treatment for patients with clear-cell metastatic renal cell carcinoma: clinical outcomes and plasma angiogenesis markers. BMC Cancer. 2009 Mar 12;9:82. doi: 10.1186/1471-2407-9-82. PubMed PMID: 19284623
25. Liu G, Tran HT, Lin Y, Martin A, Zurita AJ, Sternberg CN, Amado RG, Pandite LN, Heymach J, VEG105192 Team. 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). Journal of Clinical Oncology 29, no. 7_suppl (March 1 2011) 334-334. DOI: 10.1200/jco.2011.29.7_suppl.334 PubMed PMID: 27968608
26. 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 Sep 20;30(27):3402-7. doi: 10.1200/JCO.2011.40.9631. Epub 2012 Aug 13. PubMed PMID: 22891270
27. Choueiri TK, Vaziri SA, Jaeger E, Elson P, Wood L, Bhalla IP, Small EJ, Weinberg V, Sein N, Simko J, Golshayan AR, Sercia L, Zhou M, Waldman FM, Rini BI, Bukowski RM, Ganapathi R. Von Hippel–Lindau gene status and response to vascular endothelial growth factor targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma. J Urol. 2008 Sep;180(3):860-5; discussion 865-6. doi: 10.1016/j.juro.2008.05.015. Epub 2008 Jul 17. PubMed PMID: 18635227
28. Gordan JD, Lal P, Dondeti VR, Letrero R, Parekh KN, Oquendo CE, Greenberg RA, Flaherty KT, Rathmell WK, Keith B, Simon MC, Nathanson KL. HIF-a effects on c-Myc distinguish two subtypes of sporadic VHL-deficient clear cell renal carcinoma. Cancer Cell. 2008 Dec 9;14(6):435-46. doi: 10.1016/j.ccr.2008.10.016. PubMed PMID: 19061835
29. 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 (suppl9; abstr 832P).
30. Cho D, Signoretti S, Dabora S, Regan M, Seeley A, Mariotti M, Youmans A, Polivy A, Mandato L, McDermott D, Stanbridge E, Atkins M. Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2007 Sep;5(6):379-85. doi: 10.3816/CGC.2007.n.020. PubMed PMID: 17956710
31. Jonasch E, Corn P, Pagliaro LC, Warneke CL, Johnson MM, Tamboli P, Ng C, Aparicio A, Ashe RG, Wright JJ, Tannir NM. 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. Cancer. 2010 Jan 1;116(1):57-65. doi: 10.1002/cncr.24685. PubMed PMID: 19862815
32. van der Veldt AA, Eechoute K, Gelderblom H, Gietema J, Guchelaar HJ, van Erp NP, van den Eertwegh AJ, Haanen JB, Mathijssen RH, Wessels JA. 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. Clin Cancer Res. 2011 Feb 1;17(3):620-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1828. Epub 2010 Nov 19. PubMed PMID: 21097692
33. 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).

34. Xu CF, Bing NX, Ball HA, Rajagopalan D, Sternberg CN, Hutson TE, de Souza P, Xue ZG, McCann L, King KS, Ragone LJ, Whittaker JC, Spraggs CF, Cardon LR, Mooser VE, Pandite LN. 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. J Clin Oncol. 2011 Jun 20;29(18):2557-64. doi: 10.1200/JCO.2010.32.9110. Epub 2011 May 16. PubMed PMID: 21576632

35. Garcia-Donas J, Esteban E, Leandro-García LJ, Castellano DE, González del Alba A, Climent MA, Arranz JA, Gallardo E, Puente J, Bellmunt J, Mellado B, Martínez E, Moreno F, Font A, Robledo M, Rodríguez-Antona C. Single nucleotide polymorphism associations with response and toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a multicentre, observational, prospective study. Lancet Oncol. 2011 Nov;12(12):1143-50. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70266-2. Epub 2011 Oct 17. PubMed PMID: 22015057

36. van Erp NP, Eechoute K, van der Veldt AA, Haanen JB, Reyners AK, Mathijssen RH, Boven E, van der Straaten T, Baak-Pablo RF, Wessels JA, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Pharmacogenetic pathway analysis for determination of sunitinib-induced toxicity. J Clin Oncol. 2009 Sep 10;27(26):4406-12. doi: 10.1200/JCO.2008.21.7679. Epub 2009 Aug 10. PubMed PMID: 19667267

37. van Erp NP, Mathijssen RH, van der Veldt AA, Haanen JB, Reyners AK, Eechoute K, Boven E, Wessels JA, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Myelosuppression by sunitinib is flt-3 genotypedependent. Br J Cancer 2010;103:757–8. Br J Cancer. 2010 Aug 24;103(5):757-8. doi: 10.1038/sj.bjc.6605813. Epub 2010 Aug 3. PubMed PMID: 20683446

38. Kim JJ, Vaziri SA, Rini BI, Elson P, Garcia JA, Wirka R, Dreicer R, Ganapathi MK, Ganapathi R. 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 Apr 1;118(7):1946-54. doi: 10.1002/cncr.26491. Epub 2011 Aug 31. PubMed PMID: 21882181

39. Kohn L, Svenson U, Ljungberg B, Roos G. Specific genomic aberrations predict survival, but low mutation rate in cancer hot spots, in clear cell renal cell carcinoma. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2015 May; 23(5): 334–342. doi: 10.1097/PAI.0000000000000087. PubMed PMID: 24992170

40. Ricketts CJ, De Cubas AA, Fan H, Smith CC, Lang M, Reznik E, Bowlby R, Gibb EA, Akbani R, Beroukhim R, Bottaro DP, Choueiri TK, Gibbs RA, Godwin AK, Haake S, Hakimi AA, Henske EP, Hsieh JJ, Ho TH, Kanchi RS, Krishnan B, Kwiatkowski DJ, Lui W, Merino MJ, Mills GB, Myers J, Nickerson ML, Reuter VE, Schmidt LS, Shelley CS, Shen H, Shuch B, Signoretti S, Srinivasan R, Tamboli P, Thomas G, Vincent BG, Vocke CD, Wheeler DA, Yang L, Kim WY, Robertson AG; Cancer Genome Atlas Research Network, Spellman PT, Rathmell WK, Linehan WM. The Cancer Genome Atlas Comprehensive Molecular Characterization of Renal Cell Carcinoma. Cell Rep. 2018 Apr 3;23(1):313-326.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.075. PubMed PMID: 29617669

41. Kapur P, Peña-Llopis S, Christie A, Zhrebker L, Pavía-Jiménez A, Rathmell WK, Xie XJ, Brugarolas J. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cellrenal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. Lancet Oncol. 2013 Feb;14(2):159-167. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70584-3. Epub 2013 Jan 16.PubMed PMID: 23333114

42. Gulati S, Martinez P, Joshi T, Birkbak NJ, Santos CR, Rowan AJ, Pickering L, Gore M, Larkin J, Szallasi Z, Bates PA, Swanton C, Gerlinger M. Systematic evaluation of the prognostic impact and intratumour heterogeneity of clear cell renal cell carcinoma biomarkers. Eur Urol. 2014 Nov;66(5):936-48. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.053. Epub 2014 Jul 19. PubMed PMID: 25047176

43. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Apr 5;378(14):1277-1290. doi: 10.1056/NEJMoa1712126. Epub 2018 Mar 21. PubMed PMID: 29562145

44. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q, Perini RF, Chen M, Atkins MB, Powles T; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714. Epub 2019 Feb 16. PubMed PMID: 30779529

45. McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB, Motzer RJ, Rini BI, Escudier B, Fong L, Joseph RW, Pal SK, Reeves JA, Sznol M, Hainsworth J, Rathmell WK, Stadler WM, Hutson T, Gore ME, Ravaud A, Bracarda S, Suárez C, Danielli R, Gruenwald V, Choueiri TK, Nickles D, Jhunjhunwala S, Piault-Louis E, Thobhani A, Qiu J, Chen DS, Hegde PS, Schiff C, Fine GD, Powles T. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cellcarcinoma. Nat Med. 2018 Jun;24(6):749-757. doi: 10.1038/s41591-018-0053-3. Epub 2018 Jun 4. PubMed PMID: 29867230

46. Choueiri TK, Albiges L, Haanen JBAG, Larkin J, Uemura M, Pal SK, Gravis G, Campbell MT, Penkov K, Lee JL, Ching KA, Mu XJ, Wang X, Zhang W, Wang J, Chudnovsky A, di Pietro A, Robbins B, Motzer RJ. Biomarker analyses from JAVELIN Renal 101: Avelumab + axitinib (A+Ax) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol 2019;37 (15_suppl): 101-101.
47. Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic features for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. Cancer Res. 1988 Dec 15;48(24 Pt 1):7310-3. PubMed PMID: 3056613
48. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Russo P, Berg WJ, Metz EM. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2000 May;18(9):1928-35. doi: 10.1200/JCO.2000.18.9.1928. PubMed PMID: 10784634
49. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, Eigl BJ, Ruether JD, Cheng T, North S, Venner P, Knox JJ, Chi KN, Kollmannsberger C, McDermott DF, Oh WK, Atkins MB, Bukowski RM, Rini BI, Choueiri TK. 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 Dec 1;27(34):5794-9. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809. Epub 2009 Oct 13. PubMed PMID: 19826129
50. McKay RR, Kroeger N, Xie W, Lee JL, Knox JJ, Bjarnason GA, MacKenzie MJ, Wood L, Srinivas S, Vaishampayan UN, Rha SY, Pal SK, Donskov F, Tantravahi SK, Rini BI, Heng DY, Choueiri TK. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. Eur Urol. 2014 Mar;65(3):577-84. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.012. Epub 2013 Aug 15. PubMed PMID: 23962746
51. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ, Bjarnason GA, Srinivas S, Pal SK, Yuasa T, Smoragiewicz M, Donskov F, Kanesvaran R, Wood L, Ernst DS, Agarwal N, Vaishampayan UN, Rha SY, Choueiri TK, Heng DY. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol. 2015 Mar;16(3):293-300. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71222-7. Epub 2015 Feb 12. PubMed PMID: 25681967
52. Iacovelli R, Farcomeni A, Sternberg CN, Cartenì G, Milella M, Santoni M, Cerbone L, Di Lorenzo G, Verzoni E, Ortega C, Sabbatini R, Ricotta R, Messina C, Lorusso V, Atzori F, De Vincenzo F, Sacco C, Boccardo F, Valduga F, Massari F, Baldazzi V, Cinieri S, Mosca A, Maria Ruggeri E, Berruti A, Procopio G. Prognostic factors in patients receiving third line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. J Urol. 2015 Jun;193(6):1905-10. doi: 10.1016/j.juro.2014.11.092. Epub 2014 Nov 26.PMID: 25433306
53. Iacovelli R, De Giorgi U, Galli L, Zucali P, Nolè F, Sabbatini R, Fraccon AP, Basso U, Mosca A, Atzori F, Santini D, Facchini G, Fornarini G, Pasini F, Masini C, Massari F, Buti S, Sava T, Sacco C, Ricotta R, Sperduti I, Tortora G, Porta C. Is It Possible to Improve Prognostic Classification in Patients Affected by Metastatic Renal Cell Carcinoma With an Intermediate or Poor Prognosis? Clin Genitourin Cancer. 2018 Oct;16(5):355-359.e1. doi: 10.1016/j.clgc.2018.04.007. Epub 2018 May 7. PubMed PMID: 29803346
54. Rini BI, Hutson TE, Figlin RA, Lechuga MJ, Valota O, Serfass L, Rosbrook B, Motzer RJ. Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical Outcome According to International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Risk Group. Clin Genitourin Cancer. 2018 Aug;16(4):298-304. doi: 10.1016/j.clgc.2018.04.005. Epub 2018 May 4. PubMed PMID: 29853320
55. Escudier B, Motzer RJ, Tannir NM, Porta C, Tomita Y, Maurer MA, McHenry MB, Rini BI. Efficacy of Nivolumab plus Ipilimumab According to Number of IMDC Risk Factors in CheckMate 214. Eur Urol. 2020 Apr;77(4):449-453. doi: 10.1016/j.eururo.2019.10.025. Epub 2019 Nov 13. PubMed PMID: 31732098

4. Trattamento della malattia localizzata

4.1 Trattamento chirurgico della malattia localizzata

La chirurgia rappresenta il trattamento standard del tumore renale localizzato. 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 e della fascia perirenale contenente il grasso omonimo.

Le tecniche di *nephron-sparing surgery (NSS)* prevedono l'asportazione della lesione tumorale con più o meno tessuto sano circostante (*enucleazione semplice*, *enucleo-resezione*, *resezione* e *nefrectomia parziale*), risparmiando l'organo coinvolto. Queste tecniche sono nate nel recente passato come indicazione in condizioni di necessità assoluta (monorene chirurgico o funzionale, RCC bilaterale, condizioni sindromiche)

risparmiando una funzionalità renale sufficiente ad evitare il trattamento dialitico. Le tecniche di chirurgia *nephron-sparing* sono state progressivamente adottate anche in assenza di patologia coinvolgente l'altro rene).

Quesito clinico N. 1:

Nei pazienti con neoplasia renale T2-T3a [P] la nefrectomia radicale laparoscopica [I] è raccomandabile in alternativa alla chirurgia *open* [C] in termini di sopravvivenza, morbidità post-operatoria e qualità di vita?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 10 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

Nello studio di Hemal et al. (2007) [1] sono stati prospetticamente arruolati 112 pazienti con stadio clinico T2N0M0 candidabili a nefrectomia radicale. Quarantuno sono stati sottoposti a chirurgia laparoscopica (LRN) e 71 a chirurgia *open* (ORN) sulla base della preferenza e dell'esperienza dell'operatore. I pazienti assegnati a LRN hanno evidenziato (rispetto ai pazienti assegnati a ORN) meno perdite ematiche (245.5 *Vs* 537.3 ml) e minore durata del ricovero (3.6 *Vs* 6.6 giorni) a fronte di un aumentato tempo operatorio (180.8 *Vs* 165.3 minuti). Il follow-up dei due gruppi non è dissimile (51.4 *Vs* 57.2 mesi), così come la sopravvivenza a 5 anni (87.8% *Vs* 87.7%).

Il lavoro pubblicato da Gratzke et al. (2009) [2], con disegno prospettico comparativo non randomizzato su 117 pazienti, volto a descrivere le differenze tra l'approccio chirurgico laparoscopico (RRN) *Vs open* (ORN) nella nefrectomia radicale per malattia cT1-cT2 non ha evidenziato differenze clinicamente significative in termini di qualità della vita e complicanze postoperatorie. I pazienti assegnati a LRN hanno evidenziato (rispetto ai pazienti assegnati a ORN) meno perdite ematiche (231 *Vs* 424 ml) e minore durata del ricovero (7.2 *Vs* 9.1 giorni) a fronte di un aumentato tempo operatorio (146 *Vs* 113 minuti).

Nello studio di Bensalah et al. (2009) [3] sono stati retrospettivamente inseriti 179 pazienti con stadio clinico T3N0M0 candidabili a nefrectomia radicale. Le caratteristiche prognostiche di 44 pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica (LRN) hanno condotto alla identificazione (*matching*) di 135 pazienti sottoposti a chirurgia *open* (ORN). Nonostante la diversa durata del follow-up dei due gruppi (28 mesi per LRN *Vs* 55 mesi per ORN), la sopravvivenza a 5 anni è paragonabile (81% *Vs* 78%).

Lo studio retrospettivo pubblicato da Jeon et al. nel 2011 [4], volto a descrivere le differenze tra l'approccio chirurgico laparoscopico (LRN) *Vs open* (ORN) nella nefrectomia radicale per malattia con diametro >7 cm è stato condotto su 88 pazienti sottoposti a LRN e 167 pazienti sottoposti a ORN. I pazienti assegnati a LRN hanno evidenziato (rispetto ai pazienti assegnati a ORN) meno perdite ematiche (439.8 *Vs* 604.4 ml) a fronte di un aumentato tempo operatorio (241.5 *Vs* 202.7 minuti); le complicanze postoperatorie non sono risultate sensibilmente diverse (17.0% Vs 12.6%). La sopravvivenza cancro-specifica a 2 anni è di 90.1% nei pazienti LRN *Vs* 93.7% nei pazienti ORN.

Nello studio di Laird et al. (2015) [5] sono stati retrospettivamente identificati 252 pazienti con stadio clinico T3 candidabili a nefrectomia radicale. Sulla base delle caratteristiche prognostiche sono stati identificati (*matching*) 25 coppie di pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica (LRN) o a chirurgia *open* (ORN). I pazienti assegnati a LRN hanno evidenziato (rispetto ai pazienti assegnati a ORN) meno perdite ematiche (100 *Vs* 650 ml) e minore durata del ricovero (4 *Vs* 9 giorni) a fronte di tempo operatorio sovrapponibile (135 *Vs* 158 minuti). L'incidenza di complicanze post-operatorie (40%) è sovrapponibile. La durata del follow-up è paragonabile (54.6 mesi per LRN *Vs* 57.6 mesi per ORN) e così pure la sopravvivenza cancro-specifica a 5 anni (91.3% *Vs* 88.7%).

Il lavoro pubblicato da Bragayrac et al. nel 2016 [6] descrive retrospettivamente una casistica mono-istituzionale di 172 pazienti in stadio T3-T4, 67 dei quali sottoposti a chirurgia mininvasiva (MIS) e 105 a

chirurgia *open* (ORN). I pazienti del Gruppo MIS hanno evidenziato minori perdite ematiche (277 *Vs* 1429 ml), minore necessità di trasfusioni (4.7% *Vs* 45.5%) e minore durata del ricovero (3.5 *Vs* 5.7 giorni); l'incidenza di complicanze post-operatorie è stata di 37.1% per la MIS *Vs* 23.9% per la ORN. A un follow-up mediano di 32.8 mesi, la sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 48% nei pazienti sottoposti a MIS *Vs* 42% nei pazienti sottoposti a ORN.

Nello studio pubblicato nel 2016 da Zhu et al. [7], 84 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale laparoscopica retroperitoneale (RPNx) per malattia in stadio cT2-cT3a sono stati messi retrospettivamente a confronto con 68 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale *open* (ORN) per neoplasie di caratteristiche sovrapponibili. I pazienti sottoposti a RPNx hanno evidenziato una minore durata del ricovero (2.8 *Vs* 4.75 giorni), minori perdite ematiche (215 *Vs* 426 ml), con tempo operatorio sostanzialmente sovrapponibile (2.8 *Vs* 2.17 ore). L'incidenza di complicanze intra- e post-operatorie è stata di 6% *Vs* 7.2% e di 13% *Vs* 16.1, rispettivamente. La sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 86% nei pazienti sottoposti a RPNx *Vs* 82% nei pazienti sottoposti a ORN.

Lo studio pubblicato nel 2017 da Patel et al. [8] ha messo a confronto mediante applicazione del *propensity score matching* le modalità di intervento (LRN *Vs* ORN) in una serie di pazienti con neoplasia pT3a estratta dal *Canadian Kidney Cancer Information System*; l'obiettivo dello studio era di evidenziare eventuali differenze in termini di sopravvivenza libera da ripresa di malattia (RFS). A un follow-up mediano di 21 mesi, la RFS a 3 anni è stata di 61% nei 200 pazienti sottoposti a LRN *Vs* 46% nei 198 pazienti sottoposti a ORN.

Nello studio pubblicato nel 2018 da Lee et al. [9], 257 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale laparoscopica (LRN) per neoplasia in stadio clinico T2 sono stati retrospettivamente messi a confronto con 578 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale *open* (ORN). Le complicanze post-operatorie sono state sovrapponibili nei due gruppi: 12.1% per LRN *Vs* 11.4% per ORN. A un follow-up mediano di 17.0 mesi è stata osservata una riduzione non ben quantificabile (dato l'ampio intervallo di confidenza dell'effetto) del rischio di decesso cancro-specifico, a favore del gruppo LRN (HR 0.794; LC95% 0.510–1.234).

Nello studio di Khan et al. (2019) [10] sono stati prospetticamente arruolati 60 pazienti con neoplasia di diametro >7 cm candidabili a nefrectomia radicale. Trenta sono stati sottoposti a chirurgia laparoscopica (LRN) e 30 a chirurgia *open* (ORN) in base alla preferenza del paziente. I pazienti assegnati a LRN hanno evidenziato (rispetto ai pazienti assegnati a ORN) un calo inferiore nel valore di emoglobina (1.39 *Vs* 4.07 g/dl) e minore durata del ricovero (4.2 *Vs* 6.1 giorni) a fronte di un aumentato tempo operatorio (187.5 *Vs* 163.6 minuti). A un follow-up di 17.0 mesi non vi sono evidenti differenze in termini di sopravvivenza libera da ripresa di malattia (RFS) a 2 anni (82% *Vs* 84%).

Limiti delle evidenze

Gli studi considerati sono viziati da *selection, detection* e *performance bias* in conseguenza del disegno in aperto, non randomizzato. Le procedure di *matching* adottate in alcuni degli studi [3, 5, 8] non sono tali da ridurre drasticamente il rischio di *selection bias*, tuttavia possono contribuire positivamente all'interpretazione degli effetti osservati. Nonostante i limiti di confidenza degli effetti non siano quasi mai riportati, è tuttavia plausibile concludere per una diffusa imprecisione delle stime. Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Molto Bassa.

Bilancio tra benefici e danni

In neoplasie renali di diametro >7 cm (T2-T3a), le tecniche mininvasive (chirurgia laparoscopica / *robot-assisted*) si sono rivelate costantemente associate a una minore morbidità immediata e minore tempo di recupero rispetto alla chirurgia *open*. Le complicanze post-operatorie si sono rivelate nel complesso sovrapponibili, così come gli outcome oncologici a breve-medio termine. I benefici osservati possono essere quindi complessivamente ritenuti prevalenti rispetto ai danni (tra questi la maggiore durata del tempo operatorio).

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti con neoplasia renale T2-T3a [P] la nefrectomia radicale laparoscopica [I] può essere presa in considerazione in alternativa alla chirurgia open [C].	**Positiva debole**
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°1

1. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. J Urol. 2007 Mar;177(3):862-6. doi: 10.1016/j.juro.2006.10.053. PubMed PMID: 17296361
2. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, 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 Aug;104(4):470-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08439.x. Epub 2009 Feb 23.
3. Bensalah K, Salomon L, Lang H et al (2009) Survival of patients with nonmetastatic pT3 renal tumours: a matched comparison of laparoscopic vs open radical nephrectomy. BJU Int 104(11):1714–1717
4. Jeon SH, Kwon TG, Rha KH, Sung GT, Lee W, Lim JS, et al. Comparison of laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: A retrospective analysis of multi-center results. BJU Int. 2011;107:817–21
5. Laird A., Choy K.C., Delaney H., et al. Matched pair analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for the treatment of T3 renal cell carcinoma. World journal of urology 2015 33:1 (25-32)
6. Bragayrac L.A.N., Abbotoy D., Attwood K., et al. Outcomes of Minimal Invasive vs Open Radical Nephrectomy for the Treatment of Locally Advanced Renal-Cell Carcinoma. Journal of Endourology 2016 30:8 (871-876)
7. Zhu X., Yang X., Hu X., Zhang X. Retroperitoneoscopic versus open surgical radical nephrectomy for 152 Chinese patients with large renal cell carcinoma in clinical stage cT2 or cT3a: A long-term retrospective comparison. Journal of Cancer Research and Therapeutics 2016 12:2 (805-810)
8. Patel P., Nayak J.G., Liu Z., et al. A Multicentered, Propensity Matched Analysis Comparing Laparoscopic and Open Surgery for pT3a Renal Cell Carcinoma. Journal of Endourology 2017 31:7 (645-650)
9. Lee H., Lee C.U., Yoo J.H., et al. Comparisons of oncological outcomes and perioperative complications between laparoscopic and open radical nephrectomies in patients with clinical T2 renal cell carcinoma (7 cm). PLoS ONE 2018 13:1 Article Number e0191786
10. Khan MMA, Patel RA, Jain N, Balakrishnan A, Venkataraman M.J Prospective analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for renal tumours more than 7 cm. Minim Access Surg. 2019 Jan-Mar;15(1):14-18. doi: 10.4103/jmas.JMAS_158_17

Quesito clinico N. 2:

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

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 11 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

La revisione sistematica della Cochrane Collaboration pubblicata da Kunath F. et al. (2017) [1] ha individuato come evidenze di elevata qualità pubblicate prima del febbraio 2017 un solo studio di confronto tra nefrectomia parziale *Vs* radicale per malattia localizzata; lo studio randomizzato controllato pubblicato da Van Poppel et al. nel 2011 (EORTC 30904) suggeriva un effetto marginalmente negativo per l'approccio

nephron-sparing (OS a 10 anni: 78.0% *Vs* 79.6%; HR 1.34) [2]; tale studio è tuttavia da ritenersi poco affidabile in quanto viziato da *indirectness*, imprecisione delle stime (conclusione prematura dell'arruolamento), rilevante numero di pazienti persi al follow-up e alta incidenza di *crossover* (20%) rispetto al trattamento [1].

La revisione sistematica con metanalisi pubblicata da Kim et al. nel 2012 [3] ha individuato 21 studi comparativi non randomizzati, per un totale di 9281 pazienti sottoposti a nefrectomia parziale (PN) e 31729 pazienti sottoposti a nefrectomia radicale (RN) per neoplasia renale localizzata. La PN ha evidenziato riduzioni relative del rischio di mortalità per ogni causa del 19% (HR 0.81; LC95% 0.76-0.87; I^2 49%) e di mortalità cancro-specifica del 29% (HR 0.71; LC95% 0.59-0.85; I^2 63%); è segnalata inoltre una riduzione relativa del rischio di insufficienza renale cronica del 61% (HR 0.39; LC95% 0.33-0.47; I^2 87%) in 9 degli studi considerati.

Riguardo a quest'ultimo punto, il lavoro pubblicato da Satasivam et al. (2015) [4] ha analizzato retrospettivamente una coorte di 488 pazienti sottoposti a nefrectomia parziale o radicale per RCC in centri terziari, individuando nella nefrectomia radicale il determinante maggiore per l'incidenza di insufficienza renale cronica, in particolare in presenza di una funzione renale di partenza ridotta (valutazione eGFR) da cause non chirurgiche preesistenti.

Con riferimento alla malattia cT1a, Gershman et al. hanno pubblicato nel 2018 una casistica retrospettiva della Majo Clinic (80% dei pazienti con malattia <4 cm) dalla quale sono state individuate 363 "coppie" di pazienti con caratteristiche prognostiche sovrapponibili (*matching*). L'analisi ha confermato per la nefrectomia radicale un aumentato rischio di mortalità per ogni causa (HR 1.14; LC95% 0.91-1.44), mortalità cancro-specifica (HR 1.40; LC95% 0.72-2.72) e deterioramento della funzione renale (HR [eGFR<45 ml/min/1.73 m^2] 2.70; LC95% 2.09-3.49) [5].

Il beneficio della PN in termini di sopravvivenza globale (HR 0.464; LC95% 0.359-0.601) sembra interessare anche i pazienti più giovani (meno di 45 anni alla diagnosi) con malattia <4 cm, anche nel caso di assenza di comorbidità, come evidenziato dallo studio retrospettivo pubblicato da Wang et al. nel 2017 su 9849 pazienti [6].

I pazienti anziani (più di 75 anni alla diagnosi) con malattia <4 cm non sono esclusi dal beneficio della PN, in termini sia di mortalità per ogni causa (HR 0.67; LC95% 0.54-0.88) sia di mortalità cancro-specifica (HR 0.64; LC95% 0.44-0.92), come evidenziato dallo studio retrospettivo (analizzato dopo *propensity score matching*) pubblicato da Marchioni et al. nel 2019 su una casistica di 4541 pazienti. L'incidenza di mortalità a 30 giorni nella casistica considerata è dello 0.8% e può essere considerata come sovrapponibile per le due modalità di intervento (15/1373 per la PN *Vs* 8/1376 per la RN) [7].

Riguardo alla malattia di diametro compreso tra 4 e 7 cm (cT1b), sono disponibili due recenti revisioni sistematiche con metanalisi e uno studio mono-istituzionale.

Il lavoro pubblicato da Jiang et al. comprende 16 studi retrospettivi di confronto di PN *Vs* RN, per un totale di 33117 pazienti [8]. Le stime a 5 anni di sopravvivenza globale (RR 1.02; LC95% 1.00-1.05); I^2 84%) e di sopravvivenza cancro-specifica (RR 1.02; LC95% 1.01-1.03; I^2 68%) sono sovrapponibili, a fronte di un maggior rischio di complicanze post-operatorie (RR 1.45; LC95% 0.95-2.21; I^2 0%) ma di un minor deterioramento della funzione renale in termini di eGFR (differenza media -9.15 ml/min; LC95% -10.30, -7.99; I^2 92%).

Il lavoro pubblicato da Zhang Y et al. comprende 13 studi retrospettivi di confronto di PN *Vs* RN [9]. Si confermano la sovrapponibilità tra le due metodiche in termini di sopravvivenza globale (HR 1.01; LC95% 0.81-1.26); I^2 0%) e di sopravvivenza cancro-specifica (HR 0.91; LC95% 0.66-1.26; I^2 12%), sempre a fronte di un maggior rischio di complicanze post-operatorie (RR 1.32; LC95% 0.95-1.84; I^2 0%) e di un minor rischio di insufficienza renale cronica (RR 0.38; LC95% 0.19-0.76; I^2 58%).

Il lavoro pubblicato nel 2018 da Zhang M et al. ha analizzato dopo *propensity score matching* 2449 pazienti ricavati dal database SEER [10] concludendo per una maggiore efficacia della PN rispetto alla RN anche nel sottogruppo di pazienti con malattia di diametro compreso tra 4 e 7 cm. È stata infatti osservata una riduzione relativa del rischio di decesso per ogni causa pari al 22% (HR 0.78; LC95% 0.62-0.97) e del rischio di decesso cancro-specifico pari al 44% (HR 0.56; LC95% 0.38-0.83).

Il lavoro pubblicato da Capitanio et al. (2014) ha infine confrontato nefrectomia parziale vs. nefrectomia radicale in una casistica retrospettiva multicentrica di 1331 pazienti rispetto al rischio di sviluppare eventi cardiovascolari legati al declino della funzione renale a lungo termine; lo studio evidenzia una riduzione del rischio di complicanze cardiovascolari del 43% (HR 0.57; LC95% 0.34-0.96) per il gruppo sottoposto a chirurgia conservativa [11].

Limiti delle evidenze

Gli studi considerati sono viziati da *selection, detection* e *performance bias* in conseguenza del disegno in aperto, non randomizzato. Le procedure di *matching* adottate in alcuni degli studi [5, 7, 10] non sono tali da ridurre drasticamente il rischio di *selection bias*, tuttavia possono contribuire positivamente all'interpretazione degli effetti osservati. In varie evenienze i limiti di confidenza erano indicativi di imprecisione delle stime e molti dei confronti metanalitici erano viziati da eccessiva eterogeneità (I^2>50%) tra gli studi considerati. Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Molto Bassa.

Bilancio tra benefici e danni

Nelle neoplasie renali di diametro <4 cm (T1a) la nefrectomia parziale ha dimostrato di migliorare l'outcome dei pazienti (sopravvivenza globale e cancro-specifica) indipendentemente dall'età e dalla presenza di comorbidità, riducendo il rischio di insufficienza renale cronica e di complicanze cardiovascolari associate. La concordanza degli effetti osservati nonostante l'insufficiente qualità delle evidenze a supporto permette di concludere per una netta prevalenza dei benefici sui danni.
Nel caso delle neoplasie di diametro compreso tra 4 e 7 cm non sembra esserci un evidente miglioramento degli outcome oncologici (sostanziale sovrapponibilità in presenza di una marcata imprecisione delle stime), tuttavia viene confermato il beneficio sulla funzionalità renale. Anche in questo caso si può concludere per una prevalenza (seppure marginale) dei benefici sui danni.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	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**
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°2

1. 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. doi: 10.1002/14651858.CD012045.pub2. PubMed PMID: 28485814
2. 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 Apr;59(4):543-52. doi: 10.1016/j.eururo.2010.12.013.
3. 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 Oct 18:S0022-5347(12)05254-8. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.026.

4. 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. doi: 10.1111/bju.13075. Epub 2015 Mar 30. PubMed PMID: 25676543.
5. Gershman B, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Radical Versus Partial Nephrectomy for cT1 Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2018 Dec;74(6):825-832. doi: 10.1016/j.eururo.2018.08.028. Epub 2018 Sep 24.
6. Wang DC, Plante K, Stewart T, et al. Comparison of survival for partial vs. radical nephrectomy in young patients with T1a renal cell carcinoma treated at commission on cancer-accredited facilities and influence of comorbidities on treatment choice. Urol Oncol. 2017 Nov;35(11):660.e9-660.e15. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.06.056. Epub 2017 Jul 20.
7. Marchioni M, Preisser F, Bandini M, et al. Comparison of Partial Versus Radical Nephrectomy Effect on Other-cause Mortality, Cancer-specific Mortality, and 30-day Mortality in Patients Older Than 75 Years. Eur Urol Focus. 2019 May;5(3):467-473. doi: 10.1016/j.euf.2018.01.007. Epub 2018 Feb 3.
8. Jiang YL, Peng CX, Wang HZ, Qian LJ. Comparison of the long-term follow-up and perioperative outcomes of partial nephrectomy and radical nephrectomy for 4 cm to 7 cm renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol. 2019 Jun 7;19(1):48. doi: 10.1186/s12894-019-0480-6.
9. Zhang Y., Long G., Shang H., et al. Comparison of the oncological, perioperative and functional outcomes of partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical T1b renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. Asian Journal of Urology 2019 in press, corrected proof. https://doi.org/10.1016/j.ajur.2019.11.004
10. Zhang M, Zhao Z, Duan X, et al. Partial versus radical nephrectomy for T1b-2N0M0 renal tumors: A propensity score matching study based on the SEER database. PLoS One. 2018 Feb 28;13(2):e0193530. doi: 10.1371/journal.pone.0193530
11. 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. doi: 10.1016/j.eururo.2014.09.027. Epub 2014 Oct 3. PubMed PMID: 25282367

Quesito clinico N. 3:

Nei pazienti con neoplasia renale T1a e T1b [P] la nefrectomia parziale laparoscopica [I] è raccomandabile in alternativa alla nefrectomia parziale open [C]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

Il lavoro pubblicato da Gill et al. (2007) [1] su 1800 casi di nefrectomie parziali laparoscopiche (LPN) e open (OPN) confronta le due metodiche in tre centri di riferimento americani. Le procedure laparoscopiche sono risultate associarsi a tempi di ischemia più lunghi (30.7 *Vs* 20.1 min) ma con minore durata della procedura operatoria (201 *Vs* 266 minuti), minori perdite ematiche (300 *Vs* 376 cc), minor tempo di degenza (3.3 *Vs* 5.8 giorni); vi è stato un maggiore tasso di complicanze postoperatorie (18.6% *Vs* 13.7%), mantenendo però risultati funzionali (nadir della creatinina sierica postoperatoria ≥1.5 mg/dl in pazienti con normale funzionalità renale pre-operatoria: LPN 8.0% *Vs OPN* 8.7%) e oncologici (sopravvivenza cancro-specifica a 3 anni: LPN 99.3% [LC95% 98.0-100] *Vs* OPN 99.2% [LC95% 98.4-100]) a breve termine simili quanto osservato per le procedure *open*.

Un lavoro più recente pubblicato da Bravi et al. nel 2019 su 1307 pazienti (625 LPN e 682 OPN) in stadio cT1 prospetticamente arruolati nell'ambito del progetto italiano RECORD2 [2] ha evidenziato un miglioramento generale dei parametri operatori rispetto alle serie sopra descritte; la durata dell'intervento (LPN 120 *Vs* OPN 122 minuti) e del tempo di ischemia (16 minuti per entrambe le procedure) sono sovrapponibili, con un lieve vantaggio per la LPN in termini di perdite ematiche (150 *Vs* 200 ml). La procedura laparoscopica è risultata associata a un dimezzamento del rischio di complicanze Clavien-Dindo ≥2 (OR 0.52, LC95% 0.34-0.78) e a un aumento relativo del 28% di ottenimento dell'esito *trifecta* (massima conservazione funzionale, margini chirurgici negativi, minimizzazione delle complicanze urologiche) (OR 1.28, LC95% 0.94-1.74).

Il lavoro pubblicato da Lane et al. (2010) su una casistica retrospettiva di 1616 pazienti sottoposti a nefrectomia parziale *open* vs laparoscopica per malattia cT1 [3], non ha evidenziato differenze di rilievo in termini di sopravvivenza cancro specifica anche a medio-lungo termine (7 anni) per le due coorti di pazienti (LPN 96.9% [LC95% 94.3-99.5]; OPN 97.7% [LC95% 96.3-99.1]).

Limiti delle evidenze

Gli studi considerati sono viziati da *selection, detection* e *performance bias* in conseguenza del disegno in aperto, non randomizzato. In varie evenienze i limiti di confidenza erano inoltre indicativi di imprecisione delle stime. Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Molto Bassa.

Bilancio tra benefici e danni

I primi risultati del confronto tra approccio laparoscopico e approccio *open* non erano suggestivi di un rapporto benefici/danni chiaramente favorevole, se non nelle mani di operatori di adeguata esperienza. I risultati più recenti (riferiti a pazienti operati tra il 2013 e il 2016) sono invece indicativi di un beneficio più sostanziale in termini di conservazione funzionale, preservazione dei margini chirurgici e minimizzazione delle complicanze urologiche, con un dimezzamento delle complicanze post-operatorie di maggiore impegno.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	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**
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°3

1. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. J Urol. 2007 Jul;178(1):41-6. Epub 2007 May 11. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.038. PubMed PMID: 1757405
2. Bravi CA, Larcher A, Capitanio U, et al. Perioperative Outcomes of Open, Laparoscopic, and Robotic Partial Nephrectomy: A Prospective Multicenter Observational Study (The RECORd 2 Project). Eur Urol Focus. 2019 Nov 11:S2405-4569(19)30335-9. doi: 10.1016/j.euf.2019.10.013.
3. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. J Urol. 2010 Feb;183(2):473-9. doi: 10.1016/j.juro.2009.10.023. Epub 2009 Dec 14. PubMed PMID: 20006866

Quesito clinico N. 4:

Nei pazienti con neoplasia renale T1a e T1b [P] la nefrectomia parziale robotica[I] è raccomandabile in alternativa alla nefrectomia parziale laparoscopica [C]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 2 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

La revisione sistematica con metanalisi pubblicata da Leow et al. nel 2016 [1] (su serie comparative pubblicate entro il 2015) comprende 25 lavori di confronto tra nefrectomia parziale robotica (RPN, 2681 pazienti) *Vs* laparoscopica (LPN, 2238 pazienti); questa analisi attribuisce alla nefrectomia parziale robotica un minor tempo di ischemia calda (differenza media -4.34 minuti; LC95% -6.17, -2.51; I^2 90%), un minor tempo operatorio (differenza media -12.19. minuti; LC95% -37.37, 12.98; I^2 99%) e una minore perdita ematica intraoperatoria (differenza media -24.55 ml; LC95% -57.89, 8.78; I^2 96%); il tempo di degenza ospedaliera (differenza media -0,22 giorni; LC95% -0.97, 0.04; I^2 65%) e il decremento della funzionalità renale (differenza media -2.10 ml/min; LC95% -8.17, 3.96; I^2 97%) sono tendenzialmente sovrapponibili per le due metodiche operatorie; tuttavia, vi è a favore di RPN un'importante riduzione del rischio di complicanze Clavien ≥3 (RR 0.71; LC95% 0.52, 0.95; I^2 0%) e di conversione a nefrectomia radicale (RR 0.44; LC95% 0.18, 1.09; I^2 0%); vi è infine a favore di RPN un dimezzamento del rischio di positività dei margini di resezione (RR 0.53; LC95% 0.39, 0.72; I^2 28%).

Un recente lavoro pubblicato da Bravi et al. nel 2019 su 1414 pazienti (789 RPN e 625 LPN) in stadio cT1 prospetticamente arruolati nell'ambito del progetto italiano RECORD2 [2] ha evidenziato a carico della procedura robot-assistita una maggiore durata dell'intervento (150 *Vs* 120 minuti) con sovrapponibile tempo di ischemia (15 *Vs* 16 minuti), e un lieve vantaggio per la RPN in termini di perdite ematiche (100 *Vs* 150 ml). La procedura laparoscopica è però risultata associata a un dimezzamento del rischio di complicanze Clavien-Dindo ≥2 (OR 0.54, LC95% 0.33-0.91) e a un aumento relativo del 15% di ottenimento dell'esito *trifecta* (massima conservazione funzionale, margini chirurgici negativi, minimizzazione delle complicanze urologiche) (OR 1.15, LC95% 0.84-1.57).

Limiti delle evidenze

Gli studi considerati sono viziati da *selection, detection* e *performance bias* in conseguenza del disegno in aperto, non randomizzato. In varie evenienze i limiti di confidenza erano indicativi di imprecisione delle stime e molti dei confronti metanalitici erano viziati da eccessiva eterogeneità (I^2>50%) tra gli studi considerati; gli Autori riportano infatti una grande eterogeneità dei lavori nella descrizione di ischemia, modalità di clampaggio vascolare e complessità delle lesioni trattate. Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Molto Bassa.

Bilancio tra benefici e danni

Seppure con le limitazioni sopra descritte, la chirurgia robot-assistita può essere considerata marginalmente superiore alla LPN con riferimento agli outcome peri- e post-operatori sia di beneficio sia di danno. Se da un lato la RPN porta dei vantaggi in termini di ergonomicità dell'operatore, visione e libertà di movimento degli strumenti rispetto alla laparoscopia tradizionale, è tuttavia da tenere in considerazione il maggiore impegno di risorse e una non uniforme disponibilità territoriale. Per quanto sopra è quindi ragionevole concludere per una prevalenza (seppure marginale) dei benefici sui danni.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	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**
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°4

1. Leow, J. J., Heah, N. H., Chang, S. L., et al. (2016). Outcomes of Robotic versus Laparoscopic Partial Nephrectomy: a Updated Meta-Analysis of 4,919 Patients. The Journal of Urology, 196(5), 1371–1377. doi:10.1016/j.juro.2016.06.011
2. Bravi CA, Larcher A, Capitanio U, et al. Perioperative Outcomes of Open, Laparoscopic, and Robotic Partial Nephrectomy: A Prospective Multicenter Observational Study (The RECORd 2 Project). Eur Urol Focus. 2019 Nov 11:S2405-4569(19)30335-9. doi: 10.1016/j.euf.2019.10.013.

Quesito clinico N. 5:

Nei pazienti con neoplasia renale T1-T4 N0 M0 [P] è raccomandabile la linfoadenectomia [I]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 5 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

La revisione sistematica con metanalisi pubblicata da Bhindi et al. nel 2018 [1] (su serie comparative pubblicate entro agosto 2017) ha incluso 51 studi nella sintesi qualitativa e 4 studi nella sintesi quantitativa relativa a pazienti M0, la quale ha non evidenziato un'associazione tra dissezione linfonodale (LND) e mortalità per ogni causa (HR 1.02, LC95% 0.92, 1.12; I^2 0%).

La revisione sistematica pubblicata da Luo et al. nel 2019 [2], riferita a 13 studi (12 dei quali non esaminati da Bhindi et al.) per un totale di 31644 pazienti, ha confermato il non impatto della LND sulla mortalità per ogni causa (HR 0.93, LC95% 0.78, 1.11; I^2 80%); viene tuttavia segnalato dagli Autori un possibile effetto positivo della LND nei pazienti con malattia cT3 (HR 0.73, LC95% 0.60, 0.90; I^2 0%).

Due serie contemporanee di pazienti con malattia T3 analizzati con *propensity score matching* non confermano però quest'ultimo rilievo.

Lo studio pubblicato nel 2018 da Marchioni et al. [3] su 9425 pazienti con malattia pT3 ha evidenziato per i pazienti sottoposti a LND un aumento relativo del rischio del 38% di morte cancro-specifica (HR 1.38; LC95% 1.25, 1.51).

Lo studio pubblicato nel 2019 da Li et al. [4] su 245 pazienti con malattia pT3 ha evidenziato come l'esecuzione della LND esiti in una sostanziale sovrapponibilità in termini sia di mortalità cancro-specifica (HR 1.06; LC95% 0.64, 1.76) sia di mortalità per ogni causa (HR 1.02; LC95% 0.57, 1.84).

Riguardo alla morbidità periperatoria della LND, lo studio pubblicato da Gershman et al. nel 2018 [5] riferito a 1764 pazienti M0, evidenzia per la LND un aumento del 50% del rischio di complicanze di ogni grado Clavien (OR 1.50; LC95% 0.94, 238); tuttavia vi è una sostanziale sovrapponibilità dei due approcci in termini di complicanze di grado Clavien ≥3 (OR 1.04; LC95% 0.55, 1.98).

Limiti delle evidenze

Gli studi considerati sono viziati da *selection, detection* e *performance bias* in conseguenza del disegno in aperto, non randomizzato. Le procedure di *matching* adottate in alcuni degli studi considerati [3, 4], non sono tali da ridurre drasticamente il rischio di *selection bias*, tuttavia possono contribuire positivamente all'interpretazione degli effetti osservati. In varie evenienze i limiti di confidenza erano indicativi di imprecisione delle stime e uno dei confronti metanalitici era viziato da eccessiva eterogeneità (I^2>50%). Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Molto Bassa.

Bilancio tra benefici e danni

Le evidenze considerate concordano, seppure spesso in presenza di imprecisione delle stime, per un'assenza di impatto positivo (in termini di sopravvivenza cancro-specifica e sopravvivenza globale) della dissezione linfonodale in tutti gli stadi di malattia considerati nel quesito clinico.

La procedura non è particolarmente gravata da complicanze di rilievo, tuttavia si ritiene che i danni potenziali connessi all'intervento possano essere considerati come marginalmente prevalenti rispetto ai benefici.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti con neoplasia renale T1-T4 N0 M0 [P] la linfoadenectomia [I] non dovrebbe essere presa in considerazione.	**Negativa debole**
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°5

1. Bhindi B, Wallis CJD, Boorjian SA, et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2018 May;121(5):684-698. doi: 10.1111/bju.14127. Epub 2018 Mar 1.
2. Luo X, Li JX, Liu YT, et al. Influence of lymph node dissection in patients undergoing radical nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 Jul;23(14):6079-6090. doi: 10.26355/eurrev_201907_18422. PMID: 31364109
3. Marchioni M, Bandini M, Pompe RS, et al. The impact of lymph node dissection and positive lymph nodes on cancer-specific mortality in contemporary pT(2-3) non-metastatic renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy. BJU Int. 2018 Mar;121(3):383-392. doi: 10.1111/bju.14024. Epub 2017 Oct 12.
4. Li P, Peng C, Gu L, Xie Y, et al. Radical Nephrectomy with or without Lymph Node Dissection for pT3 Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score-based Analysis. J Cancer. 2019 May 26;10(10):2369-2375. doi: 10.7150/jca.30375.
5. Gershman B, Moreira DM, Thompson RH, et al. Perioperative Morbidity of Lymph Node Dissection for Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score-based Analysis. Eur Urol. 2018 Mar;73(3):469-475. doi: 10.1016/j.eururo.2017.10.020. Epub 2017 Nov 11.

Quesito clinico N. 6:

Nei pazienti con neoplasia renale T1-T3 N0 M0 [P] è raccomandabile la surrenectomia [I]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 5 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

La revisione sistematica della Letteratura pubblicata nel 2016 da Weight et al. [1] è stata indirizzata agli articoli pubblicati nel periodo 2000-2015; sono stati selezionati 408 lavori, unitamente agli articoli

antecedenti al 2000 quando oggetto di ripetute citazioni dei lavori precedentemente selezionati. Stante l'eterogeneità della casistica e degli effetti rilevati non sono state effettuate metanalisi per gli outcome considerati; tuttavia, gli Autori segnalano via via i lavori più affidabili e/o che presentano indicatori di effetto per stime comparative [2, 3, 4, 5].

Lo studio randomizzato pubblicato da Hellstrom et al. nel 1997 [2] su 40 pazienti non ha evidenziato differenze (surrenectomia *Vs* non-surrenectomia) in termini di tempo operatorio (104 Vs 101 min), perdite ematiche (360 *Vs* 340 ml), tempo di ospedalizzazione (11.5 *Vs* 11.0 giorni) e complicanze post-operatorie (*non disponibili dati di sintesi*).

Lo studio pubblicato da Yokoyama et al. nel 2005 [3] su una serie non comparativa di 240 pazienti ha evidenziato un incremento dell'ACTH plasmatico a due settimane dalla surrenectomia (da 54 a 78 pg/mL), suggestivo di un impatto irreversibile sulla riserva ipofisaria dei pazienti interessati.

La revisione sistematica con metanalisi condotta su 21 studi (oltre 11700 pazienti) e pubblicata da Su et al. nel 2012 [4] stima al 4.5% l'incidenza di un interessamento surrenalico ipsilaterale in pazienti con neoplasia renale. L'analisi combinata di 8 studi (serie comparative su 8522 pazienti) indica che l'esecuzione della surrenectomia unitamente alla nefrectomia non è associata a un miglioramento della sopravvivenza cancro-specifica a 5 anni (OR 1.06; LC95% 0.79, 1.44; I^2 73%).

Lo studio pubblicato da Yap et al. nel 2012 su dati dell'Ontario Cancer Registry (1651 pazienti) [5] suggerisce infine un effetto tendenzialmente detrimentale della surrenectomia in termini di sopravvivenza globale (HR 1.23; LC95% 1.00, 1.50).

Limiti delle evidenze

La maggior parte degli studi considerati sono viziati da *selection, detection* e *performance bias* in conseguenza del disegno in aperto, non randomizzato. Nello studio [4] il dato metanalitico è viziato da imprecisione ed eterogeneità (I^2>50%); pur non essendo riportati i limiti di confidenza, negli studi [2] e [3] è lecito supporre una rilevante imprecisione delle stime. Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Molto Bassa.

Bilancio tra benefici e danni

Le evidenze considerate concordano, seppure spesso in presenza di imprecisione delle stime, per un'assenza di impatto positivo (in termini di sopravvivenza cancro-specifica e sopravvivenza globale) della asportazione della ghiandola surrenale omolaterale durante chirurgia radicale o conservativa.
La procedura non è particolarmente gravata da complicanze di rilievo, ma vi è un rischio elevato di impatto irreversibile sulla riserva ipofisaria.
Vista la bassa incidenza di interessamento surrenalico ipsilaterale, si ritiene quindi che i danni potenziali connessi all'intervento profilattico possano essere considerati come marginalmente prevalenti rispetto ai benefici. La surrenectomia omolaterale rimane in ogni caso mandatoria in presenza di reperti radiologici positivi.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti con neoplasia renale T1-T3 N0 M0 [P] la surrenectomia [I] non dovrebbe essere presa in considerazione	**Negativa debole**
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°6

1. Weight CJ, Mulders PF, Pantuck AJ, Thompson RH. The Role of Adrenalectomy in Renal Cancer. Eur Urol Focus. 2016 Feb;1(3):251-257. doi: 10.1016/j.euf.2015.09.005. Epub 2015 Oct 3. PMID: 28723393.
2. Hellström PA, Bloigu R, Ruokonen AO, Vainionpää VA, Nuutinen LS, Kontturi MJ. Is routine ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy harmful for the patient? Scand J Urol Nephrol. 1997 Feb;31(1):19-25. doi: 10.3109/00365599709070296. PMID: 9060078.
3. Yokoyama H, Tanaka M. Incidence of adrenal involvement and assessing adrenal function in patients with renal cell carcinoma: is ipsilateral adrenalectomy indispensable during radical nephrectomy? BJU Int. 2005 Mar;95(4):526-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05332.x.
4. Su JR, Zhu DJ, Liang W, Xie WL. Investigation on the indication of ipsilateral adrenalectomy in radical nephrectomy: a meta-analysis. Chin Med J (Engl). 2012 Nov;125(21):3885-90. PMID: 23106893.
5. Yap SA, Alibhai SM, Abouassaly R, Timilshina N, Margel D, Finelli A. Ipsilateral adrenalectomy at the time of radical nephrectomy impacts overall survival. BJU Int. 2013 Mar;111(3 Pt B):E54-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11435.x. Epub 2012 Oct 8. PMID: 23039377.

Quesito clinico N. 7:

Nei pazienti sintomatici (massa renale iper-vascolarizzata associata ad ematuria e/o dolore) inoperabili o unfit per chirurgia [P] è raccomandabile l'embolizzazione dell'arteria renale (RAE) a scopo palliativo [I]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 6 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

Nello studio pubblicato da Munro et al. nel 2003 [1] condotto su 25 pazienti con neoplasia non metastatica e presenza di ematuria macroscopica e/o dolore al fianco, la RAE ha raggiunto il controllo dei sintomi in 17/25 (68%) dei casi trattati, con durata media della degenza di 5 giorni; 15/25 pazienti (60%) hanno accusato una febbre risoltasi entro il terzo giorno dalla chirurgia.

Lo studio pubblicato da Maxwell et al. nel 2007 [2] ha descritto l'impiego della RAE a scopo palliativo in 19 pazienti con neoplasia non metastatica e presenza di ematuria macroscopica e/o dolore al fianco; il controllo dei sintomi è stato raggiunto in 18/19 (95%) dei casi trattati, con durata media della degenza di 5 giorni; 13/19 pazienti (68%) hanno evidenziato una sindrome post-embolizzazione (PES) (mal di schiena nel lato interessato dalla procedura in 8 casi e febbre in 5 casi) risoltasi entro il terzo giorno dalla chirurgia. La sopravvivenza mediana è stata di 6.0 mesi.

Lo studio pubblicato da Onishi et al. nel 2008 [3] ha incluso retrospettivamente 54 pazienti con tumore metastatico alla diagnosi, sintomatici e non suscettibili di chirurgia per scadute condizioni generali; 24 sono stati sottoposti a RAE a scopo palliativo e 30 erano controlli selezionati per età, genere, performance status e stadio di malattia. La RAE si è dimostrata efficace nel controllo dei sintomi (ematuria macroscopica e dolore al fianco) nel 75% dei casi, con tempo di degenza di 4.5 giorni; il trattamento è stato ben tollerato, seppure vi sia stata evidenza di PES nel 57% dei casi (mal di schiena nel lato interessato dalla procedura, nausea, vomito), usualmente risoltasi entro 3 giorni. La sopravvivenza mediana è stata di 7.4 mesi *Vs* 3.7 mesi per il gruppo di controllo.

Mukund e Gamanagatti (2010) [4] hanno raggiunto il controllo della sintomatologia (ematuria e dolore al fianco) in 7/8 (88%) dei pazienti in stadio IV sottoposti a RAE a scopo palliativo, con tempo medio di degenza di 4 giorni; 3/8 pazienti hanno evidenziato una PES (mal di schiena nel lato interessato dalla procedura, febbre, vomito) risoltasi entro 2 giorni. A 9 mesi dall'intervento 5 pazienti erano ancora liberi da ematuria, con 4 di essi viventi e liberi da sintomi a 1 anno dalla procedura.

Jaganiac e Schefe (2015) [5] riportano una casistica retrospettiva di 42 RAE eseguite a scopo palliativo in pazienti in cui la chirurgia non era indicata per scadute condizioni generali e presenza di sintomatologia (ematuria macroscopica, dolore al fianco, febbre). L'efficacia del trattamento palliativo in termini di risoluzione dei sintomi non è riportata con chiarezza; viene segnalata PES nei due terzi dei pazienti (mal di schiena nel lato interessato dalla procedura, febbre, nausea e vomito); la sopravvivenza mediana era di 13.5 mesi.

Guzinski et al. (2015) [6] riportano infine una serie contemporanea di 33 pazienti trattati con RAE, di cui 11 a scopo palliativo causa estensione della malattia e presenza di sintomi. 10/11 pazienti hanno evidenziato una regressione della macroematuria, con miglioramento sostanziale dei livelli di emoglobina; viene segnalata PES (mal di schiena nel lato interessato dalla procedura, febbre, nausea e vomito) nei due terzi della casistica globale, risoltasi entro un massimo di 6 giorni, senza sequele permanenti.

Limiti delle evidenze

Gli studi considerati sono viziati da *selection, detection* e *performance bias* in conseguenza del disegno in aperto, non randomizzato. La numerosità degli studi considerati è inoltre molto piccola, e le stime presentate sono viziate da rilevante imprecisione. Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Molto Bassa.

Bilancio tra benefici e danni

In una situazione clinica ove la palliazione dei sintomi rappresenta l'obiettivo da perseguire nell'immediato, le evidenze considerate concordano, seppure in presenza di imprecisione delle stime, per un positivo impatto dell'embolizzazione dell'arteria renale. In alcuni studi viene anche prospettata una positiva influenza sulla prognosi della malattia neoplastica.
La procedura nei due terzi dei casi è gravata da mal di schiena nel lato interessato dalla procedura, febbre, nausea e vomito; tuttavia, tali sintomi sono di rapida risoluzione (circa 3 giorni).
Per quanto sopra è quindi ragionevole concludere per una prevalenza dei benefici sui danni.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti sintomatici (massa renale iper-vascolarizzata associata ad ematuria e/o dolore) inoperabili o *unfit* per chirurgia [P] può essere presa in considerazione l'embolizzazione a scopo palliativo [I].	**Positiva debole**
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°7

1. Munro NP, Woodhams S, Nawrocki JD, Fletcher MS, Thomas PJ. The role of transarterial embolization in the treatment of renal cell carcinoma. BJU Int. 2003 Aug;92(3):240-4. doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04314.x. PMID: 12887475.
2. Maxwell NJ, Saleem Amer N, et al. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. Br J Radiol. 2007 Feb;80(950):96-102. doi: 10.1259/bjr/31311739. Erratum in: Br J Radiol. 2007 Oct;80(958):853. PMID: 17495058.
3. Onishi T, Oishi Y, Suzuki Y, Asano K. Prognostic evaluation of transcatheter arterial embolization for unresectable renal cell carcinoma with distant metastasis. BJU Int. 2001 Mar;87(4):312-5. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.00070.x. PMID: 11251521.
4. Mukund A, Gamanagatti S. Ethanol ablation of renal cell carcinoma for palliation of symptoms in advanced disease. J Palliat Med. 2010 Feb;13(2):117-20. doi: 10.1089/jpm.2009.0243. PMID: 20109003.

5. Jaganiac S & Schefe L. Palliative embolization of renal tumors. Vojnosanitetski pregled 2015; 72 (12): 1105-1110
6. Guziński M, Kurcz J, Tupikowski K, Antosz E, Słowik P, Garcarek J. The Role of Transarterial Embolization in the Treatment of Renal Tumors. Adv Clin Exp Med. 2015 Sep-Oct;24(5):837-43. doi: 10.17219/acem/29143. PMID: 26768635.

Quesito clinico N. 8:

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?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 7 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

Nguyen et al. (2018) hanno descritto prevalenza e tendenza temporale della sorveglianza attiva (AS) come prima opzione terapeutica in pazienti con evidenza di piccola massa renale (informazioni ricavate dal National Cancer Database per il periodo 2010-2014) [1]. Il 2.9% dei soggetti (1733 casi / 59189 identificati) è stato indirizzato a un protocollo di AS, senza rilevanti variazioni nel corso degli anni. I casi indirizzati ad AS erano più anziani (70.7 *Vs* 60.1 anni), con malattia <2 cm (36.8% *Vs* 22.1%), con comorbidità maggiori (11.1% Vs 8.4%) e facenti riferimento a strutture soprattutto accademiche (69.3% *Vs* 52.9%), rispetto ai pazienti sottoposti a intervento attivo.

Una revisione sistematica pubblicata da Mir et al. nel 2018 ha identificato 28 studi concernenti la AS in pazienti con masse renali indolenti pubblicati dal 2000 al 2017 [2]. Nei 984 casi con malattia cT1a il tasso di crescita lineare è stato di 0.22 cm/anno, con tasso di progressione a malattia metastatica variabile da 0% a 6% e tasso di mortalità cancro-specifica (CSS) variabile da 0% a 18%.

In una revisione sistematica precedentemente pubblicata da Smaldone et al. nel 2012 (con casistica parzialmente coperta dallo studio sopra descritto) [3] vi è stata disponibilità di dati individuali per 6 dei 18 studi selezionati (259/880 pazienti). L'analisi combinata ha evidenziato un tasso di crescita lineare di 0.31 cm/anno, con 22% dei casi con stabilità dimensionale a 27 mesi di follow up. 18 pazienti (2%) hanno sviluppato metastasi a 40 mesi di follow up, tutti con età e caratteristiche tumorali iniziali (stadio >cT1b, tasso di crescita >0,8 cm/anno) superiori rispetto alla media complessiva.

Il *Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses* (DISSRM) *registry* ha prospetticamente arruolato a partire dal 2009 pazienti con masse renali indolenti cT1a sottoposti a AS. Il disegno di tale studio prevedeva una dimostrazione di non-inferiorità per CSS a 5 anni rispetto all'intervento attivo, con margine di non-inferiorità fissato al 5%.
Lo studio ha raggiunto l'obiettivo primario, con tutti 223 pazienti sottoposti a AS esenti da decesso cancro-specifico a 5 anni (*Vs* 99% dei pazienti sottoposti a trattamento attivo – nefrectomia parziale o radicale) a un follow-up mediano di 2.1 anni; il tasso di crescita lineare era di 0.11 cm/anno, con il 79% dei pazienti con tasso lineare di crescita <0.5 cm/anno e 10% dei pazienti con lesioni stabili a 8 mesi [4].
A un successivo aggiornamento (339 pazienti, con follow-up mediano di 3 anni) [5], la CSS a 7 anni dei pazienti arruolati a AS permaneva al 100%; il rischio di decesso per ogni causa, pur corretto per età e Charlson Comorbidity Index, risultava invece in eccesso del 66% (HR: 1.66; LC95%: 0.72, 3.81) rispetto ai pazienti sottoposti a trattamento attivo.
In 68 pazienti sottoposti a AS (sottopopolazione di 162 casi facenti parte del registro DISSRM), il deterioramento della filtrazione glomerulare si è rivelato significativamente inferiore rispetto a quanto osservato per le modalità di intervento attivo (-0.5 ml/min/1.73 m^2 *Vs* -1.9 ml/min/1.73 m^2 della nefrectomia parziale e -9.2 ml/min/1.73 m^2 della nefrectomia radicale) [6].

Riguardo alla qualità di vita dei pazienti arruolati nel registro DISSRM (254 pazienti AS su 539 arruolati in 3 Istituzioni), pur in presenza di punteggi basali più elevati per i pazienti sottoposti a intervento attivo, l'andamento nel tempo si è rivelato sovrapponibile nei due gruppi a confronto (stabilità del punteggio totale del questionario SF12, lieve miglioramento della componente mentale – MCS – e lieve peggioramento della componente fisica – PCS) [7].

Limiti delle evidenze

Gli studi considerati sono viziati da *selection, detection* e *performance bias* in conseguenza del disegno in aperto, non randomizzato. Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Bassa.

Bilancio tra benefici e danni

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. Per quanto sopra è quindi ragionevole concludere per una ragionevole prevalenza dei benefici sui danni.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	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**
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°8

1. Nguyen KA, Nolte AC, Alimi O, Hsiang W, Lu AJ, Ghabili K, Syed JS, Suarez-Sarmiento A, Perecman AJ, Shuch B, Leapman MS. Determinants of Active Surveillance in Patients With Small Renal Masses. Urology. 2019 Jan;123:167-173. doi: 10.1016/j.urology.2018.07.021. Epub 2018 Jul 27. PMID: 30059717
2. Mir MC, Capitanio U, Bertolo R, Ouzaid I, Salagierski M, Kriegmair M, Volpe A, Jewett MAS, Kutikov A, Pierorazio PM; Young Academic Urologists Kidney Cancer working group of the European Urological Association. Role of Active Surveillance for Localized Small Renal Masses. Eur Urol Oncol. 2018 Aug;1(3):177-187. doi: 10.1016/j.euo.2018.05.001. Epub 2018 May 26. PMID: 31102618.
3. Smaldone, M.C., Kutikov A, Egleston BL, Canter DJ, Viterbo R, Chen DY, Jewett MA, Greenberg RE, Uzzo RG. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. Cancer. 2012 Feb 15;118(4):997-1006. doi: 10.1002/cncr.26369. Epub 2011 Jul 15. PubMed PMID: 21766302.
4. Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, Gorin MA, Trock BJ, Chang P, Wagner AA, McKiernan JM, Allaf ME. 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 Sep;68(3):408-15. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.001. Epub 2015 Feb 16. PubMed PMID: 25698065.
5. Alam R, Patel HD, Osumah T, Srivastava A, Gorin MA, Johnson MH, Trock BJ, Chang P, Wagner AA, McKiernan JM, Allaf ME, Pierorazio PM. Comparative effectiveness of management options for patients with small renal masses: a prospective cohort study. BJU Int. 2019 Jan;123(1):42-50. doi: 10.1111/bju.14490. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30019484; PMCID: PMC6301094.
6. Danzig MR, Ghandour RA, Chang P, Wagner AA, Pierorazio PM, Allaf ME, McKiernan JM. Active Surveillance is Superior to Radical Nephrectomy and Equivalent to Partial Nephrectomy for Preserving Renal Function in Patients with Small Renal Masses: Results from the DISSRM Registry. J Urol. 2015 Oct;194(4):903-9. doi: 10.1016/j.juro.2015.03.093. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25813449.

7. Patel HD, Riffon MF, Joice GA, Johnson MH, Chang P, Wagner AA, McKiernan JM, Trock BJ, Allaf ME, Pierorazio PM. A Prospective, Comparative Study of Quality of Life among Patients with Small Renal Masses Choosing Active Surveillance and Primary Intervention. J Urol. 2016 Nov;196(5):1356-1362. doi: 10.1016/j.juro.2016.04.073. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27140071.

Quesito clinico N. 9:

Nei pazienti con malattia localizzata non candidabile a chirurgia, il trattamento con terapie ablative (radioterapia stereotassica, ablazione con microonde o con radiofrequenza e crioablazione) è raccomandabile in alternativa alla chirurgia, in termini di controllo locale?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito, incentrate tutte su metanalisi da revisione sistematica (con l'aggiunta a posteriori di uno studio singolo basato su *propensity score matching*), ha condotto alla selezione di 9 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

Una recente metanalisi [1] sull'utilizzo della radioterapia stereotassica (SBRT) nel trattamento dei tumori primitivi renali non candidabili ad intervento chirurgico, che includeva 383 tumori in 372 pazienti (26 studi) con un follow-up mediano di 28 mesi ha stimato un tasso di controllo locale del 97.2% con una eterogeneità trascurabile tra gli studi (I^2= 20% e Q test p= 0.19). La maggior parte delle recidive si è verificata nei pazienti trattati con dosi di radiazione più bassa, suggerendo una relazione dose/volume, comunemente osservata con l'utilizzo della SBRT in altre sedi. La tossicità di grado 3-4 (sec. CTCAE) è stata stimata nell'1.5% de casi (95% CI: 0.0–4.3%, I^2= 0% Q test p= 0.61). Per quanto riguarda la stima nella variazione della funzionalità renale dopo SBRT è stata osservata una riduzione media del filtrato glomerulare di 7.7 ml/min (95% CI: –12.5 to –2.8 ml/min, I^2= 2% Q test p= 0.41).
È da osservare comunque che molti pazienti presentavano una qualche forma di insufficienza renale già prima della SBRT e che nessuno dei 35 pazienti monorene trattati hanno avuto bisogno successivamente di dialisi. I dati riportati in questo studio contribuiscono a ridimensionare il tradizionale concetto della radioresistenza delle neoplasie renali, legato soprattutto a studi datati in cui venivano utilizzate dosi non efficaci e tecniche meno precise di quelle attuali.

Una recente revisione sistematica con metanalisi (14 studi retrospettivi e 6 prospettici, di cui 1 randomizzato, per complessivi 5011 pazienti con malattia cT1a) pubblicata da Hu et al. nel 2019 [2] ha messo a confronto terapie ablative *Vs* nefrectomia parziale (PN) *open*, laparoscopica o robotica. I pazienti sottoposti a terapia ablativa hanno evidenziato un aumento del rischio di ripresa locale di malattia (OR 1.88; LC95% 1.29, 2.72; I^2 35.0%), tuttavia DFS (HR 1.09; LC95% 0.61-1.97; I^2 0.0%) e CSS (HR 1.08; LC95% 0.32-3.59; I^2 0.0%) sono risultate sovrapponibili. Le complicanze peri-operatorie sono state meno frequenti nel gruppo delle terapie ablative (OR 0.76; LC95% 0.60-0.97; I^2 ¼47.5%), così come di entità minore è stato il deterioramento della funzione renale a 3 anni di follow-up (WMD del filtrato glomerulare -3.06 ml/min/1.73m^2; LC95%, -8.25, 2.13; I^2 51.5%).

Il favorevole profilo di tollerabilità delle terapie ablative è stato confermato anche quando messe a confronto con la sola nefrectomia parziale robotica (RPN) in una revisione sistematica con metanalisi pubblicata da Yoon et al. nel 2018 (7 studi non randomizzati, per un totale di 1166 pazienti con malattia cT1) [3]. L'incidenza delle complicanze perioperatorie è stata infatti leggermente minore (OR 0.84; LC95% 0.59, 1.20; I^2 68%), così come di entità minore è stato il deterioramento della funzione renale, con follow-up variabile da 6 a 35 mesi (WMD -8.06 ml/min/1.73m^2; LC95%, -15.85, -0.26; I^2 89%). Gli outcome oncologici appaiono viziati dalla eterogeneità tra gli studi riscontrata in termini sia di dimensione dell'effetto sia di durata del follow-up; l'analisi con *propensity score matching* di 3 dei 7 studi conferma tuttavia la sostanziale sovrapponibilità tra le tecniche in termini di CSS.

Altri studi hanno esaminato gli effetti delle singole tecniche ablative, confermando sostanzialmente le evidenze sopra presentate. Tra questi da segnalare la metanalisi non comparativa di Choi et al. (2018) [4] e lo studio comparativo con *propensity score matching* di Yu et al (2020) [5] per la ablazione con microonde (MWA), la metanalisi di Yang et al. (2015) [6] per la ablazione con radiofrequenza (RFA), la metanalisi di Tang et al. (2014) [7] per la crioablazione (CRA). Riguardo a quest'ultima tecnica, la metanalisi di Pessoa et al. (2017) [8] suggeriva una minore durata del ricovero ospedaliero (-1.18 giorni; LC95% -1.59, -0.78) per l'approccio percutaneo rispetto a quello laparoscopico.

Infine, una recente revisione sistematica con *network meta-analysis* (NMA) pubblicata da Uhlig et al. nel 2019 (34 studi retrospettivi e 13 prospettici, di cui 1 randomizzato, per complessivi 24077 pazienti con presenza di piccola massa renale) [9] consente di ottenere informazioni su confronti tra le metodiche ablative oggetto del quesito per i diversi outcome considerati. Riguardo alla ripresa locale di malattia, la termoablazione ha evidenziato tassi di ripresa più favorevoli rispetto alla CRA [RFA *Vs* CRA: IRR 0.43 (LC95% 0.24, 0.79); MWA *Vs* CRA: IRR 0.61 (LC95% 0.28, 1.32)]. I migliori tassi di mortalità cancro-specifica sembrano ascriversi alla MWA [MWA *Vs* CRA: IRR 0.56 (LC95% 0.01, 32.27); MWA *Vs* RFA: IRR 0.62 (LC95% 0.01, 34.84)], così come per la percentuale di complicanze perioperatorie [MWA *Vs* CRA: OR 0.39 (LC95% 0.17, 0.90); MWA *Vs* RFA: OR 0.30 (LC95% 0.12, 0.71)] e per entità del degrado della funzione renale [MWA *Vs* CRA: MD -5.06 ml/min/1.73m^2 (LC95% -15.48, 5.36); MWA *Vs* RFA: MD -10.89 ml/min/1.73m^2 (LC95% -21.22, -0.55)].

Limiti delle evidenze

Gli studi considerati sono viziati da *selection, detection* e *performance bias* in conseguenza del disegno in aperto, non randomizzato. Molte delle stime riportate sono viziate da *imprecision* e in qualche caso è stato dato riscontro di eterogeneità. Nel caso della NMA di cui alla ref. [9], pur in presenza di *connected network* per tutti gli outcome considerati, non è da escludere una importante mancanza di *similarity* (riguardo a fattori prognostici ed *effect modifiers*) a carico del *common comparator* (PN). Per quanto esposto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Molto Bassa.

Bilancio tra benefici e danni

Pur non essendo disponibili evidenze di livello elevato riferibili ai pazienti con neoplasia renale non candidabile a chirurgia, si ritiene comunque che i benefici potenzialmente ascrivibili al trattamento con tecniche ablative (radioterapia stereotassica, ablazione con microonde o con radiofrequenza e crioablazione) nei pazienti con neoplasia renale non candidabile a chirurgia possano essere considerati prevalenti rispetto ai danni.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti con malattia localizzata non candidabile a chirurgia, il trattamento con terapia ablative (radioterapia stereotassica, ablazione con microonde o con radio-frequenza e crioablazione) può essere preso in considerazione.	**Positiva debole**
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°9

1. Correa RJM, Louie AV, Zaorsky NG, et al. The Emerging Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur Urol Focus. 2019;5(6):958-969. doi:10.1016/j.euf.2019.06.002
2. Hu X, Shao YX, Wang Y, Yang ZQ, Yang WX, Li X. Partial nephrectomy versus ablative therapies for cT1a renal masses: A Systematic Review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2019 Sep;45(9):1527-1535. doi: 10.1016/j.ejso.2019.05.010. Epub 2019 May 10. PMID: 31171480
3. Yoon YE, Lee HH, Kim KH, Park SY, Moon HS, Lee SR, Hong YK, Park DS, Kim DK. Focal therapy versus robot-assisted partial nephrectomy in the management of clinical T1 renal masses: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018 Nov;97(45):e13102. doi: 10.1097/MD.0000000000013102. PMID: 30407321; PMCID: PMC6250551
4. Choi SH, Kim JW, Kim JH, Kim KW. Efficacy and Safety of Microwave Ablation for Malignant Renal Tumors: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature Since 2012. Korean J Radiol. 2018;19(5):938-949. doi:10.3348/kjr.2018.19.5.938
5. Yu J, Zhang X, Liu H, Zhang R, Yu X, Cheng Z, Han Z, Liu F, Hao G, Mu MJ, Liang P. Percutaneous Microwave Ablation versus Laparoscopic Partial Nephrectomy for cT1a Renal Cell Carcinoma: A Propensity-matched Cohort Study of 1955 Patients. Radiology. 2020 Mar;294(3):698-706. doi: 10.1148/radiol.2020190919. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31961239
6. Yang Y, Chen S, Chen F, Zhu K, Deng Q, Luo L, Shi B. Outcome of radiofrequency ablation over partial nephrectomy for small renal mass (<4 cm): a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015 Nov 15;8(11):20670-4. PMID: 26884989; PMCID: PMC4723834
7. Tang K, Yao W, Li H, Guo X, Guan W, Ma X, Zhang X, Zeng G, He W, Xu H, Ye Z. Laparoscopic renal cryoablation versus laparoscopic partial nephrectomy for the treatment of small renal masses: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2014 Jun;24(6):403-10. doi: 10.1089/lap.2013.0550. PMID: 24914926
8. Pessoa RR, Autorino R, Laguna MP, Molina WR, Gustafson D, Nogueira L, da Silva RD, Werahera PN, Kim FJ. Laparoscopic Versus Percutaneous Cryoablation of Small Renal Mass: Systematic Review and Cumulative Analysis of Comparative Studies. Clin Genitourin Cancer. 2017 Oct;15(5):513-519.e5. doi: 10.1016/j.clgc.2017.02.003. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28442227
9. Uhlig J, Strauss A, Rücker G, Seif Amir Hosseini A, Lotz J, Trojan L, Kim HS, Uhlig A. Partial nephrectomy versus ablative techniques for small renal masses: a systematic review and network meta-analysis. Eur Radiol. 2019 Mar;29(3):1293-1307. doi: 10.1007/s00330-018-5660-3. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30255245

4.2 **Trattamento medico della malattia localizzata**

Vi è un importante rischio di recidiva dopo intervento chirurgico per carcinoma renale nei pazienti in stadio patologico T2-T3-T4 o con metastasi ai linfonodi regionali. Per tale motivo negli ultimi 30 anni vi è stato un importante sforzo per sviluppare un'efficace e pragmatica strategia per il trattamento adiuvante del RCC.

Quesito clinico N. 10:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale sottoposti a chirurgia radicale [P] è raccomandabile un trattamento sistemico adiuvante [I]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito, incentrate tutte su metanalisi da revisione sistematica, ha condotto alla selezione di 3 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

Una sintesi dell'efficacia degli studi di terapia adiuvante (citochine, vaccini, chemioterapia) precedenti all'impiego generalizzato degli inibitori di tirosin-chinasi del VEGF è data dalla revisione sistematica con metanalisi di Massari et al. (2013), comprendente 2257 pazienti da 10 studi randomizzati [1]. Non si è osservato alcun beneficio a 5 anni nei confronti della sola osservazione in termini sia di ripresa di malattia (RR 1.05; LC95% 0.93, 1.19) sia di sopravvivenza globale (RR 1.16; LC95% 0.95, 1.41); in entrambe le analisi era segnalata una significativa eterogeneità.

Una successiva revisione sistematica con metanalisi, condotta da Massari et al. (2019) [2] sui 4 studi randomizzati di terapia adiuvante con VEGF-TKI (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib) condotti su 4820 pazienti ha invece evidenziato un beneficio marginale in termini di DFS (HR 0.84; LC95% 0.76, 0.93; I^2 = 0%), senza evidente presenza di interazione tra trattamento e livello di rischio (*low-risk Vs high-risk*). L'effetto sulla OS è ancora più marginale (HR 0.89; LC95% 0.76, 1.04) e rimane aperto il quesito sull'eventuale valore predittivo di un beneficio di DFS. A questo proposito, una metanalisi di 13 studi (1996-2016) [3] non ha evidenziato una sufficiente correlazione *at trial level* tra HR-DFS e HR-OS (R^2 0.44; LC95% 0.00-0.69).

Una precedente revisione sistematica con metanalisi, condotta da Sun et al. nel 2018 [4] su 3 studi randomizzati (3693 pazienti), ha riportato i dati di tollerabilità della terapia adiuvante con VEGF-TKI (sunitinib, sorafenib, pazopanib). È stato riscontrato un aumento di quasi sei volte del rischio di evento avverso di grado 3-4 rispetto alla sola osservazione (OR 5.86; LC95% 5.12, 6.70; I^2 50%); in particolare, tra gli eventi avversi di grado 3-4 sono da segnalare: disestesia palmo-plantare (OR 27.90; LC95% 16.50, 47.17), mucosite/stomatite (OR 18.35; LC95% 5.68, 59.29), diarrea (OR 15.79; LC95% 8.53, 29.19), ipertensione (OR 4.43; LC95% 3.50, 5.62), fatigue (OR 4.12; LC95% 2-94, 5.76).

Limiti delle evidenze

Gli studi riguardanti l'impiego in adiuvante dei VEGF-TKI sono stati generalmente associati a un basso rischio di *bias*; le stime di efficacia riportate sono viziate da *imprecision* e in qualche caso è stato dato riscontro di eterogeneità. Per quanto esposto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Moderata.

Bilancio tra benefici e danni

In assenza di un evidente vantaggio in termini di DFS e OS e in presenza di un elevato rischio di eventi avversi,, si ritiene che i danni potenzialmente ascrivibili al trattamento con VEGF-TKI siano da considerare prevalenti rispetto ai benefici.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	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**
COI: C. Porta è co-Autore della ref. [1] e si è astenuto dalla procedura di formulazione della raccomandazione; F. Massari è co-Autore delle ref. [1] e [2] e si è astenuto dalla procedura di revisione del testo del quesito; G. Pappagallo è co-Autore della ref. [1], la quale è però estranea alla raccomandazione, e si ritiene che nulla vada a ostare a che la valutazione della certezza delle prove venga posta dallo stesso		

Bibliografia inerente al quesito N°10

1. Massari F, Bria E, Maines F, Milella M, Giannarelli D, Cognetti F, Pappagallo G, Tortora G, Porta C. Adjuvant treatment for resected renal cell carcinoma: are all strategies equally negative? Potential implications for trial design with targeted agents. Clin Genitourin Cancer. 2013 Dec;11(4):471-6. doi: 10.1016/j.clgc.2013.04.018. Epub 2013 Jun 28. PMID: 23816527
2. Massari F, Di Nunno V, Mollica V, Graham J, Gatto L, Heng D. Adjuvant Tyrosine Kinase Inhibitors in Treatment of Renal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of Available Clinical Trials. Clin Genitourin Cancer. 2019 Apr;17(2):e339-e344. doi: 10.1016/j.clgc.2018.12.011. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30704796

3. Harshman LC, Xie W, Moreira RB, Bossé D, Ruiz Ares GJ, Sweeney CJ, Choueiri TK. Evaluation of disease-free survival as an intermediate metric of overall survival in patients with localized renal cell carcinoma: A trial-level meta-analysis. Cancer. 2018 Mar 1;124(5):925-933. doi: 10.1002/cncr.31154. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29266178
4. Sun M, Marconi L, Eisen T, Escudier B, Giles RH, Haas NB, Harshman LC, Quinn DI, Larkin J, Pal SK, Powles T, Ryan CW, Sternberg CN, Uzzo R, Choueiri TK, Bex A. Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor-targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis. Eur Urol. 2018 Nov;74(5):611-620. doi: 10.1016/j.eururo.2018.05.002. Epub 2018 May 18. PMID: 29784193; PMCID: PMC7515772

Terapia neoadiuvante

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.

Quesito clinico N. 11:

Nei pazienti affetti da neoplasia renale localmente avanzata non suscettibile di chirurgia con intento curativo al momento della diagnosi [P] è raccomandabile una terapia sistemica neoadiuvante con inibitori dell'angiogenesi [I]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito, incentrate tutte su metanalisi da revisione sistematica, ha condotto alla selezione di 8 voci bibliografiche (v. appendice N.1). Non essendo disponibili studi prospettici randomizzati di fase III per il trattamento neoadiuvante del RCC non metastatico e ad alto rischio di recidiva, verranno descritte le serie prospettiche disponibili per sunitinib, sorafenib, pazopanib e axitinib.

Nonostante Sunitinib sia stato il farmaco più studiato in questa indicazione, tuttavia la casistica è limitata a soli 60 casi relativi a tre studi di fase II pubblicati tra il 2010 e il 2012, ciascuno dei quali con una quota variabile di pazienti M1 potenzialmente tale da influenzare l'attività del farmaco. Infatti, nello studio di Hellenthal et al. (20 pazienti, con 20% di M1) [1] riduzione del diametro della neoplasia e risposta parziale sono state osservate nell'11.8% e nel 5% dei casi, rispettivamente; nello studio di Silberstein et al. (12 pazienti, con 41% di M1) [2], riduzione del diametro e risposta sono stati 21.1% e 16.0%; infine, nello studio di Rini et al. (28 pazienti, con 63% di M1) [3], riduzione del diametro e risposta sono stati 22.0% e 63.0%. Il trattamento con sunitinib ha permesso di portare all'operabilità o di ridurre l'estensione dell'intervento in una quota rilevante di pazienti, senza che siano state osservate complicanze chirurgiche di rilievo. L'incidenza di reazioni avverse di grado 3-4 (principalmente ipertensione, neutropenia, disestesia palmo-plantare) è stata del 34%-40%.

Sorafenib è stato testato in due studi, per un totale di 39 pazienti. Nel primo studio, pubblicato da Cowey et al. nel 2010 (30 pazienti, con 43% di M1) [4], pur con percentuali di riduzione del diametro tumorale e di risposta parziale non eclatanti (9.6% e 7.0%), sorafenib ha comunque condotto all'operabilità tutti i pazienti considerati, in assenza di complicanze chirurgiche ascrivibili al trattamento medico. Nel secondo studio, randomizzato contro placebo, pubblicato nel 2017 da Hatiboglu et al. [5], l'esperienza con sorafenib ha riguardato solo 9 casi di malattia cT1-3 M0, con riduzione del diametro e risposta del 29% e del 44% ma con un'elevata dispersione dei valori. L'incidenza di reazioni avverse di grado 3 (principalmente ipertensione e disestesia palmo-plantare) è stata del 30% nel primo studio e del 66% nel secondo studio.

Pazopanib è stato testato da Rini et al. (2015) in 25 pazienti con malattia localmente avanzata [6], con riduzione del diametro tumorale del 26% e risposta parziale nel 36% dei casi. Sei dei 13 pazienti giudicati non suscettibili di risparmio del nefrone sono stati avviati con successo alla nefrectomia parziale. Eventi

avversi di grado 3 (principalmente ipertensione e alterazione delle transaminasi epatiche) sono stati osservati nel 64% dei casi; non sono state osservate tossicità di grado 4-5.

Axitinib è stato testato in due studi, per un totale di 32 pazienti. Nel primo studio, pubblicato da Lebacle et al. nel 2018 (24 pazienti cT2-3 N0 M0) [7] la riduzione del diametro tumorale è stata del 28% con una percentuale di risposta parziale del 46%. Nel secondo studio, pubblicato da Karam et al. nel 2014 (18 pazienti cT2a N0 M0) [8] la riduzione del diametro tumorale è stata del 17% con una percentuale di risposta parziale del 22%. Dodici pazienti sono stati avviati con successo alla nefrectomia parziale (outcome primario dello studio). L'incidenza di reazioni avverse di grado 3 (principalmente ipertensione, disestesia palmo-plantare, fatigue, mucosite) è stata del 41.7% e del 27.7% nei due studi considerati.

Limiti delle evidenze

Gli studi considerati sono viziati da *selection, detection* e *performance bias* in conseguenza del disegno in aperto, non randomizzato. Vista l'esigua dimensione delle serie di casi in esame, la maggior parte delle stime riportate sono inoltre viziate da *imprecision*. Per quanto esposto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Molto Bassa.

Bilancio tra benefici e danni

I quattro VEGF-TKI esaminati per l'indicazione in oggetto si sono rivelati in grado di ridurre la dimensione della malattia iniziale, con percentuali di remissione maggiore variabili per le diverse tipologie di popolazione considerate. In linea generale ciò ha permesso a seconda dei casi di avviare alla operabilità o di preservare il nefrone in una rilevante percentuale di pazienti, in assenza di segnalazione di rilevanti complicanze peri-operatorie aggiuntive.
Le reazioni avverse sono state quelle tipiche della categoria farmacologica, con alcune differenze specifiche, peraltro ben conosciute.
Tuttavia, la bassa affidabilità delle evidenze non permette di considerare il rapporto tra benefici e danni dell'intervento farmacologico neoadiuvante come nettamente favorevole.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	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] con inibitori dell'angiogenesi può essere presa in considerazione.	**Positiva debole**
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°11

1. Hellenthal NJ, Underwood W, Penetrante R, Litwin A, Zhang S, Wilding GE, Teh BT, Kim HL. Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma. J Urol. 2010 Sep;184(3):859-64. doi: 10.1016/j.juro.2010.05.041. PubMed PMID: 20643461
2. Silberstein JL, Millard F, Mehrazin R, Kopp R, Bazzi W, DiBlasio CJ, Patterson AL, Downs TM, Yunus F, Kane CJ, Derweesh IH. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. BJU Int. 2010 Nov;106(9):1270-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09357.x. PMID: 20394613
3. Rini BI, Garcia J, Elson P, Wood L, Shah S, Stephenson A, Salem M, Gong M, Fergany A, Rabets J, Kaouk J, Krishnamurthi V, Klein E, Dreicer R, Campbell S. The effect of sunitinib on primary renal cell carcinoma and facilitation of subsequent surgery. J Urol. 2012 May;187(5):1548-54. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.075. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22425095

4. Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, Wallen EM, Nielsen ME, Grigson G, Watkins C, Nance KV, Crane J, Jalkut M, Moore DT, Kim WY, Godley PA, Whang YE, Fielding JR, Rathmell WK. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2010 Mar 20;28(9):1502-7. doi: 10.1200/JCO.2009.24.7759. Epub 2010 Feb 16. PMID: 20159822; PMCID: PMC4525128
5. Hatiboglu G, Hohenfellner M, Arslan A, Hadaschik B, Teber D, Radtke JP, Hallscheidt P, Tolstov Y, Roth W, Grüllich C, Huesing J, Duensing S, Pahernik S. Effective downsizing but enhanced intratumoral heterogeneity following neoadjuvant sorafenib in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. Langenbecks Arch Surg. 2017 Jun;402(4):637-644. doi: 10.1007/s00423-016-1543-8. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28012035
6. Rini BI, Plimack ER, Takagi T, Elson P, Wood LS, Dreicer R, Gilligan T, Garcia J, Zhang Z, Kaouk J, Krishnamurthi V, Stephenson AJ, Fergany A, Klein EA, Uzzo RG, Chen DY, Campbell SC. A Phase II Study of Pazopanib in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma to Optimize Preservation of Renal Parenchyma. J Urol. 2015 Aug;194(2):297-303. doi: 10.1016/j.juro.2015.03.096. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25813447
7. Karam JA, Devine C, Urbauer DL Lozano M, Maity T, Ahrar K, Tamboli P, Tannir NM, Wood CG. Phase 2 Trial of Neoadjuvant Axitinib in Patients with Locally Advanced Nonmetastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2014 Nov;66(5):874-80. doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.035. Epub 2014 Feb 7. PubMed PMID: 24560330
8. Lebacle C, Bensalah K, Bernhard JC, Albiges L, Laguerre B, Gross-Goupil M, Baumert H, Lang H, Tricard T, Duclos B, Arnoux A, Piedvache C, Patard JJ, Escudier B. Evaluation of axitinib to downstage cT2a renal tumours and allow partial nephrectomy: a phase II study. BJU Int. 2019 May;123(5):804-810. doi: 10.1111/bju.14581. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30288884

4.3 **Follow-up dopo chirurgia radicale**

Il 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). 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) [1]. Non vi sono però studi randomizzati che confermino un aumento di sopravvivenza globale correlato alla precocità di identificazione della ripresa di malattia [2-3].
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 [4] 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 [70]. 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 [5].

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 [3-6]. 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 [7].

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 in relazione al T ed al *performance status* in tre classi di rischio: basso (T1, G1-2, ECOG 0), alto (T3-4, G1-4, ECOG 0-3) ed intermedio (casi non ascrivibili alle classi precedenti) sono state prodotte le seguenti raccomandazioni [4]:

- *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 (rischio elevato di falsi negativi).
La durata ottimale del periodo di follow up 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. 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 mininvasive i dati sono pochi ed i pareri controversi. A tutt'oggi non vi sono indicazioni precise circa il follow-up dopo chirurgia mininvasiva.

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 [8]. 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 [8].

Procedura	Raccomandazione	Qualità dell'evidenza SIGN	Forza della Raccomandazione

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 [7]	**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 [7]	**D**	**Positiva debole**
Imaging	Nei pazienti a basso rischio: 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 rischio intermedio/alto: TC torace + addome con mdc ogni 6 mesi fino al terzo anno. La TC del cranio è considerata opzionale [5-6]	**D**	**Positiva debole**
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami sono "sconsigliati": prelievo per emocromo ed esami biochimici; determinazione dei marcatori tumorali (CEA, 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 5 – Follow up dopo chirurgia radicale

Le raccomandazioni sul follow up dopo chirurgia radicale riportate in tabella 5 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. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. Urol Clin North Am. 2003 Nov;30(4):843-52. PubMed PMID: 14680319
2. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. 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 Dec;75(12):1236-42. doi: 10.4065/75.12.1236. PubMed PMID: 11126830
3. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, deKernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected

renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2002 Dec 1;20(23):4559-66. doi: 10.1200/JCO.2002.05.111. PubMed PMID: 12454113

4. Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, Schips L, Ficarra V, Tostain J, de La Taille A, Altieri V, Lobel B, Zigeuner RE, Artibani W, Guillé F, Abbou CC, Salzano L, Gallo C. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. Cancer. 2005 Oct 1;104(7):1362-71. doi: 10.1002/cncr.21331. PubMed PMID: 16116599
5. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. 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. 2005 Aug;174(2):466-72; discussion 472; quiz 801. doi: 10.1097/01.ju.0000165572.38887.da. PubMed PMID: 16006866
6. Casalino DD, Remer EM, Bishoff JT, Coursey CA, Dighe M, Harvin HJ, Heilbrun ME, Majd M, Nikolaidis P, Preminger GM, Raman SS, Sheth S, Vikram R, Weinfeld RM. ACR Appropriateness Criteria Post-Treatment Follow up of renal cell carcinoma. J Am Coll Radiol. 2014 May;11(5):443-9. doi: 10.1016/j.jacr.2014.01.023. PubMed PMID: 24793039
7. Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, de la Rosette J. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. Eur Urol. 2007 Jun;51(6):1490-500; discussion 1501. Epub 2007 Jan 9. doi: 10.1016/j.eururo.2006.12.031. PubMed PMID: 17229521
8. Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, Grubb RL, Venzon D, Linehan WM, Walther MM. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. J Urol. 2004 Jul;172(1):63-5. doi: 10.1097/01.ju.0000132127.79974.3f. PubMed PMID: 1520173

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 e/o organi contigui, o un tumore con interessamento cavale o linfonodale massivo. La chirurgia della malattia localmente avanzata richiede un'attenta valutazione strumentale preoperatoria (TC o RMN) in merito alla trombosi cavale poiché risulta necessario identificare esattamente il livello del trombo neoplastico per la pianificazione dell'intervento chirurgico. È necessaria, inoltre, una stadiazione completa di malattia 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, iniziano ad esserci oggi esperienze di approccio robot assistito anche alla trombosi cavale sottodiaframmatica [4], anche se per il momento lo standard è rappresentato dalla chirurgia open.
In presenza di malattia localmente avanzata la chirurgia è gravata da complicanze che appaiono correlate a diversi fattori, tra cui la necessità di eseguire procedure chirurgiche concomitanti come emicolectomia, epatectomia, splenectomia o pancreasectomia oltre all'età e alle comorbidità del paziente [5].
In presenza di tumori giudicati non resecabili può trovare indicazione l'embolizzazione arteriosa per controllo dei sintomi (ematuria).

Bibliografia

1. Nesbitt JC, Soltero ER, Dinney CP, Walsh GL, Schrump DS, Swanson DA, Pisters LL, Willis KD, Putnam JB Jr. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. Ann Thorac Surg. 1997 Jun;63(6):1592-600. doi: 10.1016/s0003-4975(97)00329-9. PubMed PMID: 9205155
2. Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, Pritsch M, Pfitzenmaier J, Albers P, Hallscheidt P, Müller SC, Hohenfellner M. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term follow up. J Urol. 2007 May;177(5):1703-8. doi: 10.1016/j.juro.2007.01.039. PubMed PMID: 17437789
3. Lardas M, Stewart F, Scrimgeour D, Hofmann F, Marconi L, Dabestani S, Bex A, Volpe A, Canfield SE, Staehler M, Hora M, Powles T, Merseburger AS, Kuczyk MA, Bensalah K, Mulders PF, Ljungberg B, Lam TB. Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. Eur Urol. 2016 Aug;70(2):265-80. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.034. Epub 2015 Dec 23. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.034. PubMed PMID: 26707869
4. Abaza R. Initial series of robotic radical nephrectomy with vena caval tumor thrombectomy. Eur Urol. 2011 Apr;59(4):652-6. doi: 10.1016/j.eururo.2010.08.038. Epub 2010 Sep 16. doi: 10.1016/j.eururo.2010.08.038. PubMed PMID: 20846783
5. Abdollah F, Sun M, Thuret R, Schmitges J, Shariat SF, Perrotte P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Mortality and morbidity after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a population-based study. Ann Surg Oncol. 2011 Oct;18(10):2988-96. Ann Surg Oncol. 2011 Oct;18(10):2988-96. doi: 10.1245/s10434-011-1715-2. Epub 2011 Apr 16. PubMed PMID: 21499808

5.2 Trattamento chirurgico della malattia avanzata

Nefrectomia citoriduttiva

Nell'era del trattamento con citochine, due studi prospettici randomizzati (SWOG-trial 8949 [1], EORTC 30947 [2]) 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 [3] 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% [3].
Una serie di studi osservazionali ha evidenziato un costante beneficio della nefrectomia citoriduttiva in termini di sopravvivenza globale, con HR variabili da 0.39 a 0.68 [4]. Rimane comunque ancora la necessità di acquisire informazioni non viziate da *confounding* (data la mancanza di studi randomizzati) sul ruolo della nefrectomia citoriduttiva associato alle attuali opzioni di terapia sistemica.

Bibliografia

1. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, Caton JR Jr, Munshi N, Crawford ED. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med. 2001 Dec 6;345(23):1655-9. doi: 10.1056/NEJMoa003013. PubMed PMID: 11759643
2. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet. 2001 Sep 22;358(9286):966-70. doi: 10.1016/s0140-6736(01)06103-7. PubMed PMID: 11583375
3. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol. 2004 Mar;171(3):1071-6. doi: 10.1097/01.ju.0000110610.61545.ae. PubMed PMID: 14767273
4. Bhindi B, Abel EJ, Albiges L, Bensalah K, Boorjian SA, Daneshmand S, Karam JA, Mason RJ, Powles T, Bex A. Systematic Review of the Role of Cytoreductive Nephrectomy in the Targeted Therapy Era and Beyond: An Individualized Approach to Metastatic Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2019 Jan;75(1):111-128. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.016. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30467042.

Quesito clinico N. 12:

Nei pazienti affetti da neoplasia renale metastatica, candidati a terapia sistemica e suscettibili di trattamento chirurgico [P] la nefrectomia [I] è raccomandabile in associazione al trattamento medico in termini di miglioramento della sopravvivenza [C]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 4 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

Con l'introduzione delle terapie a bersaglio molecolare (target therapy, TT) e dei migliori risultati conseguiti da tali farmaci rispetto all'immunoterapia in termini di sopravvivenza globale (overall survival, OS), il ruolo e il *timing* della nefrectomia citoriduttiva (CN) sono stati oggetto di rivalutazione per mezzo di due studi randomizzati (CARMENA, NCT00930033 ed EORTC 30073 SURTIME, NCT01099423).

Lo studio CARMENA [1] è un trial randomizzato di fase 3 mirato alla comparazione tra NC seguita da terapia sistemica con sunitinib e la sola terapia sistemica in pazienti con carcinoma renale a cellule chiare metastatico a rischio intermedio-alto secondo modello prognostico del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Il disegno dello studio era di non inferiorità, con un margine fissato a HR 1.20. La randomizzazione è stata stratificata in base alla classe di rischio.
L'arruolamento, durato 8 anni, si è fermato a 450 pazienti (57% a rischio intermedio e 43% a rischio sfavorevole) rispetto ai 576 previsti. A un follow up mediano di 50.9 mesi, sunitinib da solo ha dimostrato di essere non inferiore in termini di sopravvivenza rispetto nefrectomia *upfront* seguita da sunitinib (HR: 0.89; LC95%: 0.71, 1.10), senza evidenza di interazione in base alla classe di rischio (HR 0.92; LC95% 0.68, 1.24 nell'*intermediate risk group Vs* HR 0.86; LC95% 0.62, 1.17 nel *poor risk group*). Non sono inoltre emerse differenze significative tra i due bracci di trattamento in termini di attività e di tempo alla progressione.
Il 38.1% dei pazienti ha presentato eventi avversi di grado 3 o 4: 32.8% nel braccio nefrectomia seguita da sunitinib *Vs* 42.7% nel braccio di pazienti trattati con solo sunitinib.

Lo studio multicentrico randomizzato di fase III SURTIME [2, 3] è stato disegnato per verificare l'efficacia della terapia con sunitinib seguita da CN (in assenza di progressione a sunitinib) rispetto a CN immediata seguita da sunitinib, in pazienti con carcinoma renale a cellule chiare, metastatico, a rischio intermedio-alto. Lo studio prevedeva un campione iniziale di 458 pazienti, ma a causa del rallentato arruolamento (98 pazienti totali inclusi in 19 centri in quasi 6 anni), lo studio è stato chiuso prematuramente.
La sequenza sunitinib-CN ha comunque evidenziato un vantaggio in termini di OS (HR 0.57; LC95%: 0.34, 0.95) rispetto alla sequenza CN-sunitinib, con stima delle mediane di 32.4 V*s* 15.0 mesi.
L'analisi del profilo di sicurezza ha evidenziato complicanze sovrapponibili tra nefrectomia differita e nefrectomia immediata, con eventi avversi correlati alla chirurgia osservati nel 52% e nel 53% dei casi, rispettivamente. Nessun paziente trattato con sunitinib *upfront* ha perso l'eleggibilità chirurgica successivamente alla terapia

Un'analisi retrospettiva mono-istituzionale condotta su 119 pazienti con nuova diagnosi di pazienti con carcinoma renale a cellule chiare metastatico [4], pur confermando l'opportunità di fare precedere la terapia sistemica alla CN in pazienti a rischio intermedio-alto, ha però identificato una coorte di pazienti (non pienamente rappresentata nello studio CARMENA) per i quali il trattamento sistemico potrebbe essere dilazionato di almeno 6 mesi; tale popolazione comprende la malattia oligometastatica, il polmone come unica sede di metastasi e la presenza di ≤2 criteri sec. IMDC.

Limiti delle evidenze

I due studi randomizzati considerati sono viziati da insufficiente potenza statistica e dalla mancanza di informazione (*indirectness* di Popolazione) su pazienti a buona prognosi. Le evidenze sono inoltre riferite al solo sunitinib e vi è incertezza sulla trasferibilità (*indirectness* di Intervento) delle stesse ad altre terapie attualmente oggetto di considerazione. L'analisi retrospettiva era viziata da *selection bias* e dalla *indirectness* di Intervento descritta per i due studi randomizzati. La qualità globale dell'evidenza è quindi da considerarsi come Bassa.

Bilancio tra benefici e danni

Le evidenze considerate suggeriscono che per i pazienti a rischio intermedio-alto i benefici della nefrectomia siano prevalenti rispetto ai danni quando questa venga programmata a seguire la terapia sistemica. Nei pazienti a miglior prognosi, ove è anche da considerarsi la possibilità di dilazionare la terapia sistemica, il rapporto tra benefici e danni appare più favorevole.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	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], la nefrectomia citoriduttiva [I] può essere presa in considerazione dopo terapia sistemica in caso di non progressione alla stessa	**Positiva debole**
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da neoplasia renale oligometastatica o non oligometastatica *good risk* secondo MSKCC, candidati a terapia sistemica e suscettibili di trattamento chirurgico [P], la nefrectomia citoriduttiva [I] dovrebbe essere presa in considerazione prima del trattamento medico in alternativa al solo trattamento medico [C]	**Positiva forte**
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°12

1. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, Geoffrois L, Thiery-Vuillemin A, Cormier L, Lang H, Guy L, Gravis G, Rolland F, Linassier C, Lechevallier E, Beisland C, Aitchison M, Oudard S, Patard JJ, Theodore C, Chevreau C, Laguerre B, Hubert J, Gross-Goupil M, Bernhard JC, Albiges L, Timsit MO, Lebret T, Escudier B. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Aug 2;379(5):417-427. doi: 10.1056/NEJMoa1803675. Epub 2018 Jun 3. PubMed PMID: 29860937
2. Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, van Thienen JV, Blank CU, van Velthoven R, Del Pilar Laguna M, Wood L, van Melick HHE, Aarts MJ, Lattouf JB, Powles T, de Jong Md PhD IJ, Rottey S, Tombal B, Marreaud S, Collette S, Collette L, Haanen J. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019 Feb 1;5(2):164-170. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5543. PubMed PMID: 30543350
3. De Bruijn RE, Mulders P, Jewett MA et al. Surgical safety of cytoreductive nephrectomy following sunitinib: results from the multicentre, randomised controlled trial of immediate versus deferred nephrectomy (SURTIME). Eur Urol. 2019 Oct;76(4):437-440
4. Roussel E, Verbiest A, Milenkovic U, Van Cleynenbreugel B, Van Poppel H, Joniau S, Beuselinck B, Albersen M. Too good for CARMENA: criteria associated with long systemic therapy free intervals post cytoreductive nephrectomy for metastatic clear cell renal cell carcinoma. Scand J Urol. 2020 Dec;54(6):493-499. doi: 10.1080/21681805.2020.1814858. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32924729

5.3 Trattamento medico della malattia avanzata

Opzioni terapeutiche di prima linea

Sono attualmente disponibili in Italia 6 opzioni terapeutiche di prima linea: sunitinib, pazopanib, cabozantinib (con indicazione limitata ai pazienti con rischio intermedio-sfavorevole sec. classificazione IMDC), pembrolizumab + axitinib, bevacizumab + IFN-α e temsirolimus (con indicazione limitata ai pazienti con rischio sfavorevole sec. classificazione MSKCC).

Alla luce della recente approvazione di nuovi farmaci/combinazioni di trattamento sistemico iniziale dei pazienti metastatici, la formulazione dei quesiti relativi ai VEGF-TKI precedentemente oggetto di raccomandazione è via via cambiata, in termini sia di Popolazione obiettivo sia di terapia di Confronto. In alcuni casi i quesiti sono stati omessi, non risultando più essere rilevanti per la pratica clinica.

Nel capitolo verranno inoltre descritte le evidenze scientifiche riguardanti opzioni terapeutiche future attualmente non approvate da AIFA, per le quali non è permesso produrre raccomandazioni.

Quesito clinico N. 13:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio favorevole sec. MSKCC/IMDC, il trattamento con sunitinib è raccomandabile come approccio terapeutico di prima intenzione?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 2 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

Nelle precedenti edizioni di questa Linea Guida sunitinib era associato a una forte raccomandazione a favore, indipendentemente dalla classe di rischio MSKCC, sulla base dello studio registrativo di confronto con IFN-alfa [1]. Sunitinib è stato quindi scelto come braccio di controllo per la sperimentazione di nuovi VEGF-TKI (cabozantinib) o combinazioni comprendenti inibitori del checkpoint immunitario (pembrolizumab + axitinib, avelumab + axitinib, nivolumab + ipilimumab), che hanno dimostrato una superiorità rispetto a sunitinib limitatamente ai pazienti a rischio intermedio-alto sec. IMDC e per i quali si rimanda ai quesiti specifici a seguire.

L'unica combinazione di farmaci attualmente approvata e ammessa a rimborso da parte di AIFA per la popolazione di pazienti oggetto del quesito è quella composta da pembrolizumab + axitinib, i cui dati sono stati aggiornati a dicembre 2020 [2].
Nel sottogruppo di 269 pazienti a rischio favorevole, sunitinib ha evidenziato una minore attività (RR^{ORR} 0.72; LC95%: 0.59, 0.88) rispetto alla combinazione, ma con sopravvivenza globale sovrapponibile (HR^{OS} 0.94; LC95%: 0.54, 1.67) e un più tardivo deterioramento della qualità di vita ($HR^{TTD\ FKSI\text{-}DRS}$ 0.69; LC95%: 0.55, 0.88) (dato relativo all'intera popolazione arruolata).
Riguardo agli outcome di danno (dati relativi all'intera popolazione arruolata), se l'incidenza di eventi avversi gravi è tendenzialmente sovrapponibile ($RR^{TEAE\ G3\text{-}5}$ 0.93; LC95%: 0.85, 1.03), a favore di sunitinib vi è una minore incidenza di eventi avversi tali da comportare un'interruzione definitiva del trattamento ($RR^{interruzione}$ 0.39; LC95%: 0.28, 0.54) e ovviamente anche degli eventi avversi immuno-correlati (RR^{AEOSI} 0.16; LC95%: 0.08, 0.32).

Limiti delle evidenze
Lo studio considerato era stratificato per classe di rischio, ma privo di mascheramento, con conseguente alto rischio di *performance* e *detection bias* per i parametri di qualità di vita e tollerabilità. In alcuni casi si è riscontrata un'imprecisione delle stime e un'*indirectness* in mancanza di informazioni specifiche alla popolazione oggetto del quesito. La qualità globale dell'evidenza è quindi da considerarsi come Bassa.

Bilancio tra benefici e danni
Vista la sostanziale sovrapponibilità in termini di efficacia, associata a un minor deterioramento della qualità di vita e a una migliore tollerabilità rispetto alla combinazione pembrolizumab + axitinib, il rapporto tra benefici e danni di sunitinib nella sottopopolazione di pazienti in esame può essere considerato come favorevole.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio favorevole sec. MSKCC/IMDC, il trattamento di prima linea con sunitinib può essere preso in considerazione	**Positiva debole**
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°13

1. 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.
2. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Pouliot F, Melichar B, Vynnychenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, McDermott RS, Bedke J, Tamada S, Yin L, Chen M, Molife LR, Atkins MB, Rini BI. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):1563-1573. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8. Epub 2020 Oct 23. Erratum in: Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):e553. PMID: 33284113

Quesito clinico n. 14:
Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio favorevole sec. MSKCC/IMDC, il trattamento con pazopanib è raccomandabile come approccio terapeutico di prima intenzione?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 4 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

Nelle precedenti edizioni di questa Linea Guida pazopanib era associato a una forte raccomandazione a favore, indipendentemente dalla classe di rischio MSKCC, sulla base di uno studio di non inferiorità *Vs* sunitinib [1] e di un ulteriore studio di *patient preference* [2]. A differenza di sunitinib, pazopanib non è stato scelto come braccio di controllo per la sperimentazione di nuovi VEGF-TKI o combinazioni comprendenti inibitori del checkpoint immunitario, e il giudizio sulla conferma o meno della raccomandazione a favore non può che basarsi sulla conferma della sovrapponibilità tra i due principi attivi, con specifico riferimento alla popolazione a rischio favorevole.

Nello studio COMPARZ [1] si era evidenziata una sostanziale sovrapponibilità in termini di sopravvivenza globale (HR^{OS} 0.91; LC95%: 0.76, 1.08) nella popolazione ITT; riguardo alla sopravvivenza libera da progressione vi era la dimostrazione di non-inferiorità di pazopanib rispetto a sunitinib (HR^{PFS} 1.05; LC95%: 0.90, 1.22), sempre relativamente alla popolazione ITT; l'unica informazione sulla prognosi dei 279 pazienti a rischio favorevole era rappresentata dal *Forest plot* dell'analisi per sottogruppi della PFS, dalla quale tuttavia emergeva l'assenza di interazione legata alla classe di rischio.

Una recente *network meta-analysis* (NMA) [3] provvede invece a fornire informazioni specifiche sul confronto tra pazopanib e sunitinib nei pazienti a rischio favorevole, con HR^{PFS} 1.02 (LC95%: 0.74, 1.39) e HR^{OS} 0.88 (LC95%: 0.64, 1.21).

Le evidenze disponibili sui *patient reported outcomes* (PROs) sono per la maggior parte a favore di pazopanib, tuttavia i differenziali dei punteggi dei diversi questionari considerati (FACT-F, FKSI-19) sono stati inferiori alle specifiche soglie di rilevanza clinica [1]. Dallo studio PISCES [2], che confrontava pazopanib e sunitinib nelle due possibili sequenze, è emersa una sostanziale preferenza dei pazienti per pazopanib; la perdita alla valutazione del 32% dei casi rende tuttavia non risolutiva tale evidenza.

Riguardo agli outcome di danno, emerge un diverso quadro di tossicità prevalenti per i due farmaci: i pazienti trattati con sunitinib, rispetto a quelli trattati con pazopanib, hanno avuto una maggiore incidenza di *fatigue* (63% *Vs* 55%), sindrome mano-piede (50% *Vs*. 29%) e trombocitopenia (78% *Vs* 41%); i pazienti trattati con pazopanib hanno avuto una maggiore incidenza di tossicità epatica (60%, *Vs* 43% con sunitinib).

Una più recente analisi dei dati di tollerabilità e qualità di vita condotta sui casi arruolati nello studio COMPARZ [4] ha evidenziato a favore dei pazienti trattati con pazopanib un lieve prolungamento (123 *Vs*

114 giorni) del *Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease or Toxicity of treatment* (Q-TWiST[1]), dovuto secondo gli Autori al minor tempo trascorso da tali pazienti in presenza di tossicità di grado 3-4.

Limiti delle evidenze

Entrambi gli studi randomizzati di riferimento sono affetti da limitazioni metodologiche di rilievo. Le stime di OS e PFS dello studio COMPARZ, così come l'analisi *post hoc* del Q-TWIST sono affette da *imprecision* legata alla dimensione degli intervalli di confidenza; lo studio PISCES è viziato da un'importante perdita di pazienti alla valutazione; entrambi gli studi sono viziati da *indirectness* riguardo alla popolazione specificamente oggetto del quesito clinico.
I risultati emersi dalla NMA sono viziati da *imprecision* legata alla dimensione degli intervalli di confidenza. La qualità globale dell'evidenza è quindi da considerarsi come Bassa.

Bilancio tra benefici e danni

Vista la sostanziale sovrapponibilità in termini di efficacia nei confronti di sunitinib (e indirettamente nei confronti della combinazione pembrolizumab + axitinib, *v. quesito N°13*) e al favorevole dato assoluto di controllo di progressione, incidenza di tossicità, e qualità di vita mantenuta dal paziente durante la terapia, il rapporto tra benefici e danni di pazopanib nella sottopopolazione di pazienti in esame può essere considerato come favorevole.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio favorevole sec. MSKCC/IMDC, il trattamento di prima linea con pazopanib può essere preso in considerazione	**Positiva debole**
COI: C. Porta è co-Autore della ref. [2] e si è astenuto dalla procedura di formulazione della raccomandazione		

Bibliografia inerente al quesito N°14

1. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):722-31. doi: 10.1056/NEJMoa1303989. PMID: 23964934.
2. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, Gschwend JE, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins R, Sevin E, Négrier S, Khan S, Diaz J, Redhu S, Mehmud F, Cella D. 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. doi:. Epub 2014 Mar 31. PMID: 24687826
3. Cao G, Wu X, Wang Z, Tian X, Zhang C, Wu X, Zhang H, Jing G, Yan T. What is the optimum systemic treatment for advanced/metastatic renal cell carcinoma of favourable, intermediate and poor risk, respectively? A systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2020 Aug 27;10(8):e034626. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034626. PMID: 32859659; PMCID: PMC7454197.

[1] end-point che comprende in sé la progressione di malattia, la sopravvivenza, le tossicità sviluppate e la qualità di vita mantenuta dal paziente durante la terapia

4. Beaumont JL, Salsman JM, Diaz J, Deen KC, McCann L, Powles T, Hackshaw MD, Motzer RJ, Cella D. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of pazopanib versus sunitinib in patients with renal cell carcinoma. Cancer. 2016 Apr 1;122(7):1108-15. doi: 10.1002/cncr.29888. Epub 2016 Jan 27. PMID: 27000445; PMCID: PMC4996632

Quesito clinico n. 15: Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare il trattamento di combinazione con Pembrolizumab + Axitinib è raccomandabile come approccio terapeutico di prima intenzione?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 2 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

La combinazione pembrolizumab + axitinib è l'unica associazione contenente un inibitore del checkpoint immunitario attualmente[2] ammessa al rimborso da AIFA sulla base dei risultati dello studio KN426, nel quale 861 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico a cellule chiare sono stati randomizzati a ricevere come prima linea di trattamento la combinazione pembrolizumab + axitinib *Vs* sunitinib [1,2].
A un follow-up mediano di oltre 30 mesi, tale combinazione si è dimostrata efficace in termini sia di PFS sia di OS. Tuttavia, pur in assenza di interazione statistica tra efficacia e classe di rischio sec. IMDC, in presenza di differenze sostanziali di *baseline risk* [3] di decesso per ogni causa tra classe di rischio favorevole (15%) e classe di rischio intermedio-alto (48%), si è deciso di formulare raccomandazioni separate per tali sottogruppi prognostici.

Rischio favorevole
Nel sottogruppo di 269 pazienti a rischio favorevole, la combinazione pembrolizumab + axitinib ha evidenziato una maggiore attività (RR^{ORR} 1.38; LC95%: 1.13, 1.69) e un miglior controllo della progressione (HR^{PFS} 0.79; LC95%: 0.57, 1.09) rispetto a sunitinib, ma con sopravvivenza globale sovrapponibile (HR^{OS} 1.06; LC95%: 0.60, 1.86).

Rischio intermedio-alto
Nel sottogruppo di 592 pazienti a rischio intermedio-alto, la combinazione pembrolizumab + axitinib ha evidenziato una maggiore attività (RR^{ORR} 1.58; LC95%: 1.32, 1.90) rispetto a sunitinib, con una riduzione del 31% del rischio di progressione (HR^{PFS} 0.69; LC95%: 0.56, 0.84) e del 37% del rischio di decesso (HR^{OS} 0.63; LC95%: 0.50, 0.81).

Riguardo agli outcome di danno e ai *patient-reported outcomes* (dati relativi all'intera popolazione arruolata), se l'incidenza di eventi avversi gravi è tendenzialmente sovrapponibile ($RR^{TEAE\ G3\text{-}5}$ 1.07; LC95%: 0.97, 1.18), a carico della combinazione vi è una maggiore incidenza di eventi avversi tali da comportare un'interruzione definitiva del trattamento ($RR^{interruzione}$ 2.56; LC95%: 1.85, 3.54) e ovviamente anche degli eventi avversi immuno-correlati (RR^{AEOSI} 6.27; LC95%: 3.14, 12.51); è stato infine osservato un più precoce deterioramento della qualità di vita ($HR^{TTD\ FKSI\text{-}DRS}$ 1.44; LC95%: 1.14, 1.82).

Limiti delle evidenze

Lo studio considerato era stratificato per classe di rischio, ma privo di mascheramento, con conseguente alto rischio di *performance* e *detection bias* per i parametri di qualità di vita e tollerabilità. In alcuni casi si è riscontrata un'imprecisione delle stime e un'*indirectness* in mancanza di informazioni specifiche alla popolazione oggetto del quesito. La qualità globale dell'evidenza è quindi da considerarsi come Bassa.

Bilancio tra benefici e danni

La combinazione pembrolizumab + axitinib ha dimostrato una maggiore attività e di un miglior controllo della progressione a fronte di un più precoce deterioramento della qualità di vita e a una minore tollerabilità

[2] al momento della pubblicazione della presente Linea Guida
[3] stima sec. Kaplan-Meier calcolata alla mediana di follow-up del braccio di controllo

rispetto a sunitinib (e indirettamente anche rispetto a pazopanib, *v. quesito N° 14*). La presenza o meno del beneficio in termini di OS influenza quindi il giudizio sul rapporto tra benefici e danni: *incerto* nella sottopopolazione a minor rischio prognostico e *nettamente favorevole* nei pazienti a rischio intermedio-alto.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio favorevole sec. IMDC, il trattamento di prima linea con pembrolizumab + axitinib può essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta	**Positiva debole**
Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio intermedio-alto sec. IMDC, il trattamento di prima linea con pembrolizumab + axitinib dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta	**Positiva forte**
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°15

1. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q, Perini RF, Chen M, Atkins MB, Powles T; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30779529.
2. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Pouliot F, Melichar B, Vynnychenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, McDermott RS, Bedke J, Tamada S, Yin L, Chen M, Molife LR, Atkins MB, Rini BI. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):1563-1573. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8. Epub 2020 Oct 23. Erratum in: Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):e553. PMID: 33284113

Quesito clinico n. 16: Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio intermedio-sfavorevole sec. IMDC, il trattamento con cabozantinib è raccomandabile come approccio terapeutico di prima intenzione?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 5 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

Nelle precedenti edizioni di questa Linea Guida cabozantinib era associato a una forte raccomandazione a favore sulla base dello studio registrativo di confronto con sunitinib [1]. In tale studio, cabozantinib ha infatti determinato rispetto a sunitinib una riduzione relativa del 52% (HR 0.48; LC95%: 0.31, 0.74) del rischio di progressione valutato dal Comitato Indipendente; a un follow-up mediano di oltre 25 mesi si sono registrati nel braccio sperimentale 25 eventi progressione in meno (LC 95%: da 11 a 36 eventi "in meno") ogni 100

pazienti trattati, rispetto al braccio di controllo [2].
Nel braccio sperimentale è stato inoltre osservato un aumento di oltre 4 mesi del tempo libero da sintomi/tossicità (TWIST) rispetto al braccio di controllo (differenza in media: 137 giorni; LC95%: 60, 214) [3]. L'analisi della sopravvivenza globale ha evidenziato per cabozantinib una riduzione relativa del 20% del rischio di decesso (HR 0.80; LC95%: 0.53, 1.21); la riduzione assoluta del rischio è stata di 8 decessi in meno ogni 100 pazienti trattati, nel corso degli oltre 34 mesi di follow-up mediano; tale risultato è tuttavia affetto da una evidente imprecisione (LC95%: da 22 eventi "in meno" a 8 eventi "in più") [2].
Riguardo agli outcome di danno, nei pazienti trattati con cabozantinib è stata osservata una marginale riduzione relativa del rischio di eventi avversi di grado 3-4 rispetto a sunitinib (RR 0.96; LC95%: 0.75, 1.24), con riduzione assoluta di 3 eventi ogni 100 pazienti trattati (LC95%: da 16 eventi "in meno" a 15 eventi "in più"). La percentuale di pazienti trattati con cabozantinib che ha dovuto interrompere il trattamento causa un evento avverso farmaco-correlato è stata ancora marginalmente inferiore rispetto al sunitinib (RR 0.92; LC95%: 0.50, 1.71), con riduzione assoluta di 2 eventi ogni 100 pazienti trattati (LC95%: da 11 eventi "in meno" a 16 eventi "in più") [1].

L'unica combinazione di farmaci attualmente approvata e ammessa a rimborso da parte di AIFA per la popolazione di pazienti oggetto del quesito è quella composta da pembrolizumab + axitinib, i cui dati sono stati aggiornati a dicembre 2020 [4] e per la quale è presente in questa Linea Guida una forte raccomandazione a favore (*v. quesito N°15*).
Una recente *network meta-analysis* (NMA) permette di effettuare un confronto indiretto tra cabozantinib e la combinazione pembrolizumab + axitinib; il *ranking* [4] per la PFS è sovrapponibile (*mean of rank* 2.47 per cabozantinib e 2.64 per la combinazione), mentre è evidente un considerevole vantaggio di pembrolizumab + axitinib (*mean of rank* 1.53 *Vs* 5.93 di cabozantinib) nel *ranking* relativo alla OS; cabozantinib è invece in vantaggio rispetto a pembrolizumab + axitinib (*mean of rank* 7.57 *Vs* 15.29) nel *ranking* relativo alla evenienza di interruzione definitiva del trattamento susseguente a reazione avversa [5].

Limiti delle evidenze

Lo studio CABOSUN era privo di mascheramento, con conseguente alto rischio di *performance* e *detection bias* per i parametri di qualità di vita e tollerabilità; in alcuni casi è stata riscontrata un'imprecisione delle stime [1-3].
Il confronto indiretto risente dei limiti metodologici degli studi considerati (alto rischio di *performance* e *detection bias* e di *imprecision*) con probabili problemi di *similarity* (data l'incertezza sulla sovrapponibilità delle caratteristiche dei bracci di confronto comune). La qualità globale dell'evidenza è quindi da considerarsi come Bassa.

Bilancio tra benefici e danni

Anche nel confronto indiretto con pembrolizumab + axitinib, cabozantinib ha confermato l'efficacia nel controllo della progressione e il favorevole profilo di tollerabilità. Per tale motivo, anche nel dubbio di una possibile minore efficacia in termini di sopravvivenza globale, il rapporto tra benefici e danni è da considerarsi come favorevole.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica

[4] ordine gerarchico di uno specifico intervento (relativo a tutti gli interventi considerati) per l'outcome in esame

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio intermedio-sfavorevole sec. Motzer, il trattamento di prima linea con cabozantinib può essere preso in considerazione	**Positiva debole**
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°16

1. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, Feldman DR, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, George DJ, Morris MJ. 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. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7398. Epub 2016 Nov 14. Erratum in: J Clin Oncol. 2017 Nov 10;35(32):3736. J Clin Oncol. 2018 Feb 10;36(5):521. PubMed PMID: 28199818
2. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, Walsh M, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, Feldman DR, Mangeshkar M, Scheffold C, George D, Morris MJ. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. European Journal of Cancer (2018) 94 (115-125).
3. Chen RC, Choueiri TK, Feuilly M, Meng J, Lister J, Marteau F, Falchook AD, Morris MJ, George DJ, Feldman DR. Quality-adjusted survival with first-line cabozantinib or sunitinib for advanced renal cell carcinoma in the CABOSUN randomized clinical trial (Alliance). Cancer. 2020 Dec 15;126(24):5311-5318. doi: 10.1002/cncr.33169. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33022096; PMCID: PMC7756547.
4. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Pouliot F, Melichar B, Vynnychenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, McDermott RS, Bedke J, Tamada S, Yin L, Chen M, Molife LR, Atkins MB, Rini BI. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):1563-1573. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8. Epub 2020 Oct 23. Erratum in: Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):e553. PMID: 33284113
5. Heo JH, Park C, Ghosh S, Park SK, Zivkovic M, Rascati KL. A network meta-analysis of efficacy and safety of first-line and second-line therapies for the management of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Pharm Ther. 2021 Feb;46(1):35-49. doi: 10.1111/jcpt.13282. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33112003.

Altre opzioni terapeutiche

Bevacizumab + IFN-α

Lo studio randomizzato di fase III AVOREN, pubblicato da Escudier et al. nel 2007 [1,2], condotto su un campione di 649 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico non precedentemente trattati si prefiggeva di valutare la combinazione bevacizumab (10 mg/kg per via endovenosa ogni 2 settimane) + IFN-α (9 MIU sottocute tre volte a settimana) vs IFN-α + placebo.

Gli endpoint dello studio erano OS, PFS e tossicità. Lo studio ha evidenziato una OS di 23.3 mesi con bevacizumab+IFN-α vs 21.3 mesi con IFN-α+placebo (HR, 0.91; IC al 95%, 0.76-1.10; P = 0.3360). Il braccio sperimentale ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di risposta obiettiva (31 vs 12%, valutato dagli investigatori) e PFS mediana (10.2 vs 5.4 mesi) ed un profilo di tossicità accettabile. Tra le tossicità più frequenti: ipertensione G3/4 nel 3.3% vs 0.66% (RR, 4.96; IC al 95%, 1.11-22.21), fatigue G3/4 nel 11.9% vs 0.82% (RR, 1.49; IC al 95%, 0.93-2.4), proteinuria G3/4 nel 6.5% vs 0% (RR, 40.61; IC al 95%, 2.47-666.56), rispettivamente per bevacizumab + IFN-α e IFN-α + placebo.

Lo studio randomizzato di fase III CALGB 90206 pubblicato da Rini et al. nel 2008 [3,4], è stato condotto su un campione di 732 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico non precedentemente trattati ed ha valutato la combinazione bevacizumab (10 mg/kg per via endovenosa ogni 2 settimane) + IFN-α (9 MIU sottocute tre volte a settimana) vs IFN-α+placebo. Gli endpoint dello studio erano OS, PFS, tassi di risposta e tossicità. I risultati dello studio sono stati: una mOS 18.3 con bevacizumab+IFN-α vs 17.4 mesi con IFN-α+placebo, HR 0.86 (IC al 95%, 0.73-1.01, p = 0.097); una mPFS di 8.5 mesi (IC al 95%, 7.5-9.7) con bevacizumab+IFN-α vs 5.2 mesi (IC al 95%, 3.1-5.6) con IFN-α+placebo, HR 0.67 (IC al 95%, 0.57-0.79, p <0.0001); risposte obiettive rispettivamente nel 25.5% con bevacizumab+IFN-α vs 13.1% con IFN-α+placebo. Per quanto riguarda la tossicità: ipertensione G3/4 nel 9.8% vs 0% (RR, 69.62; (IC al 95%, 4.29-1129.99), fatigue G3/4 nel 36.6% vs 29.8% (RR, 1.23; IC al 95%, 0.99-1.51), proteinuria G3/4 nel 15.3% vs 0.29% (RR, 53.40; IC al 95%, 7.43-383.66), rispettivamente per bevacizumab+IFN-α e IFN-α+placebo.

Temsirolimus

Lo studio randomizzato di fase III pubblicato da Hudes et al. nel 2007 [5], è stato condotto su un campione di 626 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico, non precedentemente trattati, categoria di rischio sfavorevole secondo i criteri MSKCC, ed ha confrontato temsirolimus (somministrato alla dose di 25 mg per via endovenosa, settimanalmente) vs IFN-α2a (18 MIU sottocute tre volte la settimana) vs una combinazione di entrambi i farmaci, somministrati a più basse dosi (temsirolimus 15 mg/ev una volta a settimana + IFN-α 6 MIU sottocute tre volte la settimana). Gli endpoint dello studio erano OS, PFS e tossicità. Lo studio ha evidenziato una OS di 10.9 mesi (IC al 95%, 8.6-12.7) con temsirolimus vs 7.3 mesi (IC al 95%, 6.1–8.8) con IFN-α, HR 0.73 (IC al 95%, 0.58-0.92), p = 0.008; PFS di 5.5 mesi (IC al 95%, 3.9–7.0) con temsirolimus vs 3.1 mesi (IC al 95%, 2.2-3.8) con IFN- α, HR 0.74 (IC al 95%, 0.6-0.91), p<0.001; nessun vantaggio dalla combinazione dei due farmaci. In termini di tossicità riscontrate: astenia G3/4 nell' 11% dei pazienti con temsirolimus e nel 26% dei pazienti con IFN, RR, 0.47; IC al 95%, 0.21-0.8) (P<0.001), rash G3/4 nel 4% e 0%, RR, 8.66; IC al 95%, 0.47-159.7), iperlipidemia G3/4 nel 3% e 1%, RR, 2.88; IC al 95%, 0.3-27.5), iperglicemia G3/4 nell' 11% e 2%, RR, 5.29; IC al 95%, 1.19-23.56).

A seguito di ciò, temsirolimus è stato registrato da EMA ed FDA, ed è rimborsato dall'AIFA per l'impiego in prima linea in pazienti a rischio sfavorevole sec. i criteri MSKCC modificati, come da protocollo registrativo (presenza di almeno tre dei sei fattori di rischio riportati nello studio).

Prospettive future

Nivolumab + ipilimumab

Lo studio randomizzato di fase III CheckMate 214 pubblicato da Motzer et. al nel 2018 [6], ed aggiornato l'anno successivo [7], ha valutato l'associazione di nivolumab ed ipilimumab rispetto a sunitinib in 1096 pazienti affetti da carcinoma renale avanzato non precedentemente trattati con terapia sistemica.

Gli endpoint primari dello studio – valutati in maniera gerarchica – erano OS, ORR e PFS nei pazienti classificati a rischio prognostico intermedio o sfavorevole secondo i criteri IMDC, pur essendo stati arruolati nello studio anche pazienti a prognosi favorevole (endpoint esploratorio).

Ad un follow-up mediano di 32.4 mesi, il beneficio della combinazione nivolumab-ipilimumab versus sunitinib, è mantenuto per i pazienti a rischio intermedio-sfavorevole, sia per quanto riguarda l'OS (mediana non raggiunta [IC al 95% 35.6-non stimabile] vs 26.6 mesi [IC al 95%, 22.1-33.4]; HR, 0.66; IC al 95%, 0.54-0.80], p <0.0001), la PFS (mediana 8.2 mesi [IC al 95%, 6.9-10.0] vs 8.3 mesi [IC al 95%, 7.0-8.8]; HR, 0.77; IC al 95%, 0.65-0.90], p = 0.0014) e la percentuale di pazienti che ottengono una risposta obiettiva (178 [42%] di 425 contro 124 [29%] di 422; p = 0.0001).

Nel Gennaio 2019, EMA ha autorizzato l'impiego di nivolumab in combinazione con ipilimumab come prima linea terapeutica dei pazienti affetti da carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio o sfavorevole. La combinazione di nivolumab + ipilimumab non è ancora resa rimborsabile da AIFA al momento della stesura di queste LG.

Avelumab + axitinib

Lo studio Javelin Renal 101 pubblicato nel 2019 da Rini et al. [8] ha randomizzato 886 pazienti, affetti da carcinoma renale a cellule chiare (21% a basso rischio, 62% a rischio intermedio e 16% ad alto rischio), di cui il 63% PDL-1 positivo (≥1%), a ricevere la combinazione avelumab-axitinib versus sunitinib. Gli endpoint primari erano PFS e OS nei pazienti PDL-1 positivi; gli endpoint secondari erano PFS, OS e ORR nella popolazione ITT. Ad un follow-up di 13 mesi [9], la combinazione ha confermato i benefici sulla PFS e sul tasso di risposte obiettive su tutta la popolazione a prescindere dalle categorie di rischio e di espressione di PDL-1. La PFS è risultata essere di 13.8 mesi per la combinazione versus 7.0 mesi per sunitinib nei pazienti PDL-1 positivi, con una riduzione del rischio di progressione di malattia o morte pari al 38% (HR, 0.62; p <0.0001); 13.3 mesi vs 8.0 mesi (HR, 0.69; p = .0001) nella popolazione ITT. Nei pazienti PD-L1+ la ORR è stata 55.2% (4% RC) per la combinazione vs 25.5% per il braccio controllo; nella popolazione ITT: 51.4% (3% RC) versus 25.7%. I dati sulla sopravvivenza globale non sono ancora maturi.
Nell'Ottobre 2019 EMA ha approvato la combinazione di avelumab e axitinib per il trattamento di prima linea del carcinoma renale a cellule chiare avanzato mentre, al momento della stesura di queste LG, AIFA non ne ha ancora autorizzato la rimborsabilità.

Tivozanib

Nell'Agosto 2017, Tivozanib è stato approvato da EMA per il trattamento dei pazienti affetti da carcinoma renale avanzato sulla base dei dati dello studio clinico randomizzato di fase 3, TIVO-1 [10], che ha confrontato tivozanib con sorafenib in 517 pazienti con carcinoma renale metastatico non precedentemente trattati o in progressione dopo citochine. La PFS mediana nel braccio trattato con tivozanib è risultata di 11.9 mesi rispetto ai 9.1 mesi del braccio sorafenib (HR, 0.797; IC al 95%, 0.639-0.993; P = 0.042) mentre, per i pazienti non precedentemente trattati (ovvero in prima linea pura), la PFS mediana è risultata di 12.7 mesi rispetto ai 9.1 mesi nel braccio naïve (HR, 0.756; IC al 95%, 0.580-0.985; P = 0.037). Per quanto riguarda il tasso di risposta alla revisione centralizzata è stato del 33.1% con tivozanib (IC al 95%, 27.4% - 39.2%), rispetto al 23.3% con sorafenib (IC al 95%, 18.3%-29.0%) (P = 0.014). I dati sulla sopravvivenza generale (OS) hanno mostrato un'efficacia sovrapponibile dei due farmaci (OS: 29 mesi).
Al momento della stesura di queste LG, tivozanib non è stato reso rimborsabile da AIFA come trattamento di prima linea per il carcinoma renale avanzato.

Bibliografia

1. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab vs. sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378:1277-90.
7. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial [published correction appears in Lancet Oncol. 2019 Aug 21] [published correction appears in Lancet Oncol. 2020 Jun;21(6):e304]. Lancet Oncol. 2019;20(10):1370‐1385. doi:10.1016/S1470-2045(19)30413-9.

8. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib vs. Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2019;12:1103-1115.
9. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, et al. Updated Efficacy Results From the JAVELIN Renal 101 Trial: First-Line Avelumab Plus Axitinib Versus Sunitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. Ann Oncol. 2020 Apr 25:S0923-7534(20)39308-X. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.010. Online ahead of print.
10. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib vs. sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol 2013;31:3791-9.

Opzioni terapeutiche successive alla prima linea

Negli ultimi anni la quota di pazienti con carcinoma renale metastatico che riceve un trattamento medico oltre la I linea di terapia è in aumento (circa il 64% sec. Stukalin I et al, *Kidney Cancer* 2018). Al momento della stesura delle presenti linee guida, i farmaci disponibili e rimborsabili in Italia come opzioni di trattamento per pazienti affetti da carcinoma renale metastatico o avanzato pretrattati con almeno una linea terapeutica precedente sono sei: nivolumab, cabozantinib, sunitinib, axitinib, everolimus, sorafenib.

1. Nivolumab

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 programmed death-ligand-1(PD-L1) ed il PD-L2. Il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività dei linfociti T che è stato dimostrato essere coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie T cellulari a livello del microambiente tumorale (a differenza del recettore CTLA-4 che svolge la sua funzione inibitoria prevalentemente 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 e attivazione dei linfociti T e della secrezione delle citochine. Nivolumab potenzia le risposte delle cellule T, incluse le risposte antitumorali, attraverso il blocco del legame del recettore PD-1 ai ligandi PD-L1 e PD-L2 [1,2].

Bibliografia

1. Hamid O, Carvajal RD. Anti-programmed death-1 and anti-programmed death-ligand 1 antibodies in cancer therapy. Expert Opin Biol Ther. 2013 Jun;13(6):847-61. doi: 10.1517/14712598.2013.770836. Review. PubMed PMID: 23421934.
2. Nurieva RI, Liu X, Dong C. Molecular mechanisms of T-cell tolerance. Immunol Rev. 2011 May;241(1):133-44. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01012.x. Review. PubMed PMID: 21488895.

Quesito Clinico n° 17: Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico (variante istologica a cellule chiare), *pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr,* il trattamento con *Nivolumab* è raccomandabile come approccio terapeutico di prima intenzione?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 8 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

Lo studio di fase III CheckMate-025 ha arruolato 821 pazienti con carcinoma renale metastatico, precedentemente trattati con uno o due linee di terapia anti-VEGF/VEGFr, che sono stati randomizzati 1:1 a ricevere nivolumab 3 mg/kg endovena ogni 2 settimane o everolimus 10 mg/die per via orale [1]. Il processo

di randomizzazione prevedeva una stratificazione per regione di arruolamento (Stati Uniti/Canada *vs* Ovest Europa *vs* resto del mondo), per rischio prognostico secondo la classificazione del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC; buono *vs* intermedio *vs* sfavorevole), per numero di precedenti terapie antiangiogeniche (1 *vs* 2). Era consentito proseguire il trattamento oltre la progressione di malattia se era presente un beneficio clinico e una buona tollerabilità del farmaco. Con un follow-up mediano di 72 mesi [2] nivolumab è risultato associato ad una sopravvivenza globale di 25.8 mesi e everolimus di 19.7 mesi (HR 0.73; LC98.5%: 0.62, 0.85,). Il beneficio in OS ottenuto con nivolumab era presente in tutti i sottogruppi pre-specificati nel processo di stratificazione alla randomizzazione. In un'analisi di sottogruppo non pre-pianificata, il vantaggio in OS è stato osservato indipendentemente dall'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali, 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 (23% nivolumab *vs* 4% everolimus; odds ratio 5.98; LC95%: 3.68, 9.72). Il 35% dei pazienti trattati con nivolumab ha ottenuto una progressione di malattia come miglior risposta al trattamento ed il tempo mediano alla risposta con nivolumab è stato di 3.5 mesi (*range* 1.4-24.8).
Una successiva pubblicazione, relativa ad ulteriori analisi di sottogruppo non pre-pianificate dello studio CheckMate-025, ha confermato come il vantaggio, sia in termini di OS che di ORR fosse indipendente dal gruppo prognostico [definito sia secondo la classificazione MSKCC che secondo quella definita dall' International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)], dall'età, dalla sede e dal numero di siti di metastasi, dal numero e dalla durata delle precedenti terapie, dal tipo di precedente trattamento (pazopanib, sunitinib, interleuchina-2). Gli autori in particolare hanno sottolineato come l'entità del beneficio ottenuto con nivolumab *vs* everolimus fosse ragguardevole nel sottogruppo di pazienti *poor risk* secondo la classificazione MSKCC (HR 0.48; LC95%: 0.32,0.70) [3].
La PFS mediana è stata pari a 4.6 mesi (LC95%: 3.7, 5.4) nel gruppo trattato con nivolumab e 4.4 mesi (LC95%: 3.7, 5.5) nel gruppo trattato con everolimus (HR 0.84; LC95%: 0.72, 0.99). Per quanto riguarda la tossicità, nivolumab è risultato ben tollerato, con una migliore QoL (valutata su questionario FKSI-DRS) [4] e minor tossicità di grado 3 e 4 rispetto ad everolimus. Le tossicità più frequenti con nivolumab sono state stanchezza (33% dei pazienti), nausea (14%), prurito (14%), diarrea (12%) e perdita di appetito (12%). Si è infine osservato un rilevante aumento (3.3 mesi; LC95%: 1.7, 5.0) della sopravvivenza in assenza di progressione o tossicità (Q-TWIST) [5].
Un'ulteriore pubblicazione, sempre relativa allo studio CheckMate-025 [6], ha descritto come un sottogruppo selezionato di pazienti (il 13% dei pazienti andati incontro a progressione di malattia) trattati con nivolumab oltre la progressione di malattia definita dai RECIST, ha ottenuto un successivo beneficio in termini di riduzione (≥ 30%) del carico tumorale, indipendentemente dalla risposta precedentemente ottenuta, e con un profilo di tossicità accettabile.

Tra le varie revisioni sistematiche con *network meta-analysis* (NMA) pubblicate nel corso degli anni, si è scelto di considerare quella – seppure meno recente – più corrispondente alla attuale situazione regolatoria italiana [7]. In particolare, era di specifico interesse per il presente quesito il confronto indiretto con cabozantinib e axitinib. Nei confronti di cabozantinib, nivolumab è stato associato a un rilevante aumento del rischio di progressione (HR 1.73; ICr95%: 1.35, 2.21) e a un marginale aumento del rischio di decesso (HR 1.11; ICr95%: 0.84, 1.46). Nei confronti di axitinib, nivolumab è invece associato a un minor rischio in termini sia di PFS (HR 0.81; ICr95%: 0.51, 1.29) sia di OS (HR 0.56; ICr95%: 0.20, 1.62).

Non essendo disponibili nel lavoro appena discusso confronti indiretti su outcome di tollerabilità, tali informazioni sono ricavabili da una revisione sistematica più recente [8] e quindi comprendente anche lenvatinib (non rimborsato in Italia). Nel *ranking* [5] relativo alla evenienza di interruzione definitiva del

[5] ordine gerarchico di uno specifico intervento (relativo a tutti gli interventi considerati) per l'outcome in esame

trattamento susseguente a reazione avversa, nivolumab è in *svantaggio* rispetto ad axitinib (*mean of rank* 4.58 *Vs* 1.59) ma in *vantaggio* rispetto a cabozantinib (*mean of rank* 4.58 *Vs* 7.58); lenvatinib è associato al peggior *ranking* in termini di tollerabilità (8.77), ed è quindi tale da non interferire nei confronti indiretti sopra presentati.

Limiti delle evidenze

Lo studio CheckMate-025 [1-5] era privo di mascheramento, con conseguente alto rischio di *performance* e *detection bias* per i parametri di qualità di vita e tollerabilità; in alcuni casi è stata riscontrata un'imprecisione delle stime. I confronti indiretti [6-7] risentono dei limiti metodologici degli studi considerati (alto rischio di *performance* e *detection bias* e di *imprecision*) con probabili problemi di *similarity* (data l'incertezza sulla sovrapponibilità delle caratteristiche dei bracci di confronto comune).

La qualità globale dell'evidenza è quindi da considerarsi come Bassa.

Bilancio tra benefici e danni

Nivolumab ha evidenziato una netta prevalenza in termini sia di benefici sia di danni nel confronto diretto con everolimus. Nel confronto indiretto con axitinib, la stima di una maggiore efficacia è da ritenersi comunque prevalente rispetto una quella di una minore tollerabilità. Nel confronto indiretto con cabozantinib non emerge una netta prevalenza della stima di minore efficacia (solo in termini di PFS) rispetto a quella di una migliore tollerabilità. Per tali motivi, il bilancio tra benefici e danni è da considerarsi come favorevole.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	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**
COI: G. Procopio è co-Autore delle ref. [1-2] e si è astenuto dalla procedura di formulazione della raccomandazione		

Bibliografia inerente al quesito N°17

1. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gauler TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26406148; PMCID: PMC5719487.
2. Motzer RJ, Escudier B, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Plimack ER, Procopio G, McDermott DF, Castellano D, Choueiri TK, Donskov F, Gurney H, Oudard S, Richardet M, Peltola K, Alva AS, Carducci M, Wagstaff J, Chevreau C, Fukasawa S, Tomita Y, Gauler TC, Kollmannsberger CK, Schutz FA, Larkin J, Cella D, McHenry MB, Saggi SS, Tannir NM. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. Cancer. 2020 Sep 15;126(18):4156-4167. doi: 10.1002/cncr.33033. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32673417
3. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al. CheckMate-025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2017 Dec;72(6):962-971. doi: 10.1016/j.eururo.2017.02.010. PMID: 28262413.
4. Cella D, Grünwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F, Bennett B, DeRosa M, Berry S, Broglio K, Berghorn E, Motzer RJ. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus

everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):994-1003. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30125-5. Epub 2016 Jun 6. Erratum in: Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):e270. PMID: 27283863; PMCID: PMC5521044

5. Shah R, Botteman M, Solem CT, Luo L, Doan J, Cella D, Motzer RJ. A Quality-adjusted Time Without Symptoms or Toxicity (Q-TWiST) Analysis of Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC). Clin Genitourin Cancer. 2019 Oct;17(5):356-365.e1. doi: 10.1016/j.clgc.2019.05.010. Epub 2019 May 31. PMID: 31272883.
6. Escudier B, Motzer RJ, Sharma P, Wagstaff J, Plimack ER, Hammers HJ, Donskov F, Gurney H, Sosman JA, Zalewski PG, Harmenberg U, McDermott DF, Choueiri TK, Richardet M, Tomita Y, Ravaud A, Doan J, Zhao H, Hardy H, George S. Treatment Beyond Progression in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab in CheckMate 025. Eur Urol. 2017 Sep;72(3):368-376. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.037. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28410865
7. Amzal B, Fu S, Meng J, Lister J, Karcher H. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. PLoS One. 2017 Sep 8;12(9):e0184423. doi: 10.1371/journal.pone.0184423. PMID: 28886175; PMCID: PMC5590935.
8. Heo JH, Park C, Ghosh S, Park SK, Zivkovic M, Rascati KL. A network meta-analysis of efficacy and safety of first-line and second-line therapies for the management of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Pharm Ther. 2021 Feb;46(1):35-49. doi: 10.1111/jcpt.13282. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33112003.

2. Cabozantinib

L'inibizione delle proteine MET e AXL, caratteristica dell'antiangiogenico orale Cabozantinib, sembra essere un meccanismo d'azione chiave di tale farmaco, dal momento che questi recettori sono implicati nella resistenza (in particolar modo quella acquisita) alle terapie anti-VEGF/VEGFr [1-3].

Bibliografia

1. Yakes FM, Chen J, Tan J, Yamaguchi K, Shi Y, Yu P, Qian F, Chu F, Bentzien F, Cancilla B, Orf J, You A, Laird AD, Engst S, Lee L, Lesch J, Chou YC, Joly AH. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. Mol Cancer Ther. 2011 Dec;10(12):2298-308. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0264. Epub 2011 Sep 16. PMID: 21926191.
2. Shojaei F, Lee JH, Simmons BH, Wong A, Esparza CO, Plumlee PA, Feng J, Stewart AE, Hu-Lowe DD, Christensen JG. HGF/c-Met acts as an alternative angiogenic pathway in sunitinib-resistant tumors. Cancer Res. 2010 Dec 15;70(24):10090-100. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0489. Epub 2010 Oct 15. PMID: 20952508.
3. Zhou L, Liu XD, Sun M, Zhang X, German P, Bai S, Ding Z, Tannir N, Wood CG, Matin SF, Karam JA, Tamboli P, Sircar K, Rao P, Rankin EB, Laird DA, Hoang AG, Walker CL, Giaccia AJ, Jonasch E. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. Oncogene. 2016 May;35(21):2687-97. doi: 10.1038/onc.2015.343. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26364599; PMCID: PMC4791213.

Quesito Clinico n° 18: Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico (variante istologica a cellule chiare), *pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr,* il trattamento con *Cabozantinib* è raccomandabile come approccio terapeutico di prima intenzione?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 6 voci bibliografiche (v. appendice N.1)

Nello studio di fase III METEOR, 650 pazienti con carcinoma renale metastatico che hanno ricevuto un precedente trattamento con almeno un inibitore di VEGF/VEGFr e in progressione radiologica durante il trattamento o entro sei mesi dopo l'ultima somministrazione di inibitore di VEGF/VEGFr, sono stati randomizzati a ricevere cabozantinib alla dose di 60 mg/die o everolimus alla dose di 10 mg/die [1]. Il processo di randomizzazione prevedeva una stratificazione per rischio prognostico secondo la classificazione MSKCC (buono *vs* intermedio *vs* sfavorevole) e per numero di precedenti terapie antiangiogeniche (1 *Vs* ≥2).

A un follow-up di 28 mesi, la sopravvivenza mediana era di 21.4 mesi Vs 17.1 mesi per everolimus (HR 0.70; LC95%: 0.58, 0.85), con assenza di interazione con i parametri oggetto di stratificazione.
Lo studio ha riportato una PFS mediana pari a 7.4 mesi per i pazienti trattati con cabozantinib e di 3.9 mesi in quelli trattati con everolimus (HR 0.51; LC95%: 0.41, 0.62). Cabozantinib ha anche determinato un miglioramento dei tassi risposta: l'ORR è stata del 17% (LC95%: 13%, 22%) con cabozantinib e del 3% (LC95%: 2%, 6%) con everolimus [2]. Nei pazienti trattati con cabozantinib il tempo mediano di risposta è stato di 1.9 mesi (range 1.6-11.0) ed il 14% dei pazienti ha ottenuto una progressione di malattia come miglior risposta al trattamento. L'efficacia di cabozantinib è risultata indipendente dal trattamento ricevuto in prima linea [3]. In termini di tossicità, il 39% dei pazienti trattati con cabozantinib ha evidenziato una tossicità di grado ≥3 (40% nei pazienti trattati con everolimus); le interruzioni definitive del trattamento causa reazioni avverse sono state del 12% per cabozantinib e 11% per everolimus [2].
Cabozantinib ha infine dilazionato in maniera significativa il deterioramento della qualità di vita (punteggio del questionario FKSI-DRS) (HR 0.65; LC95%: 0.54, 0.78) [4].

La possibilità di effettuare un confronto indiretto con nivolumab e axitinib (opzioni di seconda linea rimborsate da AIFA e oggetto di raccomandazione in questa Linea Guida) è offerta dalla revisione sistematica con *network meta-analysis* (NMA) pubblicata da Amzal et al. nel 2017 [5], tra le varie opzioni la più corrispondente alla attuale situazione regolatoria italiana. Nei confronti di nivolumab, cabozantinib è stato associato a una importante riduzione del rischio di progressione (HR 0.58; ICr95%: 0.45, 0.74) e a una marginale riduzione del rischio di decesso (HR 0.90; ICr95%: 0.69, 1.19). Nei confronti di axitinib, cabozantinib è ugualmente associato a un minor rischio in termini sia di PFS (HR 0.47; ICr95%: 0.29, 0.76) sia di OS (HR 0.51; ICr95%: 0.18, 1.48).

Non essendo disponibili nel lavoro appena discusso confronti indiretti su outcome di tollerabilità, tali informazioni sono ricavabili da una revisione sistematica più recente [6] e quindi comprendente anche lenvatinib (non rimborsato in Italia). Nel *ranking* [6] relativo alla evenienza di interruzione definitiva del trattamento susseguente a reazione avversa, cabozantinib è in *svantaggio* sia rispetto a nivolumab (*mean of rank* 7.58 *Vs* 4.58) sia rispetto ad axitinib (*mean of rank* 7.58 *Vs* 1.59); lenvatinib è associato al peggior *ranking* in termini di tollerabilità (8.77), ed è quindi tale da non interferire nei confronti indiretti sopra presentati.

Limiti delle evidenze

Lo studio METEOR [1-4] era privo di mascheramento, con conseguente alto rischio di *performance* e *detection bias* per i parametri di qualità di vita e tollerabilità; in alcuni casi è stata riscontrata un'imprecisione delle stime. I confronti indiretti [5-6] risentono dei limiti metodologici degli studi considerati (alto rischio di *performance* e *detection bias* e di *imprecision*) con probabili problemi di *similarity* (data l'incertezza sulla sovrapponibilità delle caratteristiche dei bracci di confronto comune).

La qualità globale dell'evidenza è quindi da considerarsi come Bassa.

Bilancio tra benefici e danni

Cabozantinib ha evidenziato una netta prevalenza in termini di indicatori di beneficio e di qualità di vita nel confronto diretto con everolimus; la tollerabilità era invece nel complesso sovrapponibile. Un vantaggio in termini di efficacia è confermato anche nel confronto indiretto con axitinib e nivolumab, rispetto ai quali vi è però evidenza di una minore tollerabilità. Si ritiene comunque che da un punto di vista globale i benefici osservati siano nettamente prevalenti rispetto ai danni.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica

[6] ordine gerarchico di uno specifico intervento (relativo a tutti gli interventi considerati) per l'outcome in esame

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	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 intenzione.	**Positiva forte**
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°18

1. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1814-23. doi: 10.1056/NEJMoa1510016. PubMed PMID: 26406150.
2. Motzer RJ, Escudier B, Powles T, Scheffold C, Choueiri TK. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018 May;118(9):1176-1178. doi: 10.1038/s41416-018-0061-6. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29576624; PMCID: PMC5943250.
3. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, Gurney H, Rha SY, Park SH, Geertsen PF, Gross-Goupil M, Grande E, Suarez C, Markby DW, Arroyo A, Dean M, Choueiri TK, George D. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018 Sep;119(6):663-669. doi: 10.1038/s41416-018-0164-0. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30197417; PMCID: PMC6173766.
4. Cella D, Escudier B, Tannir NM, Powles T, Donskov F, Peltola K, Schmidinger M, Heng DYC, Mainwaring PN, Hammers HJ, Lee JL, Roth BJ, Marteau F, Williams P, Baer J, Mangeshkar M, Scheffold C, Hutson TE, Pal S, Motzer RJ, Choueiri TK. Quality of Life Outcomes for Cabozantinib Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: METEOR Phase III Randomized Trial. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):757-764. doi: 10.1200/JCO.2017.75.2170. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29377755; PMCID: PMC6804841.
5. Amzal B, Fu S, Meng J, Lister J, Karcher H. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. PLoS One. 2017 Sep 8;12(9):e0184423. doi: 10.1371/journal.pone.0184423. PMID: 28886175; PMCID: PMC5590935.
6. Heo JH, Park C, Ghosh S, Park SK, Zivkovic M, Rascati KL. A network meta-analysis of efficacy and safety of first-line and second-line therapies for the management of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Pharm Ther. 2021 Feb;46(1):35-49. doi: 10.1111/jcpt.13282. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33112003.

Ad oggi, non esistono trials di confronto diretto tra cabozantinib e nivolumab, né fattori predittivi di risposta validati, che possano aiutare il clinico a decidere quale dei due trattamenti proporre a pazienti pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr. Nonostante ciò, alcuni dati riportati nei rispettivi trials, come la velocità di risposta al trattamento (mediana di 3.5 mesi per nivolumab, 1.9 mesi per cabozantinib), probabilità di ottenere una progressione di malattia come miglior risposta al trattamento (35% con nivolumab, 14% con cabozantinib) e alcuni fattori clinici legati al paziente (come comorbilità, compliance, controindicazioni a trattamento con immunoterapia o con inibitori tirosin-chinasici) possono essere presi in considerazione nella pratica clinica come elementi utili nel processo decisionale [1].

Bibliografia

1. Bersanelli M, Buti S. Cabozantinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Latest Findings and Clinical Potential. Ther Adv Med Oncol. 2017 Oct;9(10):627-636. doi: 10.1177/1758834017724314. PubMed PMID: 28974985.

3. Axitinib

Quesito Clinico n° 19: Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico (variante istologica a cellule chiare), pretrattati con inibitori di VEGF/TKIr, il trattamento con axitinib è raccomandabile come approccio terapeutico di prima intenzione?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 6 voci bibliografiche (v. appendice N.1)

Axitinib è un potente e selettivo inibitore orale della tirosin-chinasi che agisce su VEGFr-1, VEGFr-2 e VEGFr-3. Nello studio di fase III AXIS, condotto su soggetti affetti da carcinoma renale metastatico a cellule chiare in progressione dopo un trattamento di I linea (con sunitinib, bevacizumab + interferon-α, temsirolimus o citochine), 723 pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere axitinib 5 mg x 2/die o sorafenib 800 mg/die; prima del processo di randomizzazione era prevista una stratificazione dei pazienti per performance status e tipo di trattamento precedentemente ricevuto [1].
Per quanto inerente al quesito (pazienti pretrattati con VEGF/VEGFr, nello specifico: sunitinib) vi è stata una sostanziale sovrapponibilità tra i trattamenti in termini di OS [mediana 15.2 mesi con axitinib *Vs* 16.5 mesi con sorafenib (HR 0.997; LC95%: 0.782, 1.270)]; axitinib ha invece evidenziato un miglior controllo della progressione [(mediana 6.5 mesi *Vs* 4·4 mesi (HR 0.719; LC95%: 0.572, 0.903)] [2].
Gli eventi avversi riportati più frequentemente per axitinib e sorafenib erano rispettivamente: diarrea (54% *vs* 52%), ipertensione (42% *vs* 30%), stanchezza (37% *vs* 28%), nausea (30% *vs* 19%), diminuzione dell'appetito (31% *vs* 26%), disfonia (28% *vs* 12%) e eritrodisestesia palmo-plantare (28% *vs* 51%) [2].
In termini di qualità di vita, per i parametri considerati nello studio (FKSI-15, FKSI-DRS, EQ-5D ed EQ-5D VAS) non sono state evidenziate differenze clinicamente rilevanti (con riferimento alle specifiche MID) [3].
Un'analisi a posteriori pubblicata recentemente da Bracarda et al. [4] identifica nei pazienti con assenza di malattia *bulky*, rischio favorevole/intermedio sec. MSKCC o IMDC e assenza di metastasi ossee/epatiche quelli più suscettibili di ottenere un beneficio dal trattamento con axitinib.

La possibilità di effettuare un confronto indiretto con nivolumab e cabozantinib (opzioni di seconda linea rimborsate da AIFA e oggetto di raccomandazione in questa Linea Guida) è offerta dalla revisione sistematica con *network meta-analysis* (NMA) pubblicata da Amzal et al. nel 2017 [5], tra le varie opzioni la più corrispondente alla attuale situazione regolatoria italiana. Nei confronti di nivolumab, axitinib è stato associato a un importante incremento del rischio sia di progressione (HR 1.24; ICr95%: 0.78, 1.96) sia di decesso (HR 1.78; ICr95%: 0.62, 5.09). Nei confronti di cabozantinib, axitinib è stato ugualmente associato a un maggior rischio in termini sia di PFS (HR 2.13; ICr95%: 1.32, 3.43) sia di OS (HR 1.96; ICr95%: 0.68, 5.70).

Non essendo disponibili nel lavoro appena discusso confronti indiretti su outcome di tollerabilità, tali informazioni sono ricavabili da una revisione sistematica più recente [6] e quindi comprendente anche lenvatinib (non rimborsato in Italia). Nel *ranking* [7] relativo alla evenienza di interruzione definitiva del trattamento susseguente a reazione avversa, axitinib è in *vantaggio* sia rispetto a nivolumab (*mean of rank* 1.59 *Vs* 4.58) sia rispetto a cabozantinib (*mean of rank* 1.59 *Vs* 7.58); lenvatinib è associato al peggior *ranking* in termini di tollerabilità (8.77), ed è quindi tale da non interferire nei confronti indiretti sopra presentati.

Limiti delle evidenze

Lo studio AXIS [1-4] era privo di mascheramento, con conseguente alto rischio di *performance* e *detection bias* per i parametri di qualità di vita e tollerabilità; in alcuni casi è stata riscontrata un'imprecisione delle stime. I confronti indiretti [5-6] risentono dei limiti metodologici degli studi considerati (alto rischio di

[7] ordine gerarchico di uno specifico intervento (relativo a tutti gli interventi considerati) per l'outcome in esame

performance e *detection bias* e di *imprecision*) con probabili problemi di *similarity* (data l'incertezza sulla sovrapponibilità delle caratteristiche dei bracci di confronto comune).

La qualità globale dell'evidenza è quindi da considerarsi come Bassa.

Bilancio tra benefici e danni

Nel confronto diretto con sorafenib, vi era a favore di axitinib sono un vantaggio in termini di controllo della progressione (in assenza di differenze in termini di OS e con tollerabilità sovrapponibile).

Nonostante la buona tollerabilità, axitinib è risultato inferiore in termini di efficacia nel confronto indiretto sia con nivolumab sia con cabozantinib. Si ritiene quindi che da un punto di vista globale i benefici osservati non possano essere giudicati prevalenti rispetto ai danni.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	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 Axitinib non dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima intenzione.	**Negativa debole**
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°19

1. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. Epub 2011 Nov 4. Erratum in: Lancet. 2012 Nov 24;380(9856):1818. PMID: 22056247.
2. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Oudard S, Gore ME, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Rini BI. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 May;14(6):552-62. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7. Epub 2013 Apr 16. Erratum in: Lancet Oncol. 2013 Jun;14(7):e254. PMID: 23598172.
3. 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. PMID: 23579211; PMCID: PMC3668468.
4. Bracarda S, Bamias A, Casper J, Negrier S, Sella A, Staehler M, Tarazi J, Felici A, Rosbrook B, Jardinaud-Lopez M, Escudier B. Is Axitinib Still a Valid Option for mRCC in the Second-Line Setting? Prognostic Factor Analyses From the AXIS Trial. Clin Genitourin Cancer. 2019 Jun;17(3):e689-e703. doi: 10.1016/j.clgc.2019.03.017. Epub 2019 Apr 1. PMID: 31072748
5. Amzal B, Fu S, Meng J, Lister J, Karcher H. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. PLoS One. 2017 Sep 8;12(9):e0184423. doi: 10.1371/journal.pone.0184423. PMID: 28886175; PMCID: PMC5590935.
6. Heo JH, Park C, Ghosh S, Park SK, Zivkovic M, Rascati KL. A network meta-analysis of efficacy and safety of first-line and second-line therapies for the management of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Pharm Ther. 2021 Feb;46(1):35-49. doi: 10.1111/jcpt.13282. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33112003.

Altre opzioni terapeutiche

Sorafenib è un inibitore orale di diversi bersagli molecolari presenti sia nella cellula tumorale che nei vasi sanguigni del tumore, possedendo sia attività anti-serin/treonin-chinasica (RAF chinasi) che anti-tirosin-chinasica (c-KIT, FLT-3, VEGFr-2, VEGFr-3 e PDGFr-ß). A sostegno dell'uso di Sorafenib in II linea di trattamento dopo fallimento con un inibitore di VEGF/VEGFr, sussistono evidenze derivate dagli studi randomizzati di fase III AXIS (già descritto sopra) e "INTORSECT", in cui sorafenib è stato utilizzato come braccio di controllo [1,2,3]. Lo studio INTORSECT è uno studio di fase III randomizzato che ha arruolato 512 pazienti (17% dei quali con istologia non a cellule chiare) progrediti ad una I linea con sunitinib; i pazienti venivano randomizzati 1:1 a ricevere temsirolimus o sorafenib [3]. L'obiettivo primario era la PFS e lo studio era stato disegnato per dimostrare la superiorità di temsirolimus *vs* sorafenib in questo setting. Le mediane di PFS e OS riscontrate negli studi AXIS e INTORSECT per sorafenib sono state, rispettivamente, pari a 4.4 (95%CI 2.9-4.7) e 3.9 (95%CI 2.8-4.2) mesi, 16.5 (95%CI 17.7-19.2) e 16.6 (CI95% 10.1-14.8) mesi. Riguardo alle reazioni avverse, e sempre per gli stessi due studi, sono stati rilevati, rispettivamente, episodi di diarrea di grado G3-G4 nel 7.6% e 5.6% dei casi, stanchezza G3-G4 nel 3.9% e 7.1%, eritrodisestesia palmo-plantare G3-G4 nel 17.2% e 15.1%, ipertensione arteriosa G3-G4 nel 12.1% [1].
Sono stati inoltre recentemente pubblicati i risultati di un altro studio randomizzato di fase III (nell'ambito della terapia di III-IV linea) che ha utilizzato sorafenib come braccio di controllo nel setting di pazienti con carcinoma renale metastatico pretrattato. Si tratta dello studio "TIVO-3", che ha randomizzato 350 pazienti, dopo fallimento di almeno una linea terapeutica (il 60% aveva ricevuto due linee, il 40% tre linee, per la maggior parte inibitori tirosin-chinasici e il 26% inibitori del checkpoint immunitario), a ricevere tivozanib 1.5 mg/die o sorafenib 800 mg/die [4]. Tivozanib è un potente inibitore orale selettivo di VEGFr 1-2-3, con lunga emivita (4-5 giorni) e disegnato per minimizzare gli effetti tossici off-target, approvato dall'European Medicines Agency (EMA) per il trattamento in I linea di pazienti affetti da carcinoma renale metastatico. L'obiettivo primario dello studio TIVO-3 era la PFS (la progressione veniva confermata da una revisione radiologica indipendente), mentre obiettivi secondari erano l'OS, l'ORR, la durata della risposta e la tollerabilità. Sia gli sperimentatori che i pazienti erano a conoscenza del braccio a cui questi ultimi venivano assegnati dopo la randomizzazione. Tivozanib ha dimostrato un significativo aumento della PFS mediana (5.6 mesi, 95%CI 5.3-7.3) rispetto a sorafenib (3.9 mesi, 95%CI 3.7-5.5; HR 0.73, 95%CI 0.56-0.94; p = 0.016); la PFS a due anni era 18% per tivozanib e 5% per sorafenib; la percentuale di risposte obiettive era 18% per tivozanib e 8% per sorafenib; la tossicità di grado 3-4 è stata del 44% nei pazienti trattati con tivozanib e 55% nei pazienti trattati con sorafenib. All'interim analisi, non è stata rilevata alcuna differenza in OS tra i due bracci di trattamento [4].
Infine, lo studio "GOLD" è un altro trial randomizzato di fase III condotto in pazienti con carcinoma renale metastatico che avevano ricevuto almeno due linee precedenti di trattamento (includenti un inibitore di VEGF/VEGFr e un inibitore di mTOR): tale studio ha randomizzato (1:1) 284 pazienti a ricevere dovitinib (un inibitore tirosin-chinasico orale anti-VEGFr, -FGFr e -PDGFr, alla dose di 500 mg/die per 5 giorni a settimana) o sorafenib (800 mg/die) [5]. Lo studio era stato disegnato per dimostrare la superiorità di dovitinib rispetto a sorafenib e l'obiettivo primario dello studio (anche in questo caso, non raggiunto) era la PFS: la PFS mediana è risultata essere pari a 3.7 mesi (95%CI 3.5-3.9) per i pazienti trattati con dovitinib e 3.6 mesi (95%CI 3.5-3.7) in quelli trattati con sorafenib (HR 0.86, 95%CI 0.72-1.04; p = 0·063, a una coda). Nessun nuovo segnale in termini di tossicità dovute a sorafenib è emerso da questo studio [5].
Complessivamente, gli studi AXIS, INTORSECT, TIVO-3 e GOLD hanno dimostrato in modo consistente come in II e III-IV linea, dopo precedente trattamento con almeno un inibitore di VEGF/VEGFr, sia ragionevole attendersi con l'utilizzo di sorafenib, una PFS mediana (obiettivo primario di questi studi) di circa 4 mesi, comunque inferiore rispetto ai rispettivi bracci sperimentali in 3 di 4 studi (e sovrapponibile tra i due bracci nel quarto studio), a fronte di un profilo di tossicità accettabile.

Everolimus è un inibitore, per uso orale, del pathway di mTOR (*mTOR inhibitor*, mTORi). Lo studio RECORD-1, pubblicato da Motzer et al. nel 2008 e aggiornato nel 2010 [6,7], è uno 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 inibitori di VEGFr (sorafenib e/o sunitinib, ma erano ammessi anche altri trattamenti precedenti) che aveva come obiettivo primario la PFS, mentre l'OS, l'ORR e la tollerabilità erano obiettivi secondari. Complessivamente, lo studio ha evidenziato: una PFS mediana di 4.9 mesi (95CI% 4.0-5.5) con everolimus e 1.9 mesi (95CI% 1.8-1.9 mesi) con placebo (HR, 0.33; 95CI% 0.25-0.43; $p < 0.001$); una OS mediana di 14.8 mesi con everolimus *vs* 14.4 mesi con placebo (HR 0.87; 95CI% 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 influenzato 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% dei pazienti con everolimus *vs* 0% con placebo, nessuna risposta completa; una tossicità di grado prevalentemente medio-basso: anemia, stomatite, rash cutaneo, stanchezza, infezioni (con polmoniti di grado 3 osservate nel 3% dei casi) e dispnea sono stati gli effetti collaterali di maggior rilievo a fronte di una 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.
Come già illustrato precedentemente, sia lo studio CheckMate-025 [8,9] che lo studio METEOR [10-12] hanno dimostrato un chiaro vantaggio di cabozantinib e nivolumab in termini di OS ed ORR (PFS solo nello studio METEOR) rispetto al braccio di controllo con everolimus. Inoltre, un ulteriore studio prospettico di fase II che ha randomizzato (1:1:1) 153 pazienti progrediti ad un precedente trattamento con inibitore di VEGF/VEGFr, a ricevere everolimus (10 mg/die) o lenvatinib (24 mg/die) o la combinazione di lenvatinib (18 mg/die) più everolimus (5 mg/die), ha confermato la superiorità in termini di PFS, RR e OS della combinazione rispetto a solo everolimus (si veda il capitolo successivo per ulteriori dettagli relativi a questo studio) [13,14].
Everolimus ha quindi "performato" in modo molto simile nei tre studi randomizzati sopra citati in cui era utilizzato come braccio di controllo (mOS mediana pari a 19.6, 16.5 e 15.4 mesi, PFS mediana pari a 4.4, 3.8 e 5.6 mesi, ORR pari a 5%, 5% e 0%, rispettivamente), rendendo consistente l'inferiorità di everolimus verso questi tre farmaci (nivolumab, cabozantinib, lenvatinib + everolimus) nella malattia avanzata e pretrattata.
Infine, una metanalisi includente quattro studi retrospettivi (937 pazienti) condotta con lo scopo di confrontare l'impatto sull' OS di everolimus (545 pazienti) *vs* temsirolimus (392 pazienti) in II linea dopo fallimento di un inibitore di VEGFr, ha rilevato come il trattamento con everolimus fosse associato a una riduzione del rischio di morte del 26% rispetto a temsirolimus (HR 0.74, 95%CI 0.59-0.93; $p = 0.008$): nonostante la natura retrospettiva degli studi inclusi in questa metanalisi gli autori non hanno rilevato significativa eterogeneità o bias di pubblicazione [15].

Bibliografia

1. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. Erratum in: Lancet. 2012 Nov 24;380(9856):1818. PubMed PMID: 22056247.
2. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 May;14(6):552-62. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7. PubMed PMID: 23598172.
3. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. 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. PubMed PMID: 24297950.

4. Rini B, Pal SK, Escudier BJ, et al. Tivozanib Versus Sorafenib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (TIVO-3): A Phase 3, Multicentre, Randomised, Controlled, Open-Label Study. Lancet Oncol. 2020 Jan;21(1):95-104. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30735-1. PubMed PMID: 31810797.
5. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Mar;15(3):286-96. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70030-0. PubMed PMID: 24556040.
6. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet. 2008 Aug 9;372(9637):449-56. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9. PubMed PMID: 18653228.
7. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010 Sep 15;116(18):4256-65. doi: 10.1002/cncr.25219. PubMed PMID: 20549832
8. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665. PubMed PMID: 26406148.
9. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al. CheckMate-025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2017 Dec;72(6):962-971. doi: 10.1016/j.eururo.2017.02.010. PubMed PMID: 28262413.
10. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1814-23. doi: 10.1056/NEJMoa1510016. PubMed PMID: 26406150.
11. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):917-927. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3. PubMed PMID: 27279544.
12. Motzer RJ, Escudier B, Powles T, et al. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018 May;118(9):1176-1178. doi: 10.1038/s41416-018-0061-6. PubMed PMID: 29576624.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015 Nov;16(15):1473-1482. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9. Erratum in: Lancet Oncol. 2016 Jul;17 (7):e270. Erratum in: Lancet Oncol. 2018 Oct;19(10):e509. PubMed PMID: 26482279.
14. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, et al. Independent Assessment of Lenvatinib Plus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. Lancet Oncol. 2016 Jan;17(1):e4-5. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00543-4. PubMed PMID: 26758760.
15. Iacovelli R, Santoni M, Verzoni E, et al. Everolimus and Temsirolimus Are Not the Same Second-Line in Metastatic Renal Cell Carcinoma. A Systematic Review and Meta-Analysis of Literature Data. Clin Genitourin Cancer. 2015 Apr;13(2):137-41. doi: 10.1016/j.clgc.2014.07.006. PubMed PMID: 25160521

4. Trattamenti dimostratisi efficaci ma non ancora rimborsati in Italia: combinazione di lenvatinib ed everolimus, tivozanib.

Sia l'FDA (US Food and Drug Administration) che l'EMA hanno approvato lenvatinib (inibitore orale multitarget dei recettori tirosin chinasici VEGFr-1, VEGFr-2, VEGFr-3, FGFr-1, FGFr-2, FGFr-3, FGFr-4, PDGFrα, KIT e RET) in combinazione con everolimus per il trattamento dei pazienti con carcinoma renale avanzato o metastatico in progressione dopo un trattamento antiangiogenico. Tale approvazione è basata sui risultati di uno studio prospettico di fase II a tre bracci, pubblicato da Motzer et al. nel 2015, che ha randomizzato (1:1:1) 153 pazienti progrediti ad un precedente trattamento con inibitore di VEGF/VEGFr, a ricevere everolimus (10 mg/die) o lenvatinib (24 mg/die) o la combinazione di lenvatinib (18 mg/die) più everolimus (5 mg/die) [1]. Il processo di randomizzazione prevedeva una stratificazione per livelli di emoglobina e di calcemia corretta. L'obiettivo primario dello studio era la PFS stimata dagli sperimentatori (con l'ipotesi di superiorità di lenvatinib, da solo o in combinazione con everolimus, rispetto ad everolimus in monoterapia), mentre gli obiettivi secondari includevano la tossicità, l'ORR e l'OS [1]. La combinazione di lenvatinib + everolimus ha dimostrato un vantaggio

clinicamente e statisticamente rilevante rispetto ad everolimus in termini di PFS: mediana pari a 14.6 *vs* 5.5 mesi (HR 0.40, 95%CI 0.24-0.68; $p = 0{\cdot}0005$). Anche il braccio con solo lenvatinib ha ottenuto un significativo prolungamento della PFS (mediana pari a 7.4 mesi) rispetto a solo everolimus (HR 0.61, 95%CI 0.38-0.98; $p = 0.048$). L'ORR era del 43% nel braccio lenvatinib + everolimus, del 27% con lenvatinib e del 6% con everolimus ($p < 0.0001$). L' OS era significativamente aumentata nel braccio lenvatinib + everolimus (mediana pari a 25.5 mesi) *vs* solo everolimus (mediana pari a 15.4 mesi: HR 0.51, 95%CI 0.30-0.88; p = 0.024); l'OS del braccio con solo lenvatinib era clinicamente rilevante (mediana pari a 19.1 mesi) ma non statisticamente significativa rispetto a solo everolimus (HR 0.68, 95%CI 0.41-1.14; $p = 0.12$) [1]. Una successiva analisi retrospettiva ad hoc, che prevedeva una revisione radiologica indipendente in cieco, ha confermato il vantaggio sia in PFS che in ORR di lenvatinib + everolimus (PFS mediana pari a 12.8 mesi, ORR 33%) *vs* everolimus (PFS mediana pari a 5.6 mesi: HR 0.45, 95%CI 0.27-0.79; $p = 0.0029$. ORR 0%) [2]. Gli eventi avversi di grado 3-4 erano meno frequenti nei pazienti trattati con solo everolimus (50%, anemia 12%) rispetto ai pazienti trattati con solo lenvatinib (79%, proteinuria 19%) o con la combinazione di lenvatinib + everolimus (71%, diarrea 20%). Tale studio ha presentato alcune limitazioni tra cui lo sbilanciamento della proporzione di pazienti con ≥ 3 siti metastatici nei tre bracci (35% nel braccio di combinazione, 54% nel braccio lenvatinib e 60% nel braccio everolimus), e la numerosità campionaria (non potenziata per l'analisi di OS).

Sono stati inoltre recentemente pubblicati i risultati dello studio di fase III TIVO-3, che ha randomizzato 350 pazienti, dopo fallimento di almeno una linea terapeutica a ricevere tivozanib 1.5 mg/die o sorafenib 800 mg/die, i cui dettagli sono stati esposti nel precedente paragrafo [3]. Tale farmaco è stato approvato da FDA e dall' EMA per il trattamento in I linea di pazienti affetti da carcinoma renale metastatico, ma non ha ancora ricevuto approvazione nell'ambito della malattia pretrattata.

Bibliografia

1. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015 Nov;16(15):1473-1482. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9. Erratum in: Lancet Oncol. 2016 Jul;17 (7):e270. Erratum in: Lancet Oncol. 2018 Oct;19(10):e509. PubMed PMID: 26482279.
2. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, et al. Independent Assessment of Lenvatinib Plus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. Lancet Oncol. 2016 Jan;17(1):e4-5. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00543-4. PubMed PMID: 26758760.
3. Rini B, Pal SK, Escudier BJ, et al. Tivozanib Versus Sorafenib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (TIVO-3): A Phase 3, Multicentre, Randomised, Controlled, Open-Label Study. Lancet Oncol. 2020 Jan;21(1):95-104. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30735-1. PubMed PMID: 31810797.

Opzioni terapeutiche successive alla prima linea dopo combinazioni contenenti immunoterapia o dopo immunoterapia di II-III linea.

In considerazione dei recenti cambiamenti nell'ambito del trattamento di I linea che prevederà nel prossimo futuro combinazioni di farmaci contenenti immunoterapia (ipilimumab + nivolumab oppure inibitore orale di VEGFr + immunoterapia) e tenuto conto dell'esistenza già oggi in Italia di pazienti che hanno ricevuto (o stanno ricevendo) tali trattamenti nell'ambito di programmi di accesso allargato al farmaco o di studi clinici, lo scenario terapeutico delle linee successive di trattamento diventerà più complesso ed incerto, sia in termini di evidenze scientifiche disponibili e che di prescrivibilità dei farmaci a supporto del processo decisionale dell'oncologo.
Gli unici farmaci ad oggi utilizzabili in Italia, in quanto rimborsati, dopo fallimento di trattamento di I linea contenente immunoterapia, sono sunitinib e sorafenib, indipendentemente dai dati disponibili di efficacia.

Per tale motivo, ove possibile, appare ragionevole proporre ai pazienti in tale setting di malattia l'arruolamento in protocolli di ricerca clinica.
Le evidenze attualmente disponibili in quest'ambito ed in generale dopo un trattamento immunoterapico, sono fornite da studi prospettici non controllati o analisi di sottogruppo di trials prospettici randomizzati e da dati retrospettivi.

Studi prospettici ed analisi di sottogruppo di trials prospettici randomizzati

Ad oggi è stato pubblicato un solo studio di fase II, non controllato, volto a testare prospetticamente l'attività di un inibitore di VEGFr (**axitinib**, con dose di partenza pari a 5 mg due volte al giorno e successivamente con dose personalizzata in base ad algoritmo dipendente dalla tossicità) in pazienti pretrattati con immunoterapia contenente un inibitore del checkpoint immunitario (in I-IV linea: il 28% dei pazienti l'aveva ricevuto in I linea). L'obiettivo primario era la PFS, tra gli obiettivi secondari rientravano l'ORR e la tossicità. Sono stati arruolati 40 pazienti, la PFS mediana era pari a 8.8 mesi (95%CI 5.7-16.6), l'ORR era del 45% (incluso 3% di risposte complete) e le tossicità più frequenti erano la stanchezza (83%) e l'ipertensione arteriosa (75%) [1].
Un'analisi pre-specificata dello studio METEOR (i cui dettagli sono stati esposti in un precedente paragrafo) condotta nel sottogruppo di pazienti che avevano ricevuto, oltre ad almeno un inibitore del VEGFr, anche un inibitore del checkpoint immunitario (anti PD-1 o PD-L1; n = 32), ha mostrato come anche in questo setting **cabozantinib** (n = 18) fosse superiore ad everolimus (n = 14), sia in termini di PFS mediana [non raggiunta (NR) (95%CI 3.8-NR) *vs* 4.1 mesi (95%CI 1.9-6.6), HR 0.22 (95%CI 0.07-0.65)] che di OS mediana [NR (95%CI 12.4-NR) *vs* 16.3 mesi (95%CI 6.4-NR), HR 0.22 (95%CI 0.07-0.65)] e di ORR (22% *vs* 0%) [2].
Infine, anche nello studio TIVO-3 (per i dettagli del quale si rimanda ai paragrafi precedenti) è stata condotta un'analisi di sottogruppo pre-specificata in pazienti pretrattati con inibitori del checkpoint immunitario oltre che con un inibitore di VEGFr (91 pazienti): da notare che in questo studio il processo di randomizzazione prevedeva una stratificazione per rischio prognostico secondo la classificazione IMDC (buono *vs* intermedio *vs* sfavorevole) e per tipo di precedente trattamento (due inibitori di VEGFr *vs* un inibitore di VEGFr e un inibitore del checkpoint immunitario *vs* un inibitore di VEGFr e un'altra terapia sistemica). Anche in questo sottogruppo **tivozanib** ha dimostrato un significativo aumento della PFS mediana (7.3 mesi, 95%CI 4.8-11.1) rispetto a sorafenib (5.1 mesi, 95%CI 3.2-7.5; HR 0.55, 95%CI 0.32-0.94; $p = 0.028$) [3].
I dati sopra esposti, pur non essendo stati ottenuti dopo una combinazione di immunoterapia di I linea (ma dopo monoterapia con un agente anti PD-1 o PD-L1) e nonostante i limiti legati ad analisi di sottogruppo non pre-pianificate (e quindi né controllate, né dimensionate ad hoc), indicano comunque un livello di attività interessante di questi inibitori di VEGFr in quest'ambito e forniscono informazioni potenzialmente utili nella pianificazione di studi futuri.

Dati retrospettivi

Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi retrospettivi che hanno valutato l'attività di inibitori del VEGF/VEGFr e inibitori di mTOR, in pazienti pretrattati con immunoterapia da sola, con combinazioni di due immunoterapici o con combinazioni di un inibitore del VEGF/VEGFr con un immunterapico [4-14]. La **Tabella 6** mostra come dal trattamento con inibitori orali del VEGFr sia possibile ottenere un ORR del 22-41% in II linea, e del 16-52% nelle linee successive: l'attività di tali farmaci, sembra essere maggiore nei pazienti pretrattati con nivolumab o con la combinazione di nivolumab ed ipilimumab, rispetto a quelli pretrattati con la combinazione di un inibitore del VEGF/VEGFr e un immunoterapico [4-14]. Sono stati inoltre recentemente pubblicati due studi retrospettivi che hanno valutato l'attività della terapia con inibitori del checkpoint immunitario come *rechallange* dopo precedente immunoterapia [15-16, **Tabella 6**].

Studio	Setting	Farmaci somministrati dopo immunoterapia	n. pazienti	ORR	mPFS	OS
Albiges L, et al. *Eur J Cancer* 2015 [4]	Pazienti pretrattati con ICI (anti PD-1/PD-L1) in monoterapia in protocolli di ricerca, in qualsiasi linea terapeutica	Axitinib Sunitinib Pazopanib Sorafenib Bevacizumab Everolimus Temsirolimus	56 : - 44 TKI - 12 mTORi	13%: - 16% TKI - 0% mTORi	TTF* 6.6 mesi: - TKI 6.9 mesi - mTORi 5.7 mesi	OS a 1 anno 58%: - TKI 66% - mTORi 35%
Nadal R et al. *Ann Oncol* 2016 [5]	Pazienti trattati in protocolli di ricerca in I-III linea con: - Nivolumab - Nivolumab + Ipilimumab - Nivolumab + Pazopanib o Sunitinib	Axitinib Sunitinib Pazopanib Sorafenib	70: - 32 dopo Nivolumab - 17 dopo Nivolumab + Ipilimumab - 21 dopo Nivolumab + Pazopanib o Sunitinib	28%: - 10% dopo ICI+TKI - 36% dopo ICI (31% dopo Nivolumab + Ipilimumab)	6.4 mesi: - 5.6 mesi dopo ICI+TKI - 8.4 mesi dopo ICI	mOS 16.9 mesi - 24.9 mesi dopo ICI+TKI - 16.3 mesi dopo ICI
Barata et al. *Br J Cancer* 2018 [6]	Pazienti trattati in I linea in protocolli di ricerca con: - Atezolizumab + Bevacizumab - Nivolumab + Ipilimumab - Axitinib + Avelumab	Axitinib Cabozantinib Sunitinib Pazopanib	31	29%	6.4 mesi: - 7.6 mesi dopo ICI+ICI - 6.2 mesi dopo ICI+TKI	Non riportato
Graham J, et al. *Eur Urol Oncol* 2019 [7]	Pazienti pretrattati con ICI in monoterapia o in combinazione, in qualsiasi linea terapeutica	Axitinib Cabozantinib Sunitinib Pazopanib Sorafenib Bevacizumab Everolimus Temsirolimus	314 : - 276 TKI - 38 mTORi	19%: - 30% TKI - 4% mTORi	TTD*: - TKI 6.1 mesi - mTORi 2.8 mesi	OS a 1 anno : - TKI 65% - mTORi 47%
Cao X, et al. *Clin Genitourin Cancer* 2019 [8]	Pazienti pretrattati con ICI in monoterapia o in combinazione, in qualsiasi linea terapeutica	Pazopanib	258 : - 182 in II linea - 76 in ≥ III linea	Non riportato	13.5 mesi: - 16.0 mesi in II linea - 13.5 mesi in ≥ III linea	OS a 1 anno 89%: - 91% in II linea - 85% in ≥ III linea
Auvray M, et al. *Eur J Cancer* 2019 [9]	Pazienti trattati in I linea con nivolumab + ipilimumab in protocollo di ricerca	Axitinib Cabozantinib Sunitinib Pazopanib	33	36%	8 mesi	OS a 1 anno 54%
Dudani S et al. *Eur Urol* 2019 [10]	Pazienti trattati in I linea con: - ICI+TKI - Nivolumab + Ipilimumab	Axitinib Cabozantinib Sunitinib Pazopanib Lenvatinib + Everolimus Nivolumab	188: - 113 dopo ICI+TKI - 75 dopo Nivolumab + Ipilimumab	22%**: - 15% dopo ICI+TKI - 45% dopo Nivolumab + Ipilimumab	TTF**: - 3.7 mesi dopo ICI+TKI - 5.4 mesi dopo Nivolumab + Ipilimumab	Non riportato

Studio	Setting	Farmaci somministrati dopo immunoterapia	n. pazienti	ORR	mPFS	OS
Shah AY, et al. *Eur J Cancer* 2019 [11]	Pazienti trattati in protocolli di ricerca in I linea con: - Nivolumab+ Ipilimumab -Nivolumab + Bevacizumab - Atezolizumab + Bevacizumab - Atezolizumab	Axitinib Cabozantinib Sunitinib Pazopanib	70	41%	13.2 mesi	OS a 1 anno 80%
Ged Y, et al. *BMC Urol* 2020 [12]	Pazienti trattati in I o II linea con: - ICI+TKI - ICI+Bevacizumab	Axitinib Cabozantinib Sunitinib Pazopanib Sorafenib Lenvatinib + Everolimus Everolimus Farmaci sperimentali	59	25%	12.0 mesi	mOS 24.5 mesi
McGregor BA, et al. *Eur J Cancer* 2020 [13]	Pazienti pretrattati in qualsiasi linea terapeutica con: - ICI o ICI+ICI - ICI+TKI - ICI+altra terapia	Cabozantinib	86 - 55 dopo ICI o ICI+ICI - 25 dopo ICI+TKI - 6 dopo ICI+altra terapia	36% - 42% dopo ICI o ICI+ICI - 28% dopo ICI+TKI - 17% dopo ICI+altra terapia	TTF 6.5 mesi: - 8.1 mesi dopo ICI o ICI+ICI - 4.7 mesi dopo ICI+TKI - 5.7 mesi dopo ICI+altra terapia	mOS 13.1 mesi (55% a 1 anno): - 63% a 1 anno dopo ICI o ICI+ICI - 40% a 1 anno dopo ICI+TKI - 42% a 1 anno dopo ICI+altra terapia
Iacovelli R, et al. *Target Oncol* 2020 [14]	Pazienti trattati in ≥ II - > III linea con nivolumab	Cabozantinib	84 - 39 in II linea - 45 in ≥ III linea	52%***	11.5 mesi : - non raggiunta in II linea (PFS a 6 mesi 78%) - 11.1 in ≥ III linea (PFS a 6 mesi 64%)	mOS 17.3 mesi : - non raggiunta in II linea (OS a 1 anno mesi 85%) - 14.7 in ≥ III linea (OS a 1 anno 57%)
Gul A, et al. *J Clin Oncol* 2020 [15]	Pazienti pretrattati con ICI in monoterapia, in monoterapia o in combinazione in qualsiasi linea terapeutica	Nivolumab + Ipilimumab	45	20%	4.0 mesi	Non riportato

Studio	Setting	Farmaci somministrati dopo immunoterapia	n. pazienti	ORR	mPFS	OS
Ravi P, et al. *Jama Oncol* 2020 [16]	Pazienti pretrattati con ICI in monoterapia o in combinazione, in qualsiasi linea terapeutica (purchè separata dalla successiva linea immunoterapica: "*ICI rechallenge*")	Pembrolizumab Pembrolizumab + Axitinib Pembrolizumab + Bevacizumab Nivolumab Nivolumab + Ipilimumab Nivolumab + Ipilimumab + Cabozantinib Atezolizumab Durvalumab Spartalizumab ICI + altri agenti	69	23%	5.7 mesi	Non riportato

Tabella 6 – Studi retrospettivi che hanno valutato l'attività di farmaci in pazienti pre-trattati con immunoterapia da sola o in combinazione con altri agenti.

* = non valutata la PFS in questo studio
** = dato disponibile solo per i 55 pazienti che hanno ricevuto un TKI in II linea
*** = risposta valutata su 75 pazienti
TKI: inibitore tirosin-chinasico di VEGFr o inibitore di VEGF; mTORi: inibitore del patwhay di mTOR; ICI: inibitore del checkpoint immunitario; ORR: percentuale di risposte obiettive; mPFS: mediana della sopravvivenza libera da progressione; TTD: mediana del tempo all'interruzione del trattamento; TTF: mediana del tempo al fallimento del trattamento; OS: sopravvivenza globale; mOS: mediana della sopravvivenza globale.

Bibliografia

1. Ornstein MC, Pal SK, Wood LS, et al. Individualised axitinib regimen for patients with metastatic renal cell carcinoma after treatment with checkpoint inhibitors: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2019 Oct;20(10):1386-1394. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30513-3. PubMed PMID: 31427205.
2. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, et al. Outcomes Based on Prior Therapy in the Phase 3 METEOR Trial of Cabozantinib Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. Br J Cancer. 2018 Sep;119(6):663-669. doi: 10.1038/s41416-018-0164-0. PubMed PMID: 30197417.
3. Rini B, Pal SK, Escudier BJ, et al. Tivozanib Versus Sorafenib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (TIVO-3): A Phase 3, Multicentre, Randomised, Controlled, Open-Label Study. Lancet Oncol. 2020 Jan;21(1):95-104. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30735-1. PubMed PMID: 31810797.
4. Albiges L, Fay AP, Xie W, et al. Efficacy of Targeted Therapies After PD-1/PD-L1 Blockade in Metastatic Renal Cell Carcinoma. Eur J Cancer. 2015 Nov;51(17):2580-6. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.017. PubMed PMID: 26346135.
5. Nadal R, Amin A, Geynisman DM, et al. Safety and Clinical Activity of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR)-tyrosine Kinase Inhibitors After Programmed Cell Death 1 Inhibitor Treatment in Patients With Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Ann Oncol. 2016 Jul;27(7):1304-11. doi: 10.1093/annonc/mdw160. PubMed PMID: 27059553.
6. Barata PC, De Liano AG, Mendiratta P, et al. The efficacy of VEGFR TKI therapy after progression on immune combination therapy in metastatic renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018 Jul;119(2):160-163. doi: 10.1038/s41416-018-0104-z. Epub 2018 May 24. PubMed PMID: 29795307
7. Graham J, Shah AY, Wells JC, et al. Outcomes of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Targeted Therapy After Immuno-oncology Checkpoint Inhibitors. Eur Urol Oncol. 2019 Nov 27:S2588-9311(19)30160-9. doi: 10.1016/j.euo.2019.11.001. Online ahead of print. PubMed PMID: 31786162.
8. Cao X, Tang D, Ratto B, et al. Real-world Clinical Outcomes of Pazopanib Immediately After Discontinuation of Immunotherapy for Advanced Renal Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2020 Feb;18(1):e37-e45. doi: 10.1016/j.clgc.2019.10.010. PubMed PMID: 31727510.
9. Auvray M, Auclin E, Barthelemy P, et al. Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. Eur J Cancer. 2019 Feb;108:33-40. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.031. Epub 2019 Jan 5. PubMed PMID: 30616146.
10. Dudani S, Graham J, Wells JC, et al. First-line Immuno-Oncology Combination Therapies in Metastatic Renal-cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal-cell Carcinoma Database Consortium. Eur Urol. 2019 Dec;76(6):861-867. doi: 10.1016/j.eururo.2019.07.048. PubMed PMID: 31445844.

11. Shah AY, Kotecha RR, Lemke EA, et al. Outcomes of patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with second-line VEGFR-TKI after first-line immune checkpoint inhibitors. Eur J Cancer. 2019 Jun;114:67-75. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.003. PubMed PMID: 31075726.
12. Ged Y, Gupta R, Duzgol C, et al. Systemic therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma after discontinuation of immune-oncology and VEGF targeted therapy combinations. BMC Urol. 2020 Jul 2;20(1):84. doi: 10.1186/s12894-020-00647-w. PubMed PMID: 32616076.
13. McGregor BA, Lalani AK, Xie W, et al. Activity of cabozantinib after immune checkpoint blockade in metastatic clear-cell renal cell carcinoma. Eur J Cancer. 2020 Aug;135:203-210. doi: 10.1016/j.ejca.2020.05.009. PubMed PMID: 32599410.
14. Iacovelli R, Ciccarese C, Facchini G, et al. Cabozantinib After a Previous Immune Checkpoint Inhibitor in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. Target Oncol. 2020 Jul 15. doi: 10.1007/s11523-020-00732-y. Online ahead of print. PubMed PMID: 32671807
15. Gul A, Stewart TF, Mantia CM, Shah NJ, et al. Salvage Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma After Prior Immune Checkpoint Inhibitors. J Clin Oncol. 2020 Jun 3:JCO1903315. doi: 10.1200/JCO.19.03315. Online ahead of print. PubMed PMID: 32491962.
16. Ravi P, Mantia C, Su C, et al. Evaluation of the Safety and Efficacy of Immunotherapy Rechallenge in Patients With Renal Cell Carcinoma. JAMA Oncol. 2020 May 29. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2169. PubMed PMID: 32469396.

Note di *Therapy Management*

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 [1].
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 prima 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 negativo 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 [2].
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.

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) è necessario distinguere la malattia localizzata e localmente avanzata dalla malattia metastatica. In presenza di malattia localizzata, stadio T1-T2/N0 è 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 è 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.
Nella *Tabella 7* 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 Pembrolizumab + Axitinib	Osservazione Bevacizumab + IFN-α *Tivozanib**
	Rischio prognostico intermedio	Pembrolizumab + Axitinib Cabozantinib *Nivolumab+Ipilimumab**	Bevacizumab + IFN-α Sunitinib Pazopanib *Tivozanib**
	Rischio prognostico *poor*	Pembrolizumab + Axitinib Cabozantinib *Nivolumab+Ipilimumab**	Temsirolimus Sunitinib Pazopanib
Pretrattati	**con farmaci *anti VEGF/VEGFR***	Nivolumab Cabozantinib	Sunitinib Axitinib[1] *Lenvatinib + everolimus** Everolimus Sorafenib

Tabella 7 - 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 farmaci antiangiogenetici.
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) [3, 4].

Criteri MASS
Nei pazienti trattati con farmaci biologici, i criteri MASS (Morphology, Attenuation, Size, and Structure) [5, 6] 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 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. Nel 2017 sono state pubblicate le nuove linee guida con i criteri di risposta modificati per immunoterapia, iRECIST, sulla base del sistema RECIST 1.1 [7-10].

Allo stato sono riconosciuti **4 tipi di risposta terapeutica**:
2) riduzione volumetrica della neoplasia senza evidenza di nuove localizzazioni secondarie;
3) stabilità della neoplasia. Dopo un lungo periodo di stabilità si può registrare una riduzione volumetrica del tumore;
4) ritardo di risposta al trattamento: incremento volumetrico delle dimensioni tumorali determinato dalla filtrazione nel tessuto neoplastico di cellule immunitarie con o senza edema;
5) 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. Rini BI, Dorff TB, Elson P, Suarez C, Humbert J, Larkin LPMG, Plimack ER. A prospective observational study of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) prior to initiation of systemic therapy. doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4520 Journal of Clinical Oncology 32, no. 15_suppl (May 20, 2014) 4520-4520
2. Mittal K, Derosa L, Albiges L, Wood LS, Elson P, Gilligan TD, Dreicer R, Escudier B, Rini BI. Outcomes of treatment cessation in select metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients. doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4521 Journal of Clinical Oncology 32, no. 15_suppl (May 20, 2014) 4521-4521
3. Miles KA. Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review. Eur J Radiol. 1999 Jun;30(3):198-205. Review. PubMed PMID: 10452718
4. 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 Oct;7(10):840-50. Review. PubMed PMID: 11048881
5. Sabir A, Schor-Bardach R, Wilcox CJ, Rahmanuddin S, Atkins MB, Kruskal JB, Signoretti S, Raptopoulos VD, Goldberg SN. Perfusion MDCT enables early detection of therapeutic response to antiangiogenic therapy. AJR Am J Roentgenol. 2008 Jul;191(1):133-9. doi: 10.2214/AJR.07.2848. PubMed PMID: 18562736
6. 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. AJR Am J Roentgenol. 2010 Jun;194(6):1470-8. doi: 10.2214/AJR.09.3456. PubMed PMID: 20489085
7. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. The Lancet Oncology. 2017;18:e143–52. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
8. iRECIST: how to do it. Persigehl T, Lennartz S, Schwartz LH. Cancer Imaging. 2020 Jan 3;20(1):2. doi: 10.1186/s40644-019-0281-x.PMID: 31900236
9. 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. Eur J Radiol. 2015 Jul;84(7):1259-68. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.03.017. Epub 2015 Mar 23. Review. PubMed PMID: 25937524
10. 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 Am J Roentgenol. 2011 Aug;197(2):W241-6. doi: 10.2214/AJR.10.6032. Review. PubMed PMID: 21785048

5.4 Trattamento della malattia non a cellule chiare

La maggioranza dei carcinomi renali è costituita dall'istotipo a cellule chiare (75–80%), il rimanente 20–25% viene classificato come non a cellule chiare e può essere ulteriormente suddiviso in ben distinti sottotipi istologici sulla base di parametri morfologici e molecolari: carcinoma papillare di tipo 1 e 2 (10-15%), carcinoma cromofobo (5-7%), carcinoma dei dotti collettori e midollare renale (1-2%), carcinomi renali con traslocazione (<1%) e carcinomi renali non classificabili (~5%) [1]. La prognosi risulta essere nettamente migliore in caso di diagnosi di carcinoma papillare di tipo 1 [2] o di carcinoma cromofobo [3] in termini di crescita lenta ed indolente della lesione primitiva renale e di scarsa propensione a metastatizzare a distanza. Al contrario i carcinomi papillari di tipo 2 tendono ad avere un decorso clinico maggiormente aggressivo con una maggiore percentuale di recidive locali e metastatiche [4]. Un discorso a parte meritano i carcinomi dei dotti collettori del Bellini e della midollare renale che risultano essere delle forme molto aggressive istologicamente e geneticamente molto simili ai carcinomi transizionali delle alte vie urinarie [5, 6]. Queste neoplasie si presentano nella maggior parte dei casi nella fase metastatica o localmente avanzata con lesioni linfonodali retroperitoneali; indipendentemente dal trattamento ricevuto solo il 5-10% dei pazienti ha una sopravvivenza superiore ai 24 mesi [7, 8, 9].

Il trattamento della malattia metastatica dei carcinomi renali non a cellule chiare è basato principalmente su dati clinici derivati da analisi di sottogruppi di programmi di accesso allargato, da studi di fase II e da casistiche retrospettive dato che la quasi totalità degli studi registrativi di fase III condotti nella malattia metastatica renale ha escluso pazienti con istotipi non a cellule chiare. Peraltro, nella quasi totalità degli studi

dedicati agli istotipi non a cellule chiare, sono stati arruolati soprattutto pazienti con carcinoma di tipo papillare o cromofobo, che risultano essere gli istotipi più frequenti di questo gruppo eterogeneo e raro di neoplasie [10]. Risulta pertanto fondamentale proporre, ove disponibile, l'inserimento dei pazienti con istologie non a cellule chiare in studi clinici specifici per un particolare istotipo o che selezionino i casi in base ad un particolare target molecolare.

L'analisi dell'efficacia e dei tassi di risposta delle terapie a bersaglio molecolare nei pazienti con malattia metastatica da carcinoma papillare o cromofobo dimostra una complessiva inferiorità rispetto a quelli trattati per carcinoma a cellule chiare [11]. Ad esempio, nel programma di accesso allargato (EAP) del sunitinib, sono stati inseriti 588 pazienti con istologia non a cellule chiare, il dato di mPFS è stato di 7.8 mesi mentre il dato di mOS è stato di 13.4 mesi [12], risultati inferiori rispetto a quanto ottenuto dallo stesso farmaco nello studio registrativo di fase III nel carcinoma renale metastatico a cellule chiare [13].

Due studi randomizzati di fase II hanno confrontato sunitinib ed everolimus nel trattamento di prima linea nei pazienti con malattia metastatica non a cellule chiare (gli istotipi papillare e cromofobo erano i maggiormente rappresentati). In entrambi i casi, l'ipotesi era rappresentata dalla superiorita' di everolimus rispetto a sunitinib. Il primo studio condotto su 68 pazienti (ESPN) non ha mostrato un beneficio in termini di mPFS a favore di everolimus (sunitinib 6.1 mesi, everolimus 4.1 mesi) e di mOS (sunitinib 16.2 mesi, everolimus 14.9 mesi) [14]. Il secondo studio condotto su 108 pazienti (ASPEN), non solo ha negato l'ipotesi primaria ma ha dimostrato, al contrario, un miglioramento statisticamente significativo a favore di sunitinib rispetto ad everolimus in termini di mPFS (sunitinib 8.3 mesi, everolimus 5.6 mesi) senza differenze significative in termini di mOS tra i due gruppi di trattamento [15]. Il risultato di una successiva metanalisi ha mostrato un trend favorevole ma non statisticamente significativo riguardo l'utilizzo in prima linea di farmaci inibitori dell'angiogenesi rispetto ad inibitori di mTOR in istologie non a cellule chiare [16].

Alla luce di questi dati, supportati anche dalle evidenze di almeno 2 studi di fase II e della casistica dell'EAP, sunitinib può essere considerato una opzione nel trattamento di prima linea nei pazienti con carcinoma papillare o cromofobo metastatico.

Non esistono studi esclusivamente dedicati alla malattia metastatica con istologia cromofoba ma una analisi esplorativa per sottogruppo nello studio ASPEN ha mostrato un vantaggio non statisticamente significativo in termini di mPFS a favore dei pazienti trattati con everolimus (sunitinib 5.5 mesi, everolimus 11.4 mesi) pertanto il trattamento con l'inibitore di mTOR puo' essere considerato una alternativa percorribile [15].

Dati incoraggianti arrivano dal programma italiano di accesso gestito (managed access program) di cabozantinib nel carcinoma renale metastatico pluritrattato. In questo studio retrospettivo è stata raccolta una casistica di 96 pazienti, di cui 17 erano affetti da carcinoma renale con istotipo non a cellule chiare. Fra essi, il 35% ha ottenuto un quadro di risposta parziale secondo criteri RECIST 1.1, la mPFS osservata è stata di 7.8 mesi con un mOS non raggiunta e stimata ad un anno di circa il 60% [17]. Un'analisi retrospettiva su una casistica analoga di 30 pazienti trattati con cabozantinib ha riportato dati simili: mPFS di 8.6 mesi con una mOS di 25.4 mesi [18]. Tali dati sembrano fornire supporto per considerare cabozantinib una possibile alternativa per linee successive di trattamento, peraltro sono in corso ulteriori studi clinici sull'utilizzo in prima linea di tale farmaco nelle istologie non a cellule chiare [19].

All'ASCO GU del 2019 sono stati presentati i dati dello studio di fase II KEYNOTE-427 riguardanti la coorte B che ha incluso 165 pazienti con malattia metastatica non a cellule chiare (di cui il 71.5% con istologia di tipo papillare) trattati in prima linea con pembrolizumab in monoterapia. Ad oggi questa è la casistica prospettica più numerosa riguardante l'utilizzo di un farmaco immunoterapico nella malattia non a cellule chiare; i tassi di risposta obiettiva sono stati del 25.4% nei pazienti con istologia papillare e del 9.5% in quelli con carcinoma cromofobo, con una mPFS di 4.1 mesi ed una stima di OS a 12 mesi del 72% [20].

Parallelamente, l'analisi preliminare su 44 pazienti con istologia non a cellule chiare trattati con nivolumab (di cui il 66% in prima linea) nello studio CheckMate 374 ha riportato un tasso di risposte obiettive del 13.6%, una mPFS di 2.2 mesi ed una mOS di 16.3 mesi [21]. I risultati raggiunti da questa classe di farmaci nell'istologia non a cellule chiare, analogamente a quanto osservato con i farmaci antiangiogenici, sembrano

inferiori rispetto a quelli documentati nei pazienti metastatici per carcinoma a cellule chiare, ma in termini assoluti risultano certamente promettenti rispetto ai dati ottenuti fino ad ora con everolimus o con sunitinib.
I pazienti affetti da carcinoma metastatico dei dotti collettori del Bellini sono tradizionalmente trattati con una chemioterapia a base di platino e gemcitabina alla luce delle similitudini istologiche con i carcinomi di tipo uroteliale [8]. Un primo studio di fase II del gruppo francese GETUG condotto su 23 pazienti trattati con cisplatino (o carboplatino) e gemcitabina ha documentato un tasso di risposte obiettive del 26%, una mPFS di 7.1 mesi ed una mOS di 10.5 mesi [22]. Un secondo studio dello stesso gruppo cooperativo condotto su 5 pazienti ha riportato una mPFS di 15.1 mesi ed una mOS di 27.8 mesi con l'aggiunta del bevacizumab ad una chemioterapia a base di platino e gemcitabina, pertanto tale trattamento è stato giudicato meritevole di un eventuale studio di fase II condotto su un maggior numero di pazienti [23]. In maniera simile anche i rari pazienti (giovani con anemia falciforme) con malattia metastatica da carcinoma midollare renale sono trattati con una chemioterapia a base di platino [24].

Bibliografia

1. Marston Linehan W, Srinivasan R, Garcia JA. Non-clear cell renal cancer: disease-based management and opportunities for targeted therapeutic approaches. *Semin Oncol*. 2013 August; 40(4):511-520. Doi:10.1053/j.seminoncol.2013.05.009.
2. Beck SD, Patel MI, Snyder ME, Kattan MW, Motzer RJ, Reuter VE. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2004 11(1):71-7. Doi:10.1245/ASO.2004.06.016.
3. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003. 27(5)):612-24. Doi:10.1097/00000478-200305000-00005.
4. Pignot G, Elie C, Conquy S, Vieillefond A, Flam T, Zerbib M. Survival analysis of 130 patient with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology* 2007. 69(2):230-5. Doi:10.1016/j.urology.2006.09.052.
5. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B. The Heidelberg classification of renal cell tumors. *J Pathol*. 1997, 183(2):131-3. Doi:10 .1002/(SICI)1096-9896(199710)183:2<131::AID-PATH931>3.0.CO;2-G.
6. Davis CJ Jr, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol*. 1995; 19:1-11.
7. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol*. 2002;20:2376-2381.
8. Procopio G, Testa I; Iacovelli R, Grassi P, Verzoni E, Garanzini E, Colecchia M, Torelli T, De Braud F. Treatment of collecting duct carcinoma: current status and future perspectives. *Anticancer Res*. 2014;34:1027-30.
9. Shah AY, Karam JA, Malouf GG, Rao P, Lim ZD, Jonash E, Xiao L, Gao J, Vaishampayan UN, Heng DY, Plimack ER, Guancial EA, Fung C, Lowas SR, Tamboli P, Sircar K, Matin SF, Kimryn Rathmel W, Wood CG, Tannir NM. Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. *BJU Int*. 2017 Decembre; 120(6): 782-92. Doi:10.1111/bju.13705.
10. Sankin A, Hakimi AA, Hsieh JJ, Molina AM. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: an evidence based review of current ttreatment strategies. *Frontiers in Oncology*. April 2015, Volume 5, Article 67, 1-7. Doi: 10.3389/fonc.2015.00067
11. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, Duran I, Ocana A, de Gouveia P, Aneja P, Knox JJ, Tannock IF, Escudier B, Amir E. Systemic therapy for non-clear cell renal cel carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;67: 740-9.
12. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, Hariharan S, Lee SH, Haanen J, Castellano D, Vrdoljak E, Schoffski P, Mainwaring P, Nieto A, Yuan J, Bukowski R. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:757-63.
13. Motzer RJ, Hutson T, Tomczak P. Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylic C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosoman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X,

Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3584-90. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1293.

14. Tannir N, Jonash E, Albiges L, Altinmakas E, NG CS, Matin SF, Wang X, Qiao W, Lim ZD, Tamboli P, Rao P, Sircar K, Karam JA, McDermott DF, Wodd CG, Choueiri TK. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicenter phase 2 trial. *Eur Urol* 2015; 69: 866-74.
15. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderik S, Stadler WM, Jones RJ, Garcia JA, Vaishampayan UN, Picus J, Hawkins RE, Hainsworth JD, Kollmannsberger CK, Logan TF, Puzanov I, Pickering LM, Ryan CW, Protheroe A, Lusk CM, Oberg S, George DJ. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 378-388.
16. Frernandez-pello S, Hofmann F, Tahbaz R, Marconi L, Lam TB, Albiges L, Bensalah K, Canfield SE, Dabestani S, Giles RH, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Powles T, Staehler M, Volpe A, Ljungberg B, Bex A. 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: 426-36.
17. Prisciandaro M, Ratta R, Massari F, Fornarini G, Caponnetto S, Iacovelli R, De Giorgi U, Facchini G, Scaglia rini S, Sabbatini R, Caserta C, Peverelli G, Mennitto A, Verzoni E, Procopio G. Safety and efficacy of cabozantinib for metastatic nonclear renal cell carcinoma. Am J Clin Oncol 2019;42:42-45.
18. Campbell MT, Bilen MA, Shah AY, Lemke E, Jonash E, Venkatesan AM, Altinmakas E, Duran C, Msaouel P, Tannir NM. Cabozantinib for the treatment of patients with metastatic non-clear renal cell carcinoma: a retrospective analysis. Eur J Cancer 2018; 104: 188-194.
19. Bersanelli M, Leonardi F, Buti S. Spotlight on cabozantinib for previously untreated advanced renal cell carcinoma: evidence to date. Cancer Management and Research 2018; 10: 3773-80.
20. McDermott DF, Lee J-L, Ziobro M, Gafanov RA, Matveev VB, Suarez C, Donskov F, Pouliot F, Alekseev BY, Wiechno P, Tomczak P, Climent Duran MA, Shin SJ, Silverman RK, Perini RF, Schloss C, Atkins MB. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy for advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): results from KEYNOTE-427 cohort B. J Clin Oncol. 2019;37(suppl; abstr 546).
21. Vogelzang NJ, McFarlane JJ, Kochenderfer MD, Molina AM, Arrowsmith E, Bauer TM, Hauke RJ, Jain R, Somer BG, Lam ET, Doshi GK, Gunuganti V, Zhang J, Zhao H, Johansen J, Tykodi SS. Efficacy and safety of nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma (RCC): results from the phase IIIb/IV CheckMate 374 study. J Clin Oncol. 2019;37(7_suppl):562.
22. Oudard S, Banu E, Vieillefond A, Fournier L, Priou F, Medioni J, Banu A, Duclos B, Rolland F, Escudier B, Arakelyan N, Culine S. Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Genitales) study. J Urol 2007; 177: 1698-1702.
23. Pecuchet N, Bigot F, Gachet J, Massard C, Albiges L, Teghom C, Allory Y, Mejean A, Escudier B, Oudard S. Triple combination of bevacizumab, gemcitabine and platinum salt in metastatatic collecting duct carcinoma. Ann Oncol 2013; 24: 2963-67.
24. Shah AY, Karam JA, Malouf GG, Rao P, Lim ZD, Jonash E, Xiao L, Gao J, Valshampayan UN, Heng DY, Plimack ER, Guancial EA, Fung C, Lowas SR, Tamboli F. Sircar K, Matin SF, Kimryn Rathmell W, Wood CG, Tannir NM. Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. BJU Int 2017; 120(6): 782-92.

6. Il ruolo della radioterapia nella malattia metastatica

La malattia oligometastatica rappresenta una fase intermedia di malattia tra lo stadio iniziale e la malattia polimetastatica caratterizzata da un basso carico di malattia (generalmente ≤5 metastasi).

Il concetto del trattamento della malattia oligometastatica si basa su una sinergia d'azione tra trattamenti sistemici e locali. Da una parte i trattamenti sistemici sono in grado di controllare la malattia microscopica, mentre quelli locali sono in grado di eliminare efficacemente le lesioni macroscopiche. La dimostrazione della capacità delle metastasi di generare a loro volta nuove metastasi ha inoltre fornito il razionale biologico per il trattamento della malattia oligometastatica [1]. Tali ipotesi sono state recentemente esplorate in diversi trial prospettici randomizzati. Negli ultimi anni la definizione di malattia oligometastatica si sta inoltre arricchendo grazie all'identificazione di sottogruppi (es: oligoprogressione, oligoresiduo, oligometastasi) in

cui l'integrazione delle terapie sistemiche e locali giocherà un ruolo primario nella personalizzazione dei trattamenti [2-4].
Chirurgia e SBRT potrebbero fornire un vantaggio in termini di sopravvivenza in pazienti affetti da carcinoma renale oligometastatico [5-7]. La radicalità chirurgica dovrebbe essere l'obiettivo primario da perseguire, ove non raggiungibile andrebbero valutate altre tecniche in grado di consentire la radicalità, dato l'impatto che una chirurgia incompleta può avere sulla sopravvivenza. La SBRT è un'opzione sicura e in grado di garantire elevati tassi di controllo locale, potrebbe quindi rappresentere un'opzione di prima scelta nei pazienti non operabili con effetti positivi sulla *compliance*, dato il ridotto numero di accessi in ospedale e non richiedendo generalmente un ricovero.

Bibliografia

1. Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. Nature. 2015;520(7547):353-357. doi:10.1038/nature14347
2. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. Radiother Oncol. 2020;148:157-166. doi:10.1016/j.radonc.2020.04.003
3. Arcangeli S, Jereczek-Fossa BA, Alongi F, et al. Combination of novel systemic agents and radiotherapy for solid tumors - part I: An AIRO (Italian association of radiotherapy and clinical oncology) overview focused on treatment efficacy. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;134:87-103. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.11.005
4. Arcangeli S, Jereczek-Fossa BA, Alongi F, et al. Combination of novel systemic agents and radiotherapy for solid tumors - Part II: An AIRO (Italian association of radiotherapy and clinical oncology) overview focused on treatment toxicity. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;134:104-119. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.11.006
5. Franzese C, Franceschini D, Di Brina L, D'Agostino GR, Navarria P, Comito T, Mancosu P, Tomatis S, Scorsetti M. Role of Stereotactic Body Radiation Therapy for the Management of Oligometastatic Renal Cell Carcinoma. J Urol. 2019 Jan;201(1):70-75. doi: 10.1016/j.juro.2018.08.049. PubMed PMID: 30577391.
6. Buti S, Bersanelli M, Viansone A, Leonetti A, Masini C, Ratta R, Procopio G, Maines F, Iacovelli R, Ciccarese C, Vitale MG, De Giorgi U, Mucciarini C, Maruzzo M, Prati G, Lattanzi E, Ciammella P, Bruni A, Andreani S, D'Abbiero N. Treatment Outcome of metastatic lesions from renal cell carcinoma underGoing Extra-cranial stereotactic body radioTHERapy: The together retrospective study. Cancer Treat Res Commun. 2020;22:100161. doi: 10.1016/j.ctarc.2019.100161.
7. Stenman M, Sinclair G, Paavola P, Wersäll P, Harmenberg U, Lindskog M. Overall survival after stereotactic radiotherapy or surgical metastasectomy in oligometastatic renal cell carcinoma patients treated at two Swedish centres 2005-2014. Radiother Oncol. 2018 Jun;127(3):501-506. doi: 10.1016/j.radonc.2018.04.028.

Quesito Clinico N° 20: Nei pazienti con malattia oligometastatica (≤5 metastasi), il trattamento diretto sulle metastasi (radioterapia stereotassica, chirurgia) è raccomandabile rispetto alla sola terapia sistemica, in termini di miglioramento della sopravvivenza?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 2 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

Radioterapia stereotassica

La recente revisione sistematica con metanalisi SABR-ORCA [1] ha analizzato 28 studi (27 retrospettivi ed 1 prospettico) che includevano 3892 lesioni (1159 extracranica/2733 intracraniche) in 1602 pazienti (679 extracranici/923 intracranici). Gli end-point primari dell'analisi sono stati il controllo locale (LC) e la sopravvivenza globale (OS) a 1 anno, mentre l'end-point secondario è stata la tossicità. Per quanto riguarda il LC la metanalisi ha riportato un tasso di LC a 1 anno del 89.1% (LC95%: 83.6, 93.7%, I^2= 71%) per le metastasi extracraniche e del 90.1% (LC95%: 83.5, 95.3%, I^2= 74%) per le metastasi intracraniche. L'OS a 1 anno è stata 89.9% (LC95%: 62.0, 99.8%, I^2= 95%) per i pazienti con malattia extracranica e 49.7% (LC95%: 41.1, 58.3%, I^2= 74%) per quelli con metastasi cerebrali. Da sottolineare che negli studi che includevano metastasi vertebrali il LC è risultato più basso, come probabile conseguenza dei limiti di dose di

radiazione necessari per evitare danni al midollo spinale. L'incidenza globale di effetti collaterali di grado ≥3 è stata dello 0.7% (LC95%: 0.0%, 2.1%, I^2= 0%) per le metastasi extracraniche e dell'1.1% (LC95%: 0.0%, 7.4%, I^2= 53%) per le metastasi intracraniche, rispettivamente. Complessivamente sono stati riportati 2 eventi fatali attribuibili al trattamento radiante: un sanguinamento gastrico ed un sanguinamento cerebrale dopo un secondo trattamento stereotassico intracranico in un paziente in trattamento con anticoagulanti. Altri casi riportati non sono attribuibili con certezza ad un effetto della radioterapia.

Metastasectomia chirurgica

Una revisione sistematica con metanalisi di Zaid et al. [2] ha valutato 2267 pazienti (8 studi) sottoposti a metastasectomia chirurgica completa (CM) (958) o incompleta (no-CM) (1309). L'analisi ha riportato un range di OS di 36.5-142 mesi per i pazienti sottoposti a CM e 8.4-24 mesi per i no-CM. La metastasectomia incompleta era associata ad un incrementato tasso di mortalità rispetto ai pazienti trattati con chirurgia radicale (aHR 2.37; LC95%: 2.03, 2.87, I^2= 0%). Globalmente i risultati dello studio raccomandano l'esecuzione di una chirurgia radicale, ove possibile, dato il vantaggio di sopravvivenza rispetto alla chirurgia incompleta.

Limiti delle evidenze

La qualità dell'evidenza dello studio SABR-ORCA [1] è molto bassa, in quanto basata su studi non comparativi e in presenza di una rilevante eterogeneità degli effetti tra i diversi studi. Non è stata comunque riscontrata evidenza di publication bias per quando riguarda LC e OS.

Lo studio pubblicato da Zaid et al. [2] risente della natura non randomizzata degli studi considerati, con conseguente basso livello di certezza delle prove.

Bilancio tra benefici e danni

Pur non essendo disponibili evidenze di livello elevato riferibili ai pazienti con neoplasia renale oligometastatica, si ritiene comunque che i benefici potenzialmente ascrivibili al trattamento ablativo (radioterapia stereotassica o resezione chirurgica) nei pazienti con neoplasia renale oligometastatica possano essere considerati prevalenti rispetto ai danni.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa (ref.1) **Bassa** (ref.2)	Nei pazienti con malattia oligometastatica (≤5 metastasi il trattamento diretto sulle metastasi (radioterapia stereo-tassica, chirurgia) può essere preso in considerazione	**Positiva debole**
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°20

1. Zaorsky NG, Lehrer EJ, Kothari G, Louie AV, Siva S. Stereotactic ablative radiation therapy for oligometastatic renal cell carcinoma (SABR ORCA): a meta-analysis of 28 studies. Eur Urol Oncol. 2019;2(5):515-523. doi:10.1016/j.euo.2019.05.007
2. Zaid HB, Parker WP, Safdar NS, et al. Outcomes Following Complete Surgical Metastasectomy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2017;197(1):44-49. doi:10.1016/j.juro.2016.07.079

7. Gestione del paziente fragile

7.1 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 un'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 preesistente 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 preesistente; 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 preesistente, 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. È 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 metanalisi 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 un'analisi simile condotta sui dati 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 danno 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 preesistente 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 □a casistica più a*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 assunto in corso di 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.

7.2 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 antitumorale 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 mininvasive 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].
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 [33, 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 aspettativa di vita e con limitata malattia metastatica.
Ciò viene anche supportato dallo studio CARMENA presentato all'ASCO 2018 nel quale si conclude che in alcuni casi la nefrectomia citoriduttiva può essere evitata, anche alla luce degli elevati rischi operatori e perioperatori, in favore del solo trattamento sistemico [35].

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 [36].
La popolazione di pazienti anziani nei *trial* condotti con farmaci a bersaglio molecolare è risultata sempre poco rappresentata. 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 per la maggior parte 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. Più recentemente farmaci come Cabozantinib e Nivolumab hanno dimostrato di incrementare anche 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, entrambi i farmaci sono in grado ottenere tale miglioramento non solo nel paziente giovane ma anche con età superiore ai 65 anni [37, 38].

Inibitori del VEGF, VEGFR e MET
Nello studio registrativo di sunitinib [39] 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 [40] 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 [41].
Nello studio registrativo di Pazopanib [42] 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. Altro interessante dato ci viene dallo studio prospettico osservazione di real-world PRINCIPAL [43], dove si conferma che pazopanib è egualmente efficace sia in termini di PFS che OS e ORR nella popolazione fortemente rappresentata in questo trial con età superiore a 65 anni, rispetto ai pazienti più giovani.

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 [44].
Recentemente è stata pubblicata una pooled analysis di paziente con carcinoma renale metastatico trattati in trials clinici di fase 2 e 3 con terapie targeted tra cui sunitinib, axitinib, sorafenib, bevacizumab plus IFN-α, temsirolimus plus IFN-α nella quale è stato valutato l'impatto dell'età e del sesso sull'outcome ai trattamenti [45]. Sebbene tale analisi abbia considerato trials clinici che prendano in considerazione farmaci che oramai sono poco utilizzati in pratica clinica, è stato dimostrato che non vi sono diffirenze statisticamente significative in termini di overall survival e reponse rates tra pz. giovani (< 50 anni), intermedi (50-70 anni) e anziani (>70 anni), mentre si è addirittura evidenziata una ridotta PFS per i pz. con età inferiore ai 50 anni. Inoltre, nonostante gli eventi avversi di tutti i gradi siano più comuni nel gruppo dei pz. anziani (fatigue, diarrea, calo dell'appetito e di peso), quelli seri sono simili nei diversi gruppi.
Dall'analisi di sottogruppo per età dello studio METEOR si evince che i pazienti con età ≥65 anni se trattati con cabozantinib hanno il medesimo vantaggio in PFS, OS e tassi di risposta obiettive dei pazienti più giovani nonostante le riduzioni di dosi per tossicità siano più frequenti con cabozantinib rispetto ad everolimus (età≥ 75, 85% vs. 36%) [37].

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 [46]; 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 [47], la PFS ottenuta nei pazienti con età ≥ 65 anni è risultata sovrapponibile a quella dei pazienti con età inferiore ai 65 anni.

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 [38]; 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 pazienti più giovani. È 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 [48, 49, 50].
Nello studio di fase III CheckMate 214 che confronta la combinazione di nivolumab più ipilimumab con sunitinib in pazienti con carcinoma renale metastatico non precedentemente trattati, il 38% dei pazienti aveva più di 65 anni; da questo studio di I linea si evince che i tassi di risposte obiettive si mantengono superiori nei pazienti anziani intermediate/poor risk con la combinazione nivolumab più ipilimumab rispetto al sunitinib. Per quel che riguarda la percentuale di tossicità di G3-4 dovuta alla combinazione degli immunocheckpoint inibitori nei pazienti più anziani è simile rispetto ai pazienti giovani (44% versus 46%), mentre nel braccio con sunitinib è superiore nel paziente con età > 65 anni (70% versus 55%) [51].

Bibliografia

1. Porta C, Cosmai L, Gallieni M, Pedrazzoli P, Malberti F. Nat Rev Nephrol. 2015 Jun;11(6):354-70. doi: 10.1038/nrneph.2015.15. Epub 2015 Mar 3. Review. PubMed PMID: 25734768
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Jul 6;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765. PMID: 27383068; PMCID: PMC4934905.
3. Kim CSKim CS, Bae EH, Ma SK, Kweon SS, Kim SW. Impact of partial nephrectomy on kidney function in patients with renal cell carcinoma. BMC Nephrol. 2014 Nov 19;15:181. doi: 10.1186/1471-2369-15-181. PubMed PMID: 25410757
4. Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. J Am Soc Nephrol. 2014 Oct;25(10):2327-34. doi: 10.1681/ASN.2013060604. Epub 2014 May 29. PubMed PMID: 24876115
5. Canter D, Kutikov A, Sirohi M, Street R, Viterbo R, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG. Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients presenting with solid renal tumors. Urology. 2011 Apr;77(4):781-5. doi: 10.1016/j.urology.2010.11.050. Epub 2011 Feb 12. PubMed PMID: 21316090
6. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, Scardino PT, Russo P. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2006 Sep;7(9):735-40. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70803-8. PMID: 16945768; PMCID: PMC2239298.
7. Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. Lancet. 1992 Oct 3;340(8823):807-10. doi: 10.1016/0140-6736(92)92683-7. PubMed PMID: 135724
8. Shirasaki Y, Tsushima T, Saika T, Nasu Y, Kumon H. Kidney function after nephrectomy for renal cell carcinoma. Urology. 2004 Jul;64(1):43-7; discussion 48. doi: 10.1016/j.urology.2004.02.039. PubMed PMID: 15245931
9. Kim SP, Murad MH, Thompson RH, Boorjian SA, Weight CJ, Han LC, Erwin PJ, Costello BA, Chow GK, Leibovich BC. 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. J Urol. 2012 Oct 18. pii: S0022-5347(12)05254-8. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.026. PubMed PMID: 23085064
10. Zini L, Perrotte P, Capitanio U, Jeldres C, Shariat SF, Antebi E, Saad F, Patard JJ, Montorsi F, Karakiewicz PI. Cancer 2009;115:1465-71. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. Cancer. 2009 Apr 1;115(7):1465-71. doi: 10.1002/cncr.24035. PubMed PMID: 19195042
11. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Colombel M, Klotz L, Skinner E, Keane T, Marreaud S, Collette S, Sylvester R. Eur Urol. 2011 Apr;59(4):543-52. doi: 10.1016/j.eururo.2010.12.013. Epub 2010 Dec 22. PubMed PMID: 21186077
12. Satasivam PReeves FRao K, Ivey Z, Basto M, Yip M, Roth H, Grummet J, Goad J, Moon D, Murphy D, Appu S, Lawrentschuk N, Bolton D, Kearsley J, Costello A, Frydenberg M. Patients with medical risk factors for chronic kidney disease are at increased risk of renal impairment despite the use of nephron-sparing surgery. 2015 Feb 13. doi: 10.1111/bju.13075. BJU Int. 2015 Oct;116(4):590-5. doi: 10.1111/bju.13075. Epub 2015 Mar 30. PubMed PMID: 25676543
13. Volpe A, Blute ML, Ficarra V, Gill IS, Kutikov A, Porpiglia F, Rogers C, Touijer KA, Van Poppel H, Thompson RH. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: a collaborative review of the literature. Eur Urol. 2015 Jul;68(1):61-74. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.025. Epub 2015 Feb 20. Review. PubMed PMID: 25703575
14. Funahashi Y, Yoshini Y, Sassa N, Matsukawa Y, Takai S, Gotoh M. Comparison of warm and cold ischemia on renal function after partial nephrectomy. Urology. 2014 Dec;84(6):1408-12. doi: 10.1016/j.urology.2014.08.040. PubMed PMID: 25432829
15. Li L, Lau WL, Rhee CM, Harley K, Kovesdy CP, Sim JJ, Jacobsen S, Chang A, Landman J, Kalantar-Zadeh K. Risk of chronic kidney disease after cancer nephrectomy. Nat Rev Nephrol. 2014 Mar;10(3):135-45. doi: 10.1038/nrneph.2013.273. Epub 2014 Jan 14. Review. PubMed PMID: 24419566
16. 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).
17. Porta C, Levy A, Hawkins R, Castellano D, Bellmunt J, Nathan P, McDermott R, Wagstaff J, Donnellan P, McCaffrey J, Vekeman F, Neary MP, Diaz J, Mehmud F, Duh MS. 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 Dec;3(6):1517-26. doi: 10.1002/cam4.302. Epub 2014 Jul 18. PubMed PMID: 25045157
18. Khan G, Golshayan A, Elson P, Wood L, Garcia J, Bukowski R, Rini B. Sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma patients with renal insufficiency. Ann Oncol. 2010 Aug;21(8):1618-22. doi: 10.1093/annonc/mdp603. Epub 2010 Jan 20. PubMed PMID: 20089567
19. Gupta S, Parsa V, Heilbrun LK, Smith DW, Dickow B, Heath E, Vaishampayan U. Safety and efficacy of molecularly targeted agents in patients with metastatic kidney cancer with renal dysfunction. Anticancer Drugs. 2011 Sep;22(8):794-800. Doi 10.1097/CAD.0b013e328346af0d. PubMed PMID: 21799472

20. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, Launay-Vacher V, Jhaveri KD; Cancerand Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. Am J Nephrol. 2017;45(2):160-169. doi: 10.1159/000455014. Epub 2017 Jan 12. Review. PubMed PMID: 28076863
21. Izzedine H, Etienne-Grimaldi MC, Renée N, Vignot S, Milano G. Pharmacokinetics of sunitinib in Hemodialysis. Ann Oncol. 2009 Jan;20(1):190-2. doi: 10.1093/annonc/mdn626. Epub 2008 Sep 18. PubMed PMID: 18801884
22. Manca la reference 22
23. Lunardi G, Armirotti A, Nicodemo M, Cavallini L, Damonte G, Vannozzi MO, Venturini M. Comparison of temsirolimus pharmacokinetics in patients with renal cell carcinoma not receiving dialysis and those receiving hemodialysis: a case series. Clin Ther. 2009 Aug;31(8):1812-9. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.08.018. PubMed PMID: 19808140
24. Ramos-Barcelo E, Rioja J, Pes PL, de la Rosette JJ, de Reijke TM. Is age a prognostic factor for treatment outcome in renal cell cancer-A comprehensive review. Crit Rev Oncol Hematol. 2009 Oct;72(1):83-9. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.02.005. Epub 2009 Mar 26. Review. PubMed PMID: 19328009
25. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, Howe HL, Ward E, Ries LA, Schrag D, Jamison PM, Jemal A, Wu XC, Friedman C, Harlan L, Warren J, Anderson RN, Pickle LW. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. J Natl Cancer Inst. 2005 Oct 5;97(19):1407-27. doi: 10.1093/jnci/dji289. PubMed PMID: 16204691
26. Gillett MD, Cheville JC, Karnes RJ, Lohse CM, Kwon ED, Leibovich BC, Zincke H, Blute ML.NComparison of presentation and outcome for patients 18 to 40 and 60 to 70 years old with solid renal masses. J Urol. 2005 Jun;173(6):1893-6. doi: 10.1097/01.ju.0000158157.57981.80. PubMed PMID: 15879770
27. Denzinger S, Otto W, Burger M, Hammerschmied C, Junker K, Hartmann A, Wieland WF, Walter B. Sporadic renal cell carcinoma in young and elderly patients: are there differentclinicopathological features and disease specific survival rates? World J Surg Oncol. 2007 Feb 5;5:16. doi: 10.1186/1477-7819-5-16. PubMed PMID: 17280613.
28. Sánchez-Ortiz RF, Rosser CJ, Madsen LT, Swanson DA, Wood CG. Young age is an independent prognostic factor for survival of sporadic renal cell carcinoma. J Urol. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2160-5. doi: 10.1097/01.ju.0000125487.96469.2e. PubMed PMID: 15126777
29. van den Brom RR, van Es SC, Leliveld AM, Gietema JA, Hospers GA, de Jong IJ, de Vries EG, Oosting SF. Balancing treatment efficacy, toxicity and complication risk in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer Treat Rev. 2016 May;46:63-72. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.04.002. Epub 2016 Apr 16. Review. PubMed PMID: 27123882
30. Ziya Kirkali. Kidney cancer in the elderly. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 27 (2009) 673–676
31. Berdjis N, Hakenberg OW, Novotny V, Froehner M, Wirth MP. Treating renal cell cancer in the elderly. BJU Int. 2006 Apr;97(4):703-5. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06015.x. PubMed PMID: 16536757
32. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. 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 Dec;75(12):1236-42. doi: 10.4065/75.12.1236. PubMed PMID: 11126830
33. Fergany AF, Saad IR, Woo L, Novick AC. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases. J Urol. 2006 May;175(5):1630-3; discussion 1633. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00991-2. PubMed PMID: 16600716
34. Volpe A. The role of active surveillance of small renal masses. Int J Surg. 2016 Dec;36(Pt C):518-524. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.06.007. Epub 2016 Jun 15. Review. PubMed PMID: 27321381
35. Beisland C, Hjelle KM, Reisaeter LA, Bostad L. Observation should be considered as an alternative in management of renal masses in older and comorbid patients. Eur Urol. 2009 Jun;55(6):1419-27. doi: 10.1016/j.eururo.2008.12.031. Epub 2009 Jan 7. PubMed PMID: 19147267
36. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, Geoffrois L, Thiery-Vuillemin A, Cormier L, Lang H, Guy L, Gravis G, Rolland F, Linassier C, Lechevallier E, Beisland C, Aitchison M, Oudard S, Patard JJ, Theodore C, Chevreau C, Laguerre B, Hubert J, Gross-Goupil M, Bernhard JC, Albiges L, Timsit MO, Lebret T, Escudier B. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Aug 2;379(5):417-427. doi: 10.1056/NEJMoa1803675. Epub 2018 Jun 3. PubMed PMID: 29860937
37. Coppin C, Porzsolt F, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(3):CD001425. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1):CD001425. doi: 10.1002/14651858.CD001425. PubMed PMID: 10908496
38. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, Hammers HJ, Donskov F, Roth BJ, Peltola K, Lee JL, Heng DYC, Schmidinger M, Agarwal N, Sternberg CN, McDermott DF, Aftab DT, Hessel C, Scheffold C, Schwab G, Hutson TE, Pal S, Motzer RJ; METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from

a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):917-927. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3. Epub 2016 Jun 5. PubMed PMID: 27279544

39. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gauler TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665. Epub 2015 Sep 25. PubMed PMID: 26406148
40. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):115-24. doi: 10.1056/NEJMoa065044. PubMed PMID: 17215529
41. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, Hariharan S, Lee SH, Haanen J, Castellano D, Vrdoljak E, Schöffski P, Mainwaring P, Nieto A, Yuan J, Bukowski R. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. Lancet Oncol. 2009 Aug;10(8):757-63. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70162-7. Epub 2009 Jul 15. PubMed PMID: 19615940
42. Sternberg CN, Calabrò F, Bracarda S, Cartenì G, Lo Re G, Ruggeri EM, Basso U, Gasparini G, Ciuffreda L, Ferrari V, Bonetti A, Fea E, Gasparro D, Tassinari D, Labianca R, Masini C, Fly K, Zhang K, Hariharan S, Capaccetti B, Porta C. Safety and efficacy of sunitinib in patients from Italy with metastatic renal cell carcinoma: final results from an expanded-access trial. Oncology. 2015;88(5):273-80. doi: 10.1159/000369256. Epub 2015 Jan 15. PubMed PMID: 25592399
43. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. 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. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9764. Epub 2010 Jan 25. PubMed PMID: 20100962
44. Schmidinger M, Bamias A, Procopio G, Hawkins R, Sanchez AR, Vázquez S, Srihari N, Kalofonos H, Bono P, Pisal CB, Hirschberg Y, Dezzani L, Ahmad Q, Jonasch E; PRINCIPAL Study Group. Prospective Observational Study of Pazopanib in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma(PRINCIPAL Study). Oncologist. 2019 Apr;24(4):491-497. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0787. Epub 2019 Mar 13. PubMed PMID: 30867244
45. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. Epub 2011 Nov 4. Erratum in: Lancet. 2012 Nov 24;380(9856):1818. PubMed PMID: 22056247
46. Justine Panian, Xun Lin, Ronit Simantov, Ithaar Derweesh, Toni K. Choueiri, Rana R. McKay. The impact of Age and Gender on outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with targeted therapy. Clin Genitourin Cancer 2020 Mar 16;S1558-7673(20)30059-8. doi: 10.1016/j.clgc.2020.03.010.
47. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 May 31;356(22):2271-81. PubMed PMID: 17538086
48. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet. 2008 Aug 9;372(9637):449-56. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9. Epub 2008 Jul 22. PubMed PMID: 18653228
49. Sabbatini R, Galli L, Pignata S, Lo Re G, Valcamonico F, Defferrari C, Spada M, Santini D, Masini C, Ciuffreda L, Ruggeri EM, Chioni A, Livi L, Fagnani D, Bonetti A, Giustini L, Duranti S, Procopio G, Caserta C, Cartenì G. Efficacy and safety data in elderly patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) included in the nivolumab Expanded Access Program. Annals of Oncology (2017) 28 (suppl_5): v295-v329. 10.1093/annonc/mdx371
50. Vitale MG, Scagliarini S, Galli L, Pignata S, Lo Re G, Berruti A, Defferrari C, Spada M, Masini C, Santini D, Ciuffreda L, Ruggeri EM, Bengala C, Livi L, Fagnani D, Bonetti A, Giustini L, Hamzaj A, Procopio G, Caserta C, Sabbatini R. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0199642. eCollection 2018. PubMed PMID: 29979712
51. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B; CheckMate 214 Investigators.

Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Apr 5;378(14):1277-1290. doi: 10.1056/NEJMoa1712126. Epub 2018 Mar 21, supplemental materials. PubMed PMID: 29562145

8. 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 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, tali da impattare sull'*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, MET e AXL (effetti collaterali simili), tossicità dei farmaci inibitori del complesso m-TOR [6-12] (*Tabella 8, 9*) e tossicità da immunoterapia [13].
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.

Tossicità da terapie a bersaglio molecolare

	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% HFS 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%

	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**
Pazopanib	diarrea 52% ipertensione 40% cambio del colore dei capelli 38% nausea 26% vomito 21%% fatigue 19%	aumento ALT/AST 53% iperglicemia 41% leucopenia 37%iperbilirubinemia 36% ipofosfatemia 34% neutropenia 34% ipocalcemia 33% trombocitopenia 32% iponatremia 31%; linfocitopenia 31%	diarrea 2% nausea <1% vomito 2% fatigue 2% cambio del colore dei capelli <1%	aumento ALT 12%; aumento AST 8%; iponatremia 5% iperbilirubinemia 3%
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%	Ipertransaminasemia2% anemia 5% ipomagnesemia 5% ipopotassiemia 4%
Axitinib	diarrea 55% ipertensione 40% fatigue 39% 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	*Grading secondo CTCAE v4.0	*Grading secondo CTCAE v4.0	*Grading secondo CTCAE v4.0	*Grading secondo CTCAE v4.0

Tabella 8 - 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	
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%- ipofosfatemia 6%

Abbreviation: mTOR, mammalian target of rapamycin.

Tabella 9- Principali effetti collaterali correlati agli mTOR inibitori

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, aumento delle resistenze periferiche, inibizione dell'ossido nitrico sintetasi e conseguente produzione di ossido nitrico. Di solito l'ipertensione compare nelle prime 3 settimane ed è gestibile con i comuni farmaci antipertensivi [13]. Per la gestione dell'ipertensione arteriosa 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 antipertensivo privilegiare.

Molti pazienti necessitano di più di un farmaco e la scelta del farmaco deve essere mirata per ogni singolo paziente; è necessario considerare gli effetti collaterali, terapie concomitanti e compliance del paziente. Tutte le categorie di antipertensivi possono essere utilizzate (calcio antagonisti, beta-bloccanti, ace-inibitori e sartani). Importante evitare i farmaci antiaritmici 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 [14].
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.
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:

- Valutazione e monitoraggio pretrattamento 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.

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.
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

I farmaci inibitori tirosinochinasici sono stati variabilmente associati all'insorgenza di sintomi riconducibili a differenti gradi di disfunzione tiroidea, dall'ipotiroidismo subclinico all'ipotiroidismo conclamato, in alcuni casi anche all'ipertiroidismo.
È importante controllare la funzionalità tiroidea sia al basale sia durante la terapia.
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).

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 10*).

GRADO 1: • Mantenere la dose in corso e monitorare variazioni di gravità • Rimozione 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: • 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 10 - Management della sindrome mani-piedi associata al trattamento con TKI.

Tossicità gastroenterica

La tossicità gastroenterica comprende la diarrea, la nausea ed il vomito.

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 antiemetici.

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. 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. Eventuali modifiche della dose non sono generalmente necessarie, tranne che per trombocitopenie di grado G3 o qualora essa persista per più di 5 giorni.

Polmonite e stomatite da mTOR inibitori

La polmonite non infettiva è stata riscontrata nell studio registrativo di Everolimus RECORD-1 nel 14% dei pazienti, nonostante siano rarissimi i casi di grado G3 che richiedano la pronta interruzione del farmaco, ossigenoterapia e cortisonici [14] (*Tabella 11*).

La stomatite è la seconda tossicità più tipica degli mTOR inibitori che alla stregua della polmonite richiede una minima necessità di riduzione del dosaggio o interruzione definitiva del trattamento.

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
Abbreviazioni: RECORD-1, REnal Cell cancer treatment with Oral RaD001.					

Tabella 11 - Management degli eventi avversi associati agli inibitori di mTOR come da studio RECORD-1.

Tossicità da immunoterapia

Come riportato dallo studio CheckMate025, i principali eventi avversi di Nivolumab sono stati la fatigue (33%), la nausea (14%) ed il prurito (14%) [12] (tabella 13). 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.

Con nivolumab sono stati descritti eventi avversi immuno-correlati quali diarrea, coliti, epatiti, polmoniti, tiroiditi inclusi ipotiroidismo ed ipertiroidismo, dermatiti, nefriti con insufficienza renale.

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 ed è utile utilizzare l'uso di corticosteroidi sistemici anche a dosaggio elevati.

Considerando i risultati dello studio CheckMate 214 (superiorità in termini di OS della combinazione ipilimumab - nivolumab verso sunitinib come trattamento di prima linea per i pazienti a prognosi

intermedia/sfavorevole) in un prossimo futuro potremmo avere la possibilità di utilizzare utilizzare la combinazione dei due immunoterapici.
Le più comuni tossicità di tutti i gradi correlate al trattamento sono la fatigue (37%), la diarrea (27%) e l'ipotiroidismo (16%) per la maggior parte di grado lieve-moderato, presentandosi prevalentemente nei primi 4 mesi di trattamento [21] (tabella 14).
Inoltre, considerando i risultati dello studio Immotion151, dello studio KEYNOTE-426 e dello studio Javeline Renal 101 potremmo trovarci a trattare con una combinazione biologico-immunoterapico con un profilo di tossicità diverso.

Organo/Sede/Apparato	Evento avverso
Cute	Prurito Rash muscolo-papulare Psoriasi Vitiligine DRESS/sindrome di Stevens Johnson
Intestino	Enterocolite Pancreatite Gastrite
Sistema endocrino	Iper-/ipotiroidismo Ipofisite Diabete Insufficienza surrenalica
Polmoni	Polmonite Pleurite Sarcoid-like granulomatosis
Occhio	Uveite Congiuntivite Sclerite/episclerite Blefarite Retinite
Sistema scheletrico	Artrite
Apparato cardiovascolare	Miocardite Pericardite Vasculite
Fegato	Epatite
Reni	Nefrite
Sistema nervosa	Neuropatia Mielopatia Guillain-Barré Encefalite/meningite Miastenia
Sangue	Anemia emolitica Trombocitopenia Neutropenia Emofilia
Sistema muscolare	Miosite

Tabella 12 - Classificazione degli eventi avversi immuno-mediati per organo/sede/apparato

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)

Evento	Ogni grado	Grado 3-4
Fatigue	37%	4%
Prurito	28%	1%
Rash	27%	4%
Ipotiroidismo	16%	1%
Aumento lipasi	16%	10%
Diarrea	27%	4%
Vomito	11%	1%
Ipertensione	2%	1%

Tabella 14 - Eventi avversi con la combinazione nivolumab-ipilimumab (Motzer et al. NEJM 2018)

Di seguito le linee-guida generali per la gestione degli effetti collaterali immuno-mediati:

Severità (grado secondo CTCAE)	Trattamento	Gestione immunoterapia
Lieve-1	Non raccomandato	Continua
Moderato-2	Terapia corticosteroidea topica o sistemica (0,5-1 mg/kg/giorno)	Sospendi temporaneamente
Severo-3	- Terapia corticosteroidea sistemica orale o endovena (1-2 mg/kg/giorno per 3 giorni, poi 1 mg/kg/giorno) - Consulenza specialistica - Considerare il ricovero -Considerare l'utilizzo di altri farmaci immunosoppressori se i sintomi non migliorano dopo 3-5 giorni di terapia steroidea	-Sospendi la terapia -Considerare il rapporto rischio/ beneficio per riprendere la terapia
Molto severo-4	- Terapia corticosteroidea sistemica endovena con metilprednisolone (1-2 mg/kg/giorno per 3 giorni, poi 1 mg/kg/giorno) -Consulenza specialistica -Ricovero (considerare terapia intensiva) -Considerare l'utilizzo di altri farmaci immunosoppressori se i sintomi non migliorano dopo 3-5 giorni di terapia steroidea	Sospendi la terapia definitivamente

La maggior parte degli eventi avversi immuno-correlati si risolve con la sospensione temporanea o definitiva dell'immunoterapia e con l'utilizzo di farmaci immunosoppressori. Il tempo necessario alla risoluzione degli effetti collaterali dipende dal tipo di tossicità. Gli eventi avversi gastrointestinali, epatici e renali tipicamente migliorano rapidamente non appena instaurata una terapia immunosoppressiva.
Al contrario, la risoluzione della tossicità cutanea e, soprattutto, endocrina può impiegare più tempo e può residuare una insufficienza endocrina che può richiedere terapia sostitutiva a tempo indeterminato.
In mancanza di dati prospettici, alcuni dati preliminari suggeriscono che l'utilizzo di farmaci immunosoppressori per la gestione della tossicità non ha un effetto negativo sull'efficacia.

Bibliografia

1. Ravaud A, Wallerand H, Culine S, Bernhard JC, Fergelot P, Bensalah K, Patard JJ. Update on the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol. 2008 Aug;54(2):315-25. doi: 10.1016/j.eururo.2008.04.056. Epub 2008 May 5. Review. PubMed PMID:18485581
2. Di Lorenzo G, Autorino R, Sternberg CN. Metastatic renal cell carcinoma: recent advances in the targeted therapy era. Eur Urol. 2009 Dec;56(6):959-71. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.002. Epub 2009 Sep 8. Review. PubMed PMID: 19748725
3. Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, Perrotte P, Suardi N, Hutterer G, Patenaude F, Oudard S, Karakiewicz PI. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol. 2008 May;53(5):917-30. Epub 2007 Nov 26. Review. doi: 10.1016/j.eururo.2007.11.037. PubMed PMID: 18054825
4. Guevremont C, Alasker A, Karakiewicz PI. Management of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus toxicity in metastatic renal cell carcinoma. Curr Opin Support Palliat Care. 2009 Sep;3(3):170-9. doi: 10.1097/SPC.0b013e32832e4681. Review. PubMed PMID: 19528803
5. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Patard JJ, Mulders PF, Sinescu IC; European Association of Urology Guideline Group. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. Eur Urol. 2010 Sep;58(3):398-406. doi: 10.1016/j.eururo.2010.06.032. Epub 2010 Jul 12. PubMed PMID: 20633979
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):115-24. doi: 10.1056/NEJMoa065044. PubMed PMID: 17215529
7. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. 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. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9764. Epub 2010 Jan 25. PubMed PMID: 20100962

8. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet. 2008 Aug 9;372(9637):449-56. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9. Epub 2008 Jul 22. PubMed PMID: 18653228
9. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers H, Hutson TE, Lee JL, Peltola K, Roth BJ, Bjarnason GA, Géczi L, Keam B, Maroto P, Heng DY, Schmidinger M, Kantoff PW, Borgman-Hagey A, Hessel C, Scheffold C, Schwab GM, Tannir NM, Motzer RJ; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1814-23. doi: 10.1056/NEJMoa1510016. Epub 2015 Sep 25. PubMed PMID: 26406150
10. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, Hammers HJ, Donskov F, Roth BJ, Peltola K, Lee JL, Heng DYC, Schmidinger M, Agarwal N, Sternberg CN, McDermott DF, Aftab DT, Hessel C, Scheffold C, Schwab G, Hutson TE, Pal S, Motzer RJ; METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):917-927. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3. Epub 2016 Jun 5. PubMed PMID: 27279544
11. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gauler TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665. Epub 2015 Sep 25. PubMed PMID: 26406148
12. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, Cartenì G, Ricevuto E, Tudini M, Ficorella C, Romano C, Aieta M, Giordano A, Giuliano M, Gonnella A, De Nunzio C, Rizzo M, Montesarchio V, Ewer M, De Placido S Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. Ann Oncol. 2009 Sep;20(9):1535-42. doi: 10.1093/annonc/mdp025. Epub 2009 May 27. PubMed PMID: 19474115
13. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, Figlin RA, Baum MS, Motzer RJ. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. J Natl Cancer Inst. 2011 May 4;103(9):763-73. doi: 10.1093/jnci/djr128. Epub 2011 Apr 28. PubMed PMID: 21527770
14. Rini BI, Schiller JH, Fruehauf JP, Cohen EE, Tarazi JC, Rosbrook B, Bair AH, Ricart AD, Olszanski AJ, Letrent KJ, Kim S, Rixe O. Diastolic blood pressure as a biomarker of axitinib efficacy in solid tumors. Clin Cancer Res. 2011 Jun 1;17(11):3841-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2806. Epub 2011 Apr 29. PubMed PMID: 21531811
15. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Apr 5;378(14):1277-1290. doi: 10.1056/NEJMoa1712126. Epub 2018 Mar 21, supplemental materials. PubMed PMID: 29562145

9. Cure palliative

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

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	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)

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 pazienti 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. È 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)	
	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]
Symptom intensity[h]	The mean symptom intensity was **0** SD	SMD **0.23 SD higher** (0.06 higher to 0.4 higher)[a]
Overall Survival (OS)	Study population	
	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 È 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, È 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 È 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. È 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 È 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. È 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	Possibly important uncertainty or	Probably no important	**No important uncertainty or**			

	Judgement						
	variability	variability	uncertainty or variability	**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**
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

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

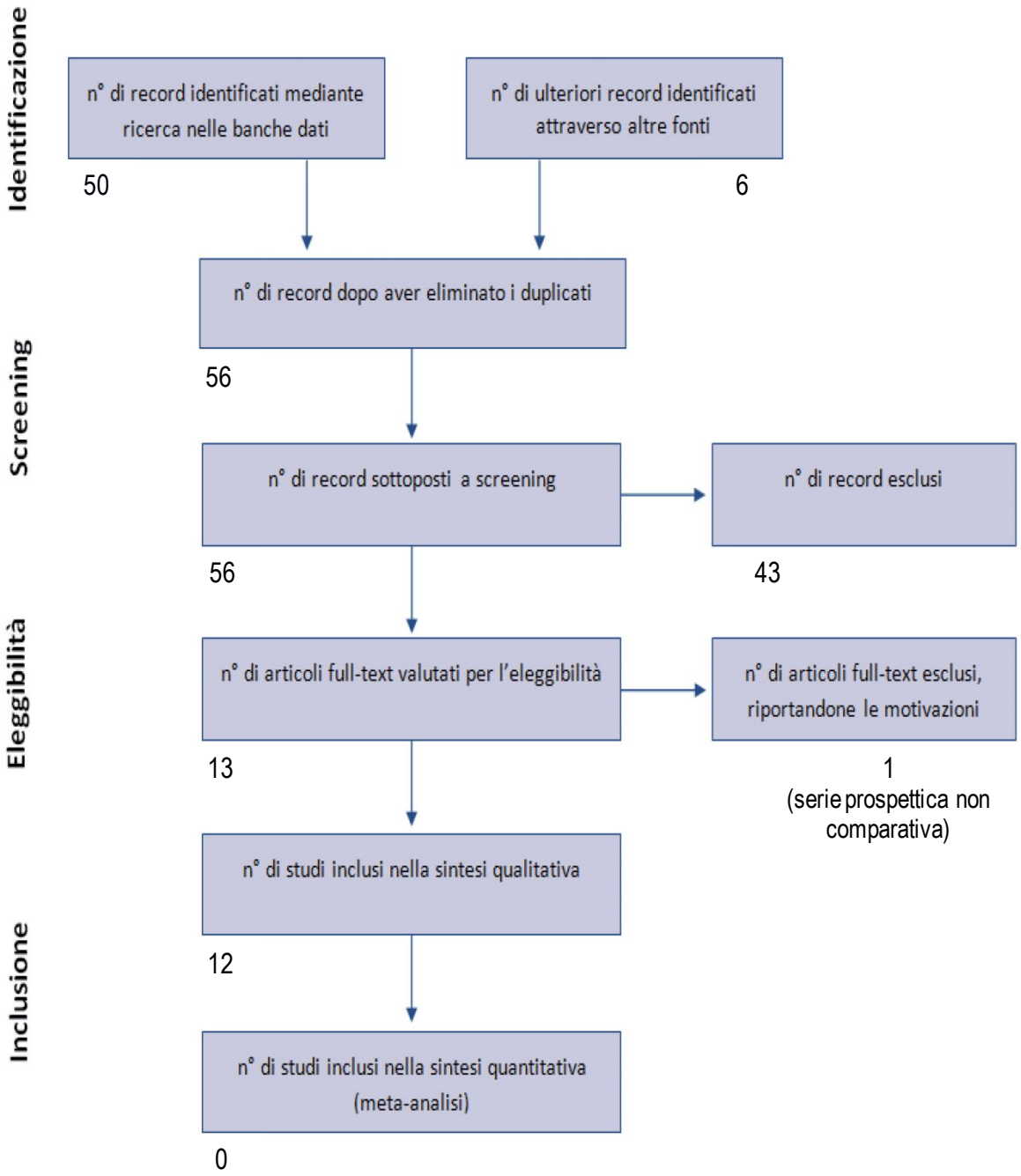
Appendice 1:

sintassi di ricerca e flow-chart PRISMA per i singoli quesiti clinici

Quesito Clinico N°1

La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND ('7 cm' OR 't2' OR 't3a') AND 'radical nephrectomy' AND ('laparoscopic' OR 'retroperitoneoscopic') AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2020]/sd ha condotto alla selezione di 50 voci.

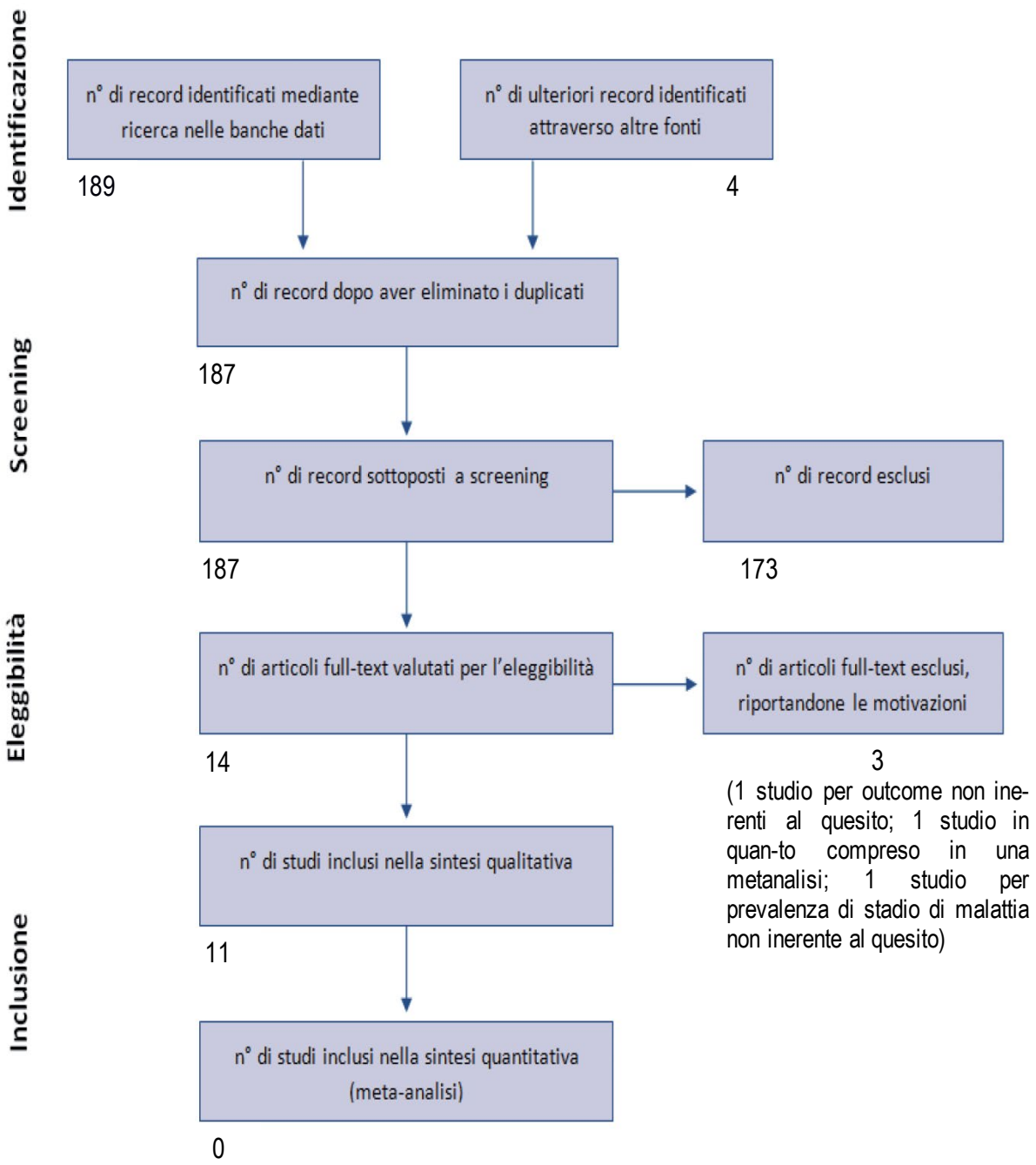
Sono stati inoltre aggiunti 6 lavori pubblicati in estenso, non riscontrati tra i risultati della strategia di ricerca ma ritenuti necessari per rispondere al quesito e formulare la raccomandazione clinica



Quesito Clinico N°2

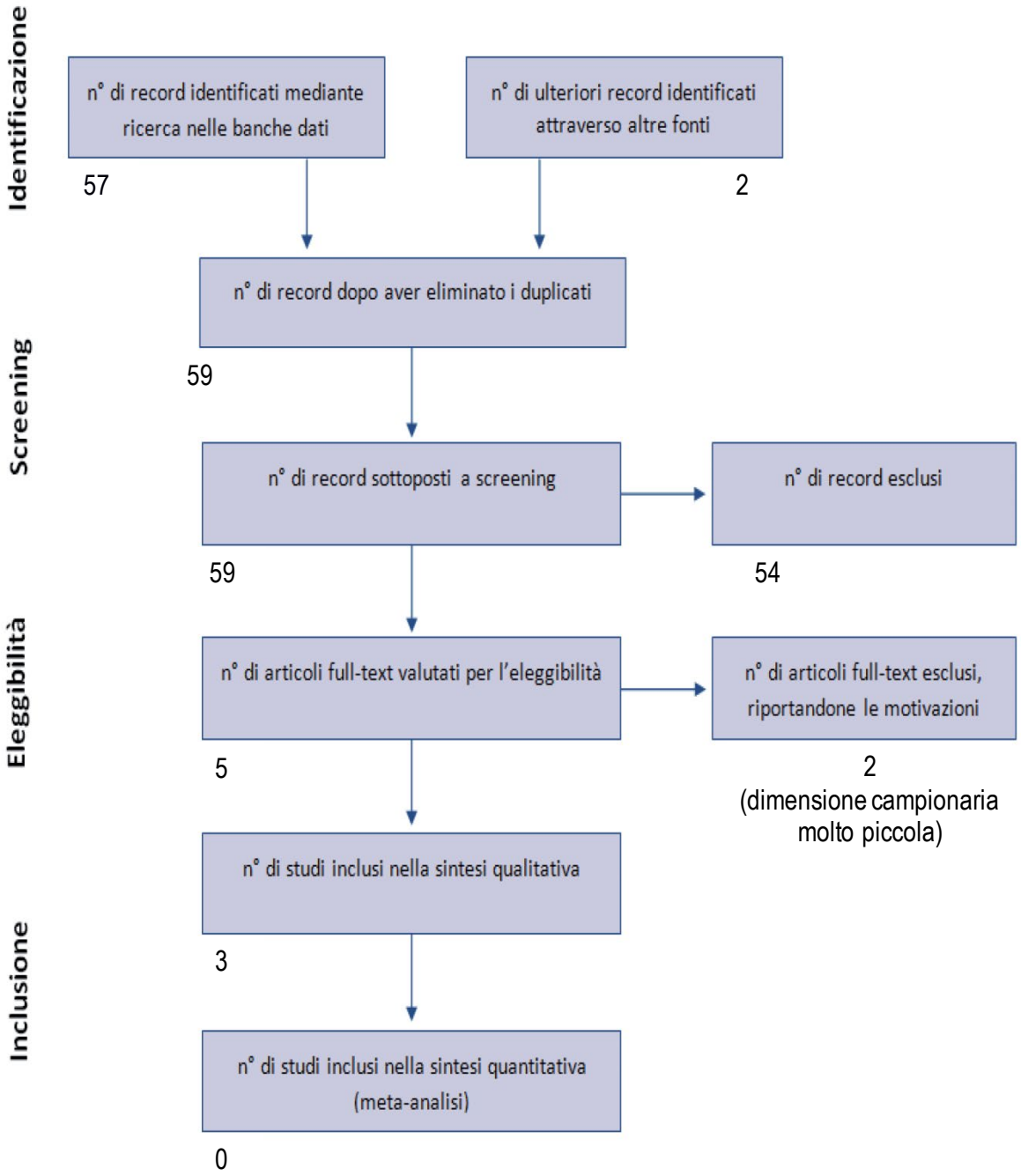
La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND 'partial nephrectomy'/mj AND ('t1' OR 't1a' OR 't1b' OR 'ct1') AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2020]/sd ha condotto alla selezione di 189 voci.

Sono stati inoltre aggiunti 4 lavori pubblicati in estenso, non riscontrati tra i risultati della strategia di ricerca ma ritenuti necessari per rispondere al quesito e formulare la raccomandazione clinica



Quesito Clinico N°3

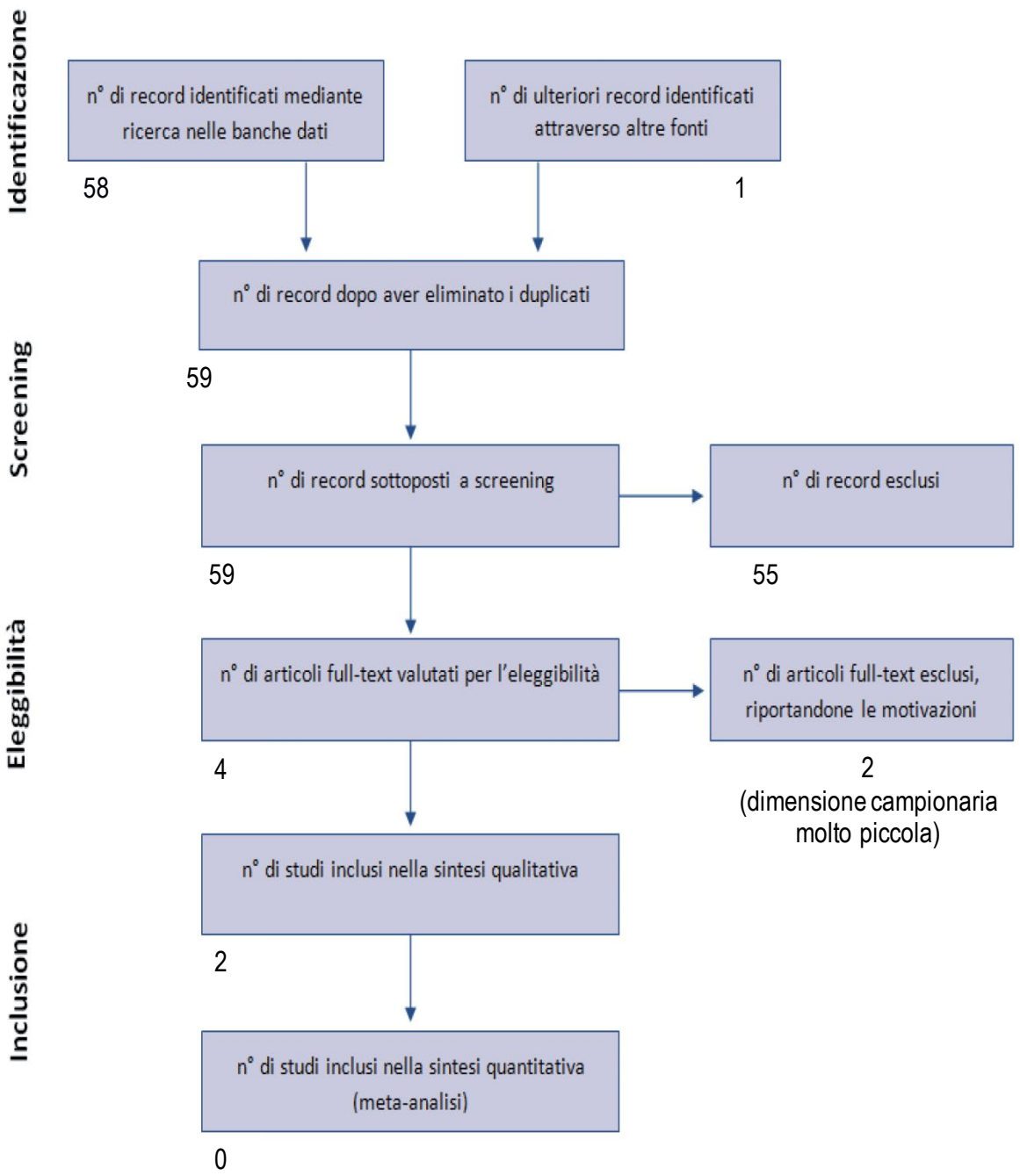
La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND ('t1' OR 't1a' OR 't1b' OR 'ct1') AND 'partial nephrectomy'/mj AND ('laparoscopic' OR 'laparoscopical' OR 'laparoscopy' OR 'retroperitoneoscopic') AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2020]/sd ha condotto alla selezione di 57 voci.
Sono stati inoltre aggiunti 2 lavori pubblicati in estenso, non riscontrati tra i risultati della strategia di ricerca ma ritenuti necessari per rispondere al quesito e formulare la raccomandazione clinica



Quesito Clinico N°4

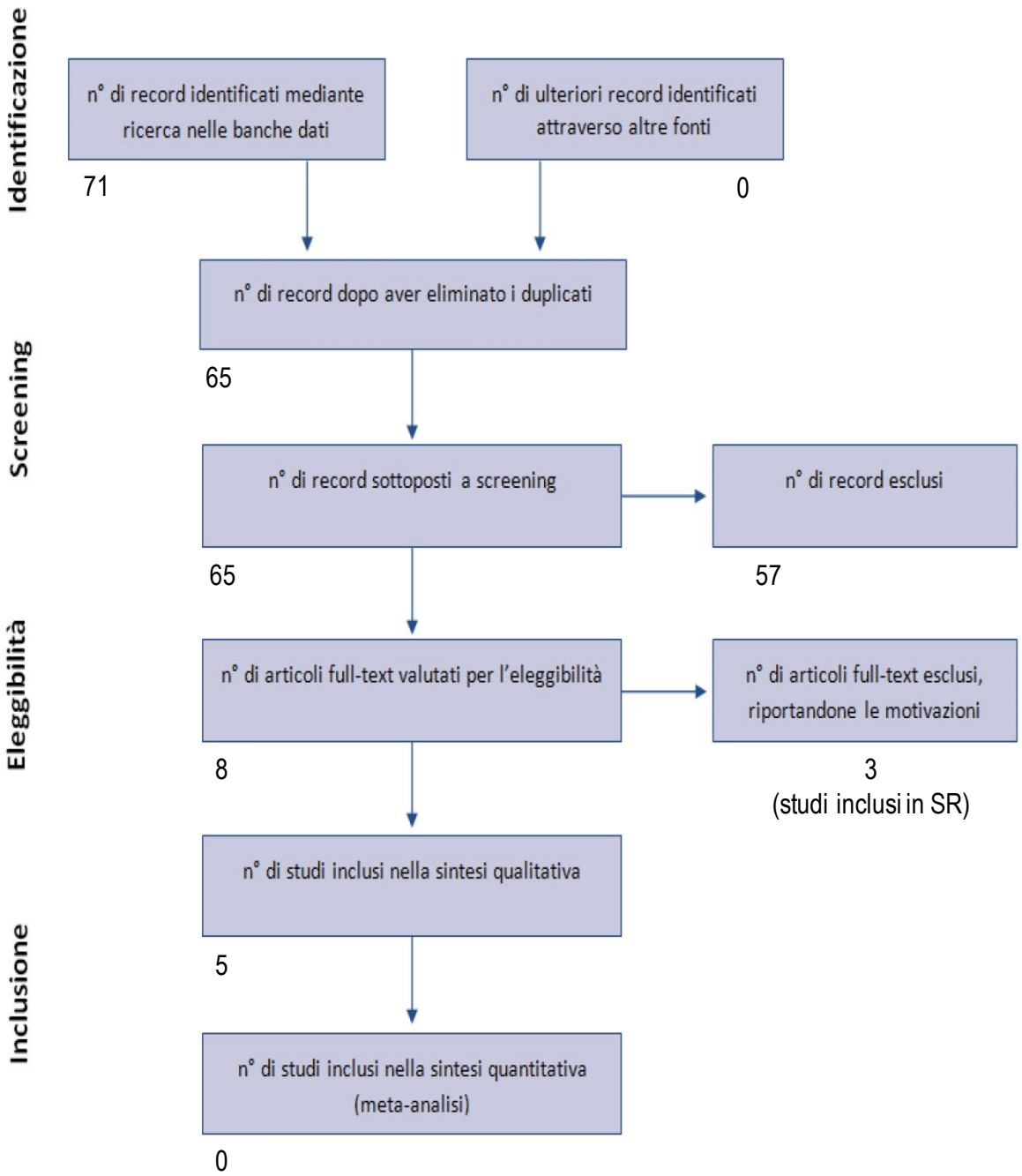
La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND ('t1' OR 't1a' OR 't1b' OR 'ct1') AND 'partial nephrectomy'/mj AND ('robotic' OR 'robot-assisted') AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2020]/sd ha condotto alla selezione di 58 voci.

E' stato inoltre aggiunto 1 lavoro pubblicato in estenso, non riscontrato tra i risultati della strategia di ricerca ma ritenuto necessario per rispondere al quesito e formulare la raccomandazione clinica



Quesito Clinico N°5

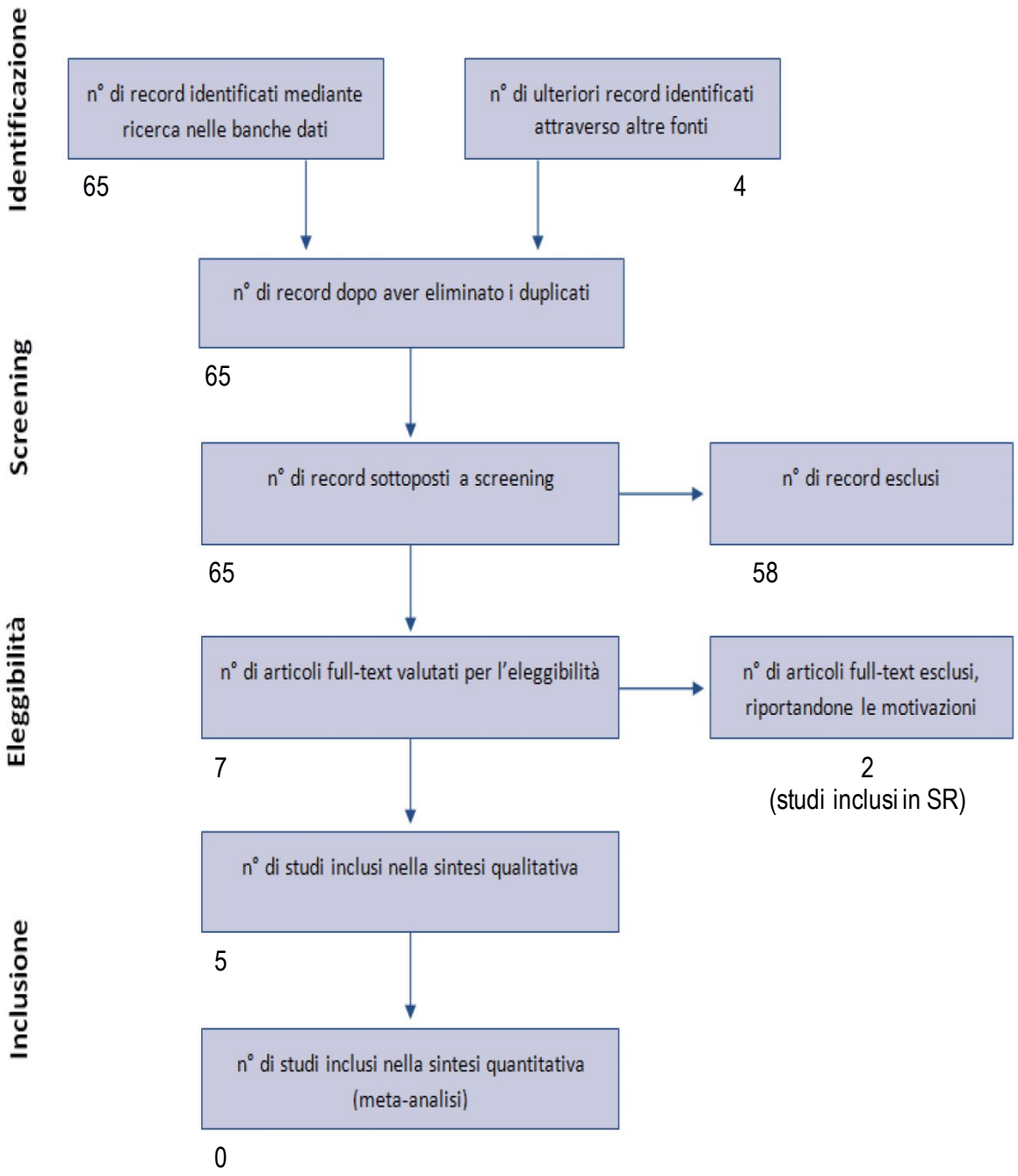
La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND 'lymph node dissection'/mj AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2020]/sd ha condotto alla selezione di 71 voci.



Quesito Clinico N°6

La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' NOT ('metastasis' OR 'metastases' OR 'metastatic') AND 'nephrectomy' AND 'adrenalectomy' AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-1-2020]/sd ha condotto alla selezione di 65 voci.

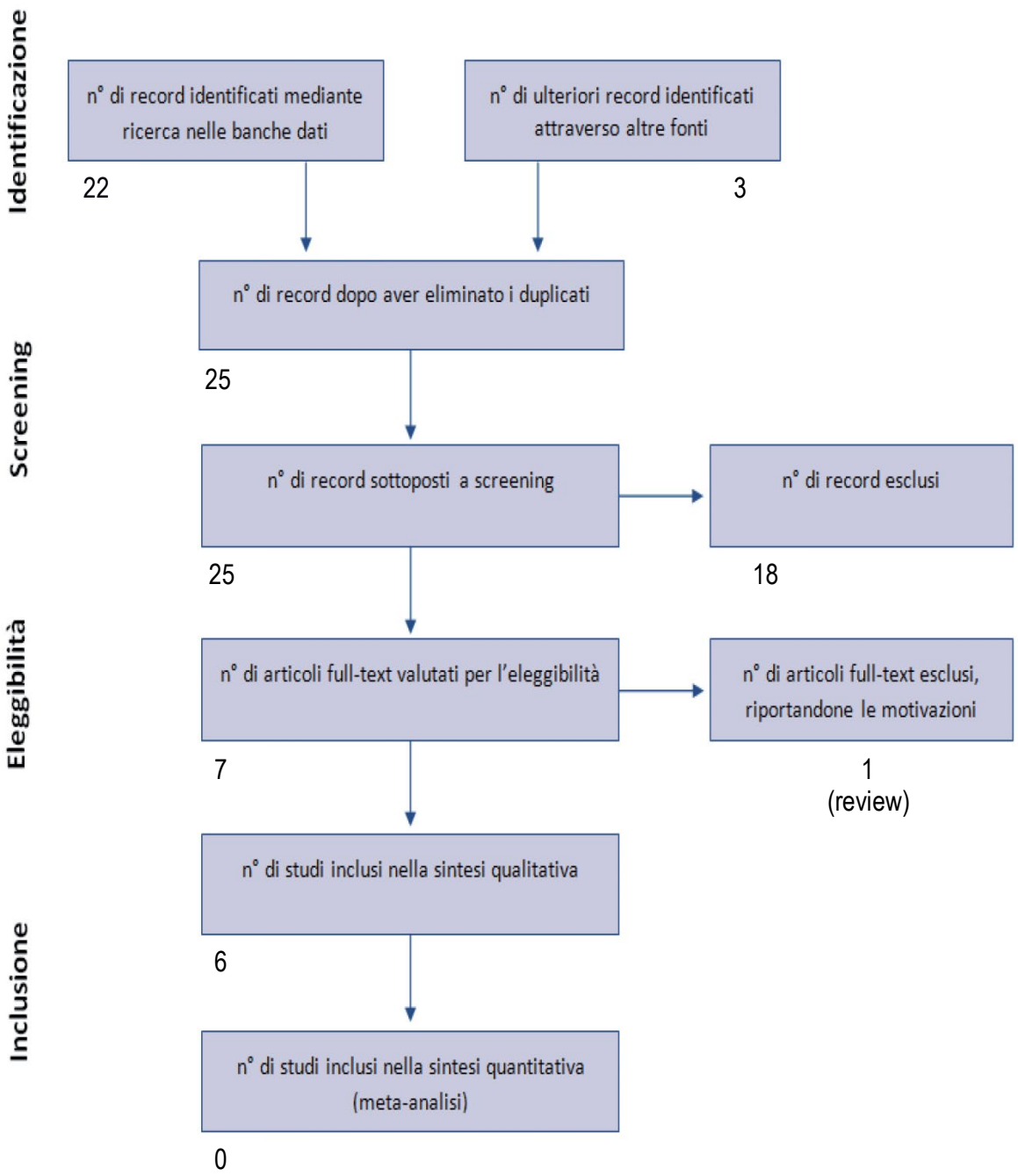
Sono stati inoltre aggiunti 4 lavori pubblicati in estenso, non riscontrati tra i risultati della strategia di ricerca ma ritenuti necessari per rispondere al quesito e formulare la raccomandazione clinica.



Quesito Clinico N°7

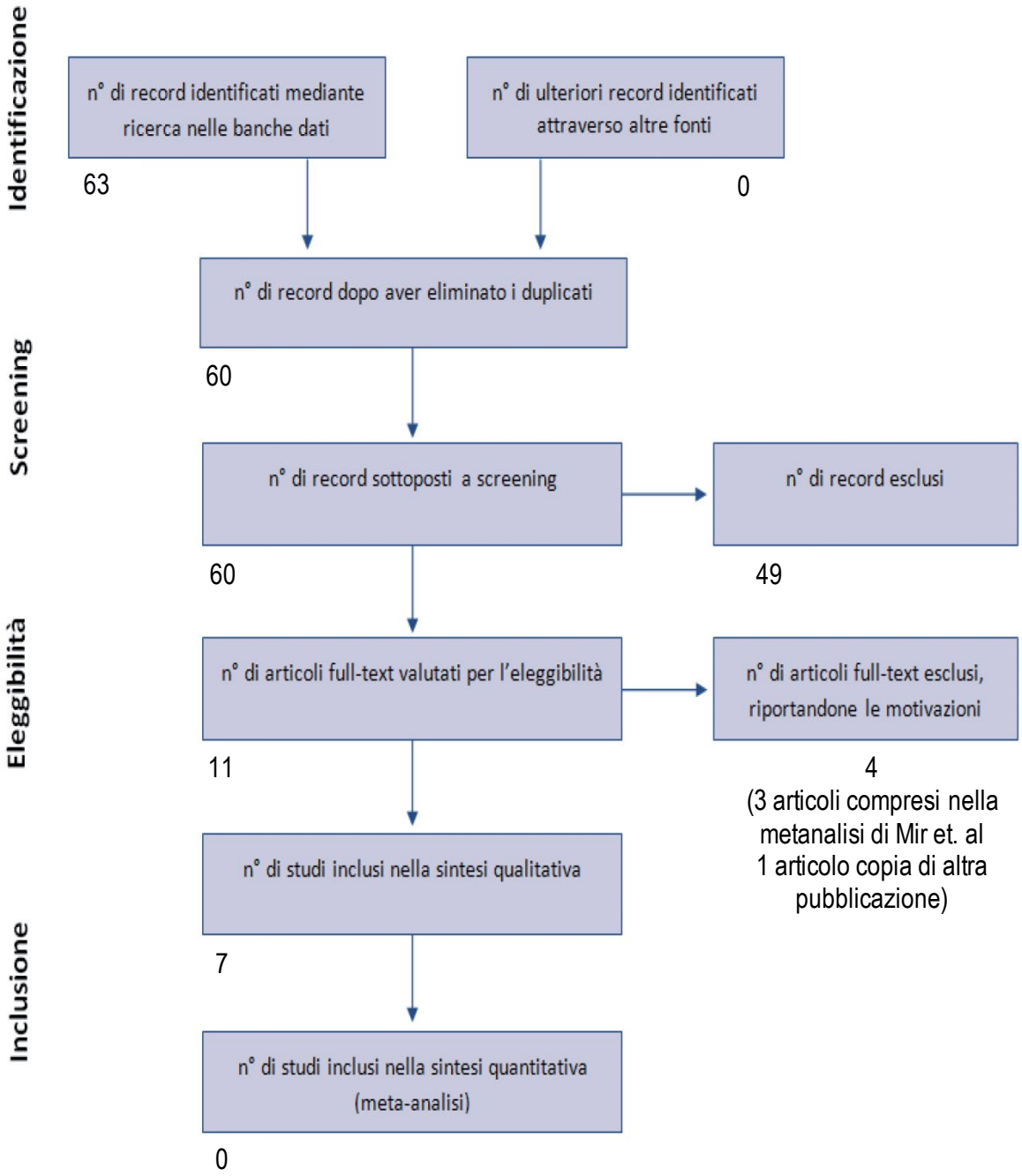
La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND ('artificial embolization'/mj OR 'ethanol ablation') AND ('palliation' OR 'palliative' OR 'symptomatic' OR 'unresectable') AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-1-2020]/sd ha condotto alla selezione di 22 voci.

Sono stati inoltre aggiunti 3 lavori pubblicati in estenso, non riscontrati tra i risultati della strategia di ricerca ma ritenuti necessari per rispondere al quesito e formulare la raccomandazione clinica.



Quesito Clinico N°8

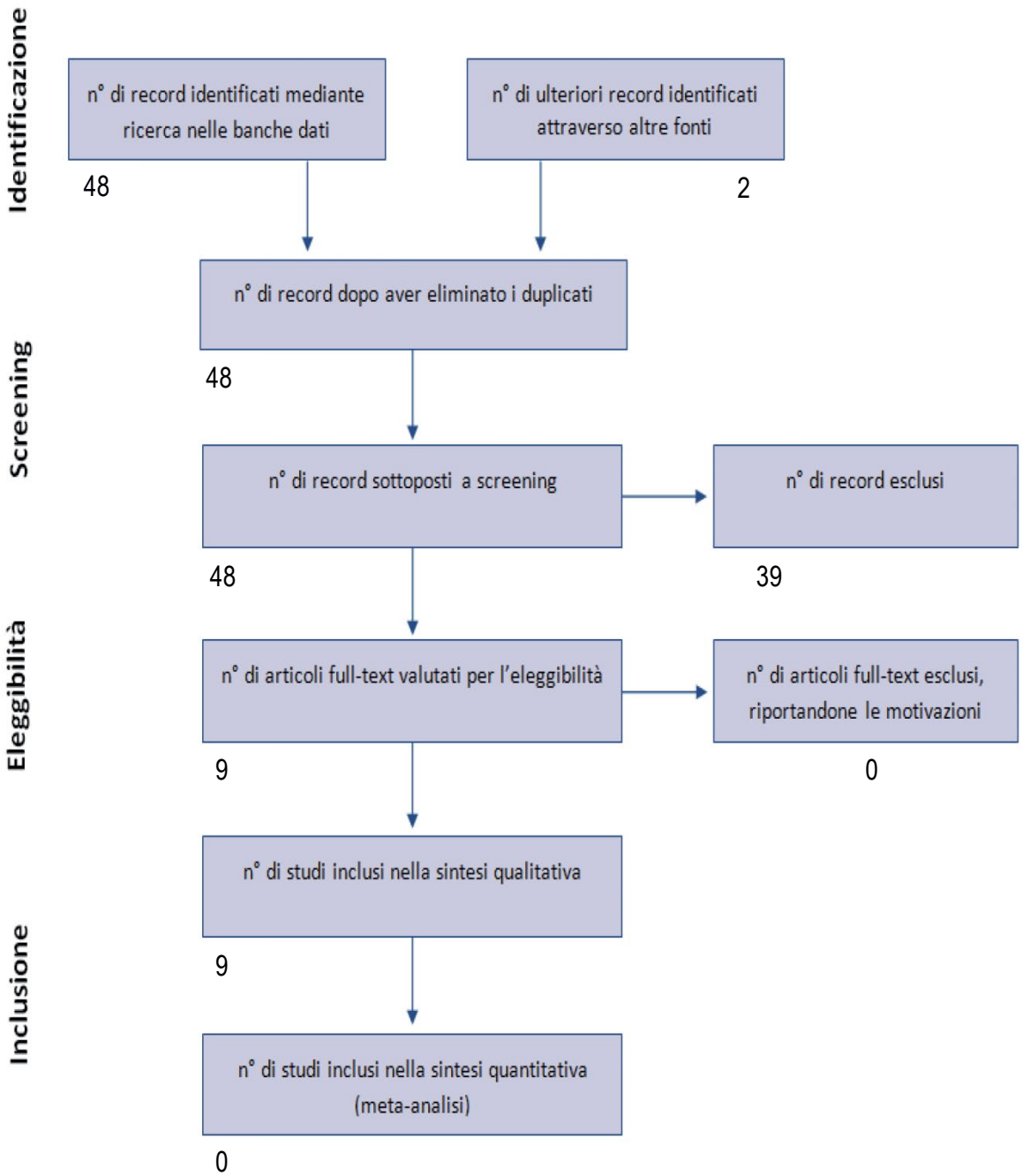
La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): 'small renal masses' AND ('active surveillance'/mj OR 'delayed surgical intervention' OR 'delayed intervention') AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-1-2020]/sd ha condotto alla selezione di 63 voci.



Quesito Clinico N°9

La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): ('renal cell carcinoma' OR 'small renal masses') AND ('stereotactic ablative radiotherapy' OR 'microwave ablation' OR 'radiofrequency ablation' OR 'cryoablation') AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2021]/sd ha condotto alla selezione di 48 voci.

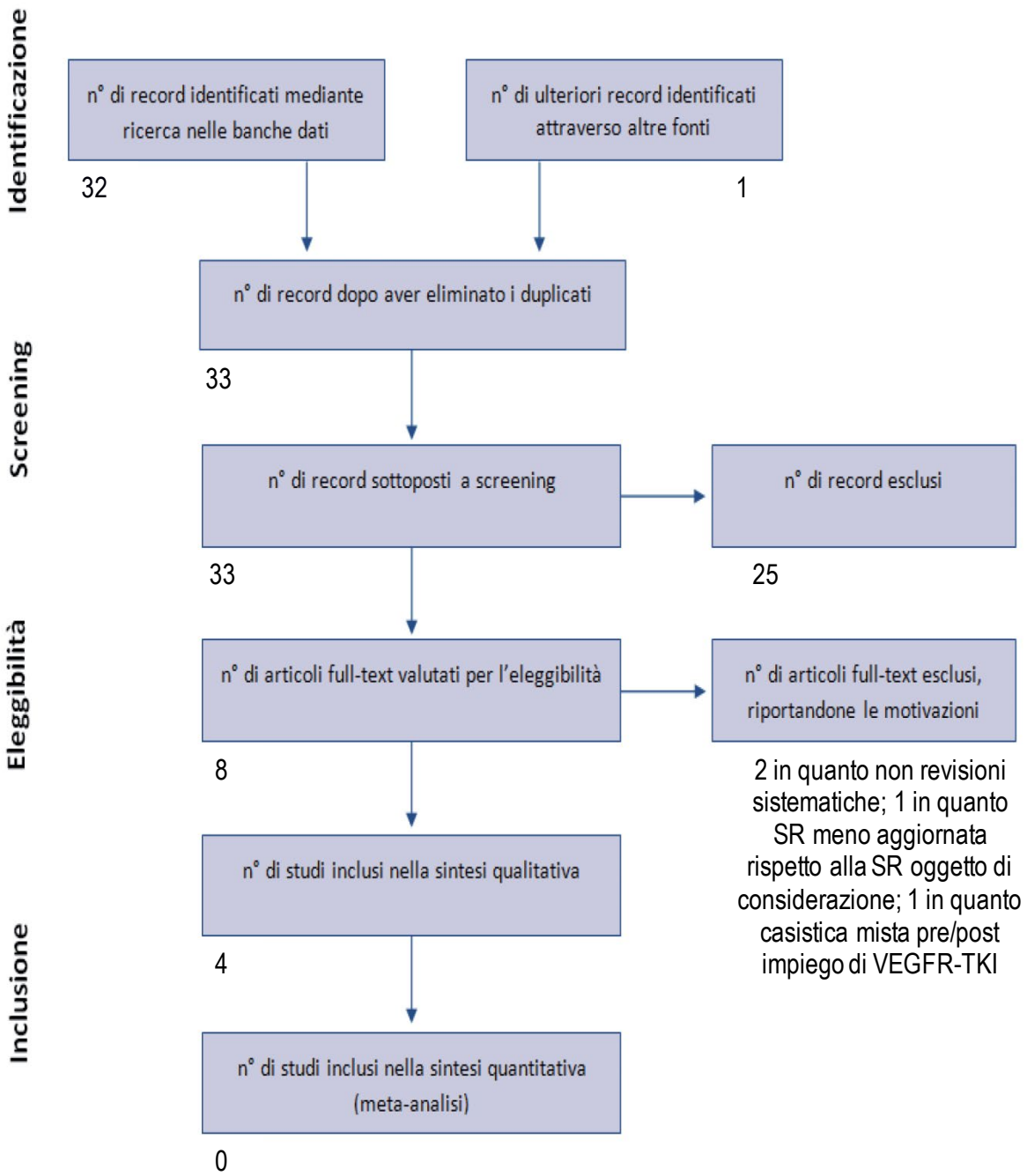
Sono stati aggiunti 2 lavori (1 metanalisi pubblicata in data immediatamente anteriore a quanto definito nella strategia di ricerca e 1 studio singolo data la mancanza di evidenze metanalitiche di tipo comparativo) ritenuti necessari per rispondere completamente al quesito e formulare la raccomandazione clinica.



Quesito Clinico N°10

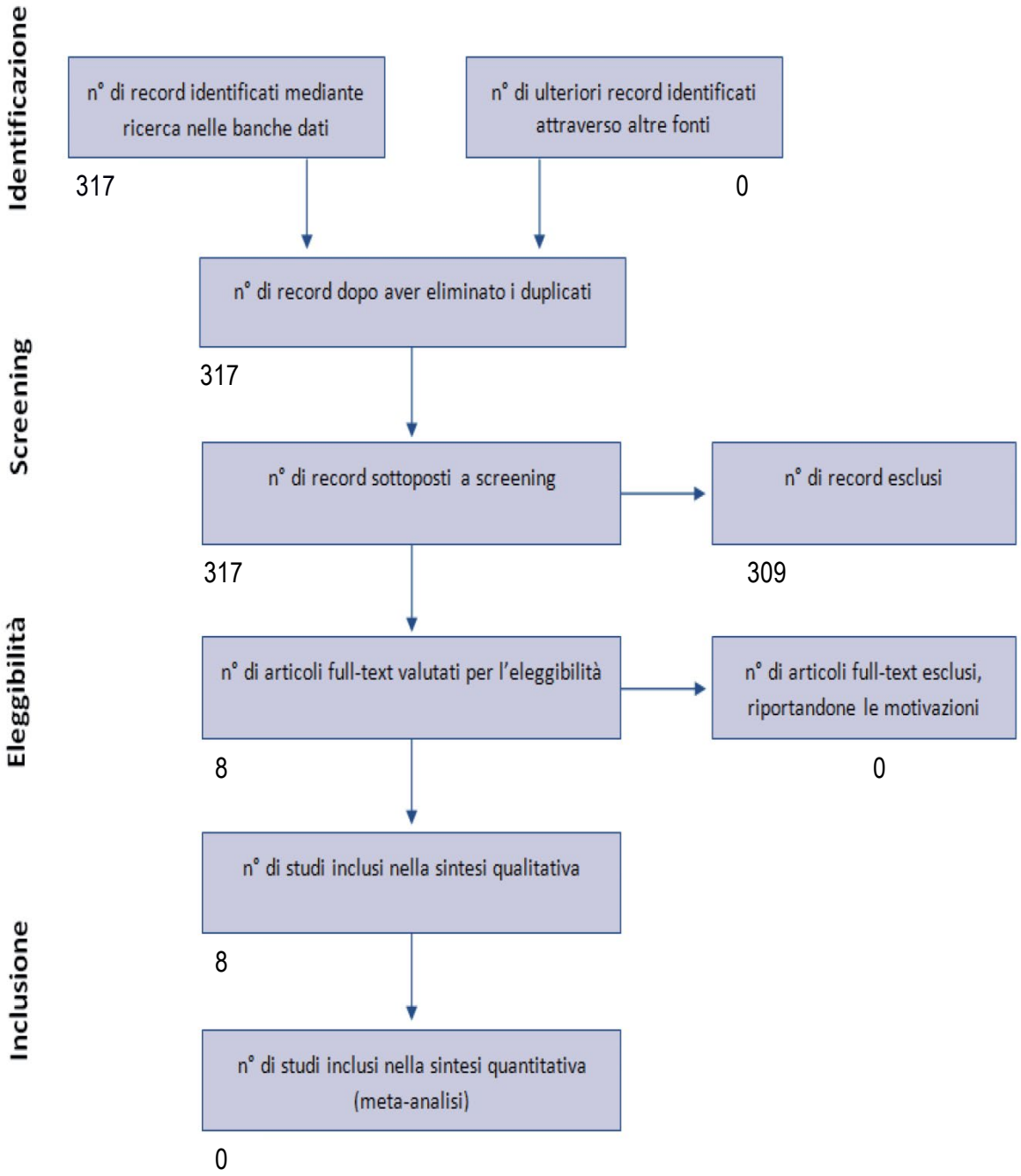
La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND 'adjuvant therapy' NOT 'radiation' AND [systematic review]/lim AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2021]/sd ha condotto alla selezione di 32 voci.

E' stato aggiunto 1 lavoro pubblicato in data anteriore a quanto definito nella strategia di ricerca ma ritenuto necessario per rispondere completamente al quesito e formulare la raccomandazione clinica.



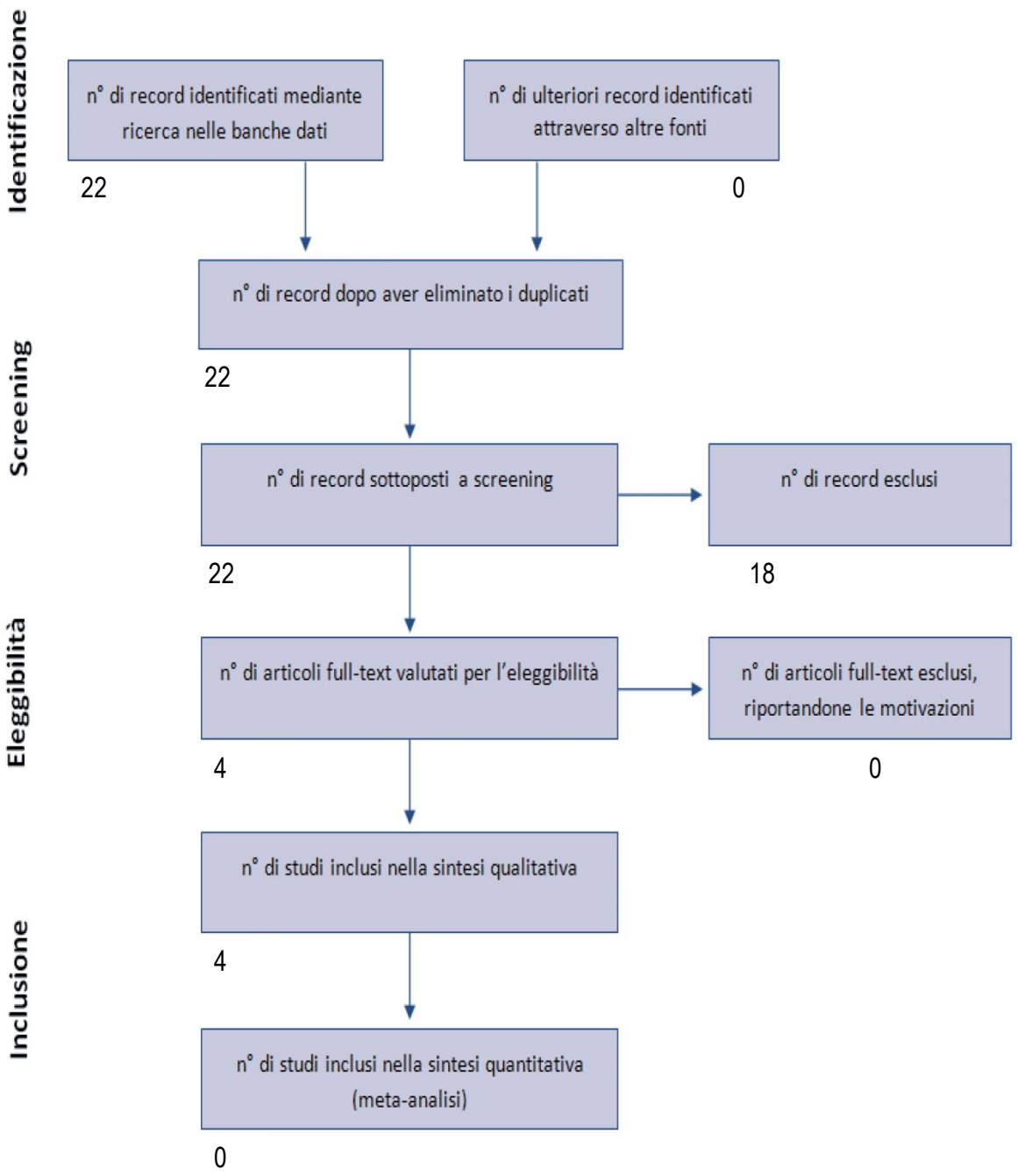
Quesito Clinico N°11

La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND ('neoadjuvant' OR 'preoperative') AND ('sorafenib' OR 'sunitinib' OR 'pazopanib' OR 'axitinib') AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-1-2021]/sd ha condotto alla selezione di 317 voci.



Quesito Clinico N°12

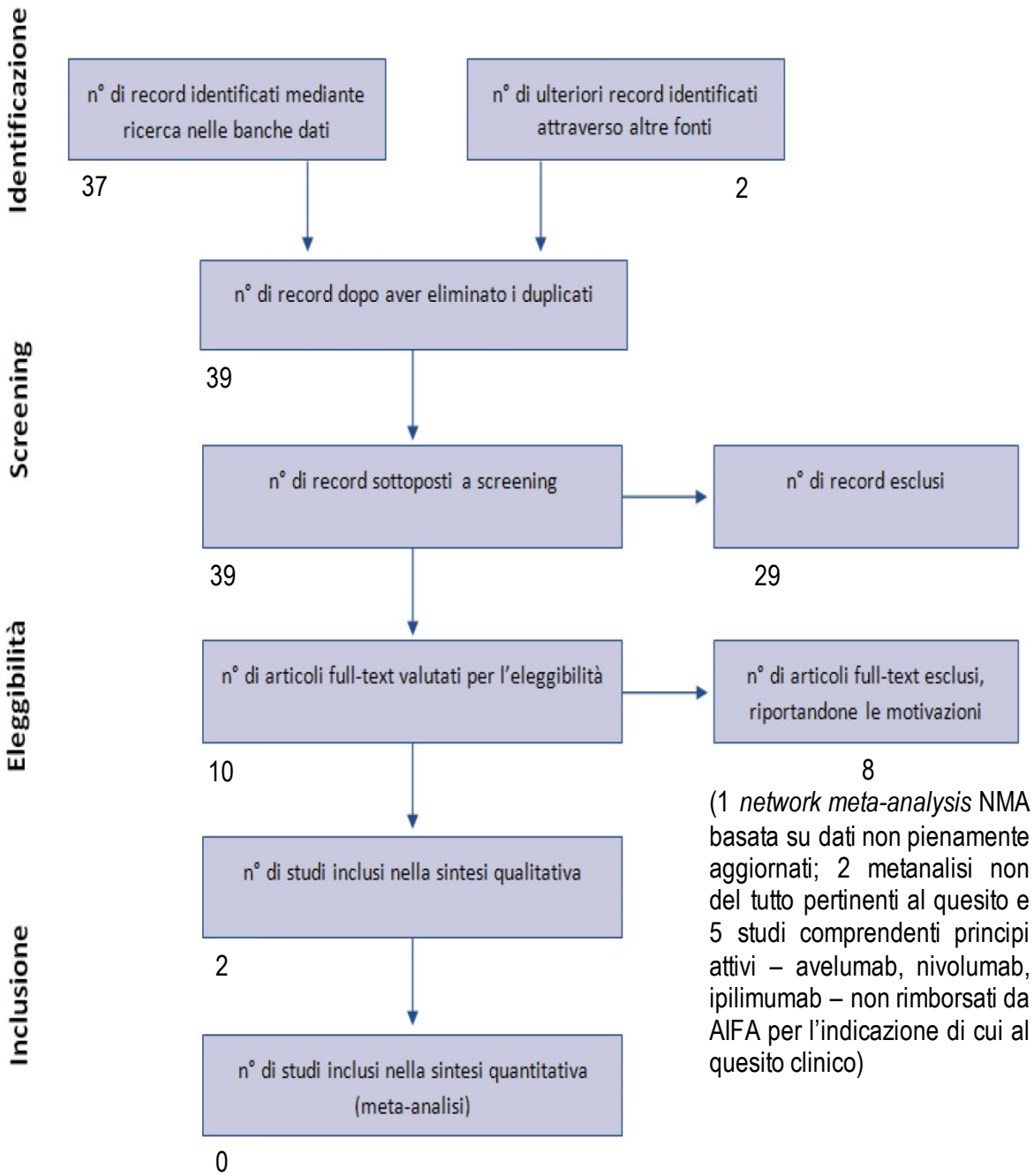
La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND 'metastatic' AND ('nephrectomy'/mj OR 'cytoreductive nephrectomy'/mj OR 'deferred nephrectomy' OR 'immediate nephrectomy') AND ('tyrosine kinase inhibitor' OR 'sunitinib' OR 'surgical safety') AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2021]/sd ha condotto alla selezione di 22 voci.



Quesito Clinico N°13

La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND ('metastatic' OR 'advanced') AND 'sunitinib' AND ('pembrolizumab' OR 'nivolumab' OR 'avelumab') AND [english]/lim AND ([randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2021]/sd AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) ha condotto alla selezione di 37 voci.

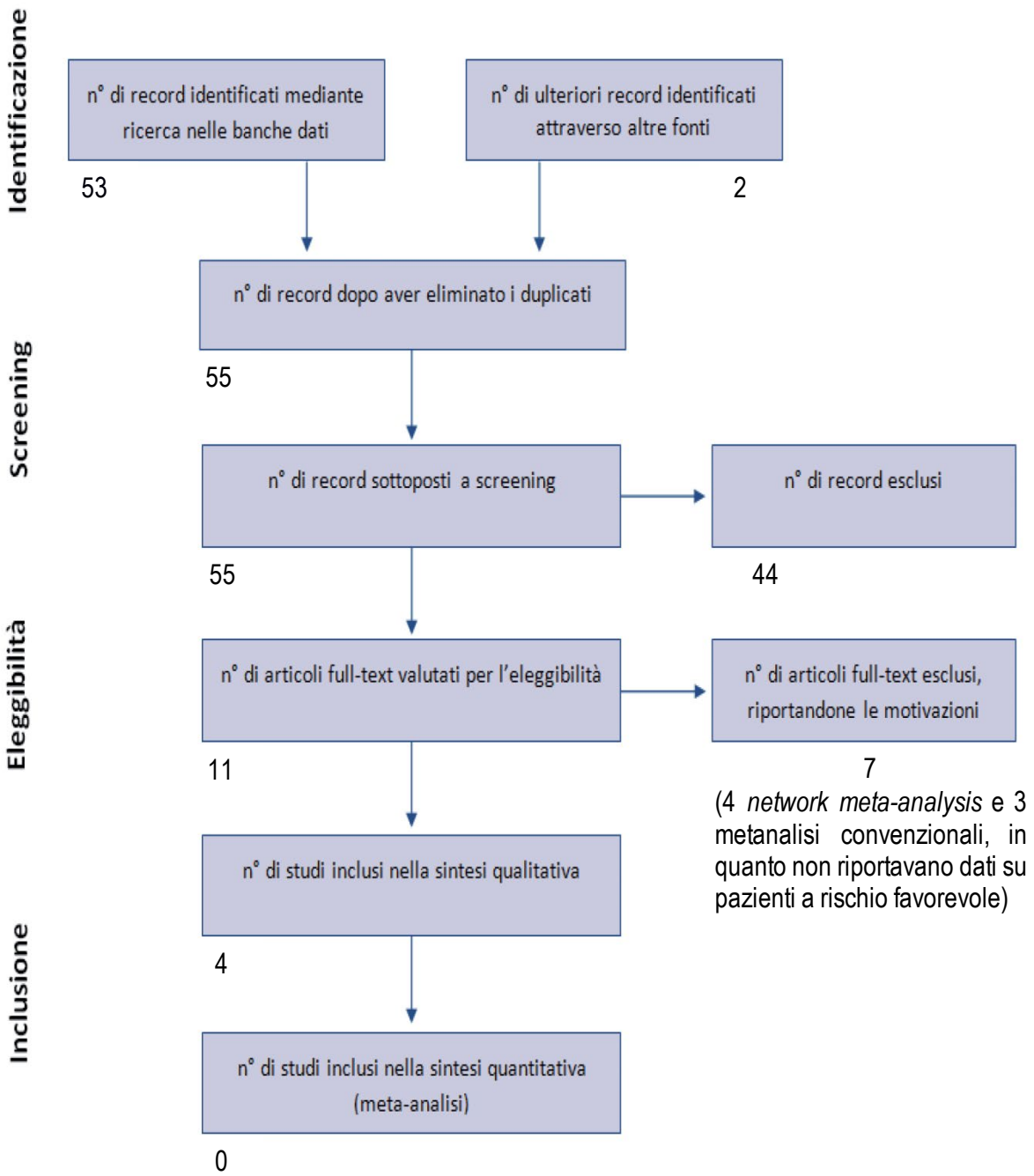
Sono stati aggiunti 2 lavori (1 studio considerabile come *milestone*, pubblicato in data anteriore a quanto definito nella strategia di ricerca e 1 studio pubblicato in data immediatamente posteriore a quanto definito nella strategia di ricerca), ritenuti necessari per rispondere completamente al quesito e formulare la raccomandazione clinica.



Quesito Clinico N°14

La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND ('metastatic' OR 'advanced') AND 'pazopanib' AND 'sunitinib' AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2021]/sd AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) ha condotto alla selezione di 53 voci.

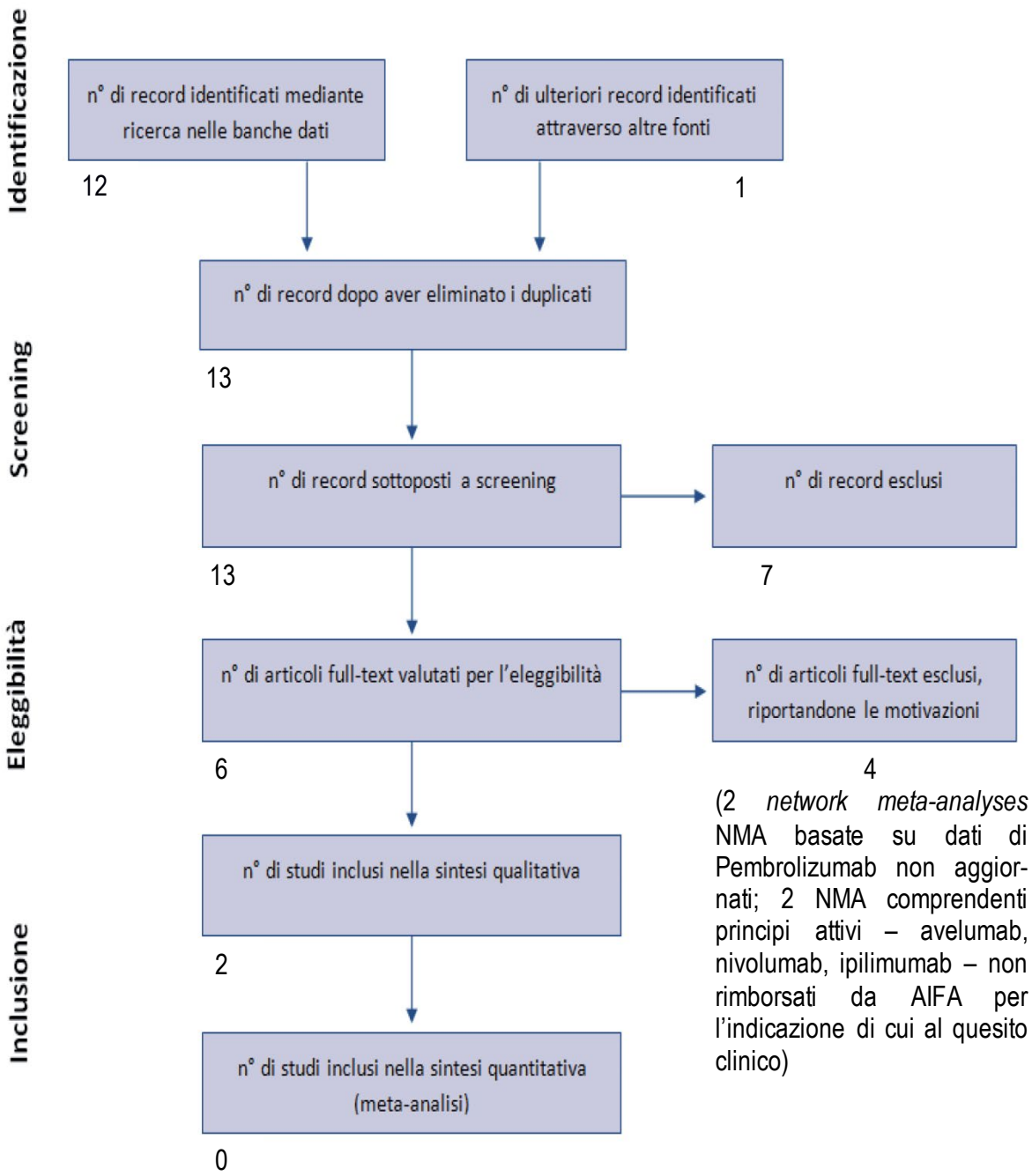
Sono stati aggiunti 2 studi considerabili come *milestones*, pubblicati in data anteriore a quanto definito nella strategia di ricerca, ritenuti necessari per rispondere completamente al quesito e formulare la raccomandazione clinica.



Quesito Clinico N°15

La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND ('metastatic' OR 'advanced') AND 'pembrolizumab' AND 'axitinib' AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2021]/sd AND [english]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) ha condotto alla selezione di 12 voci.

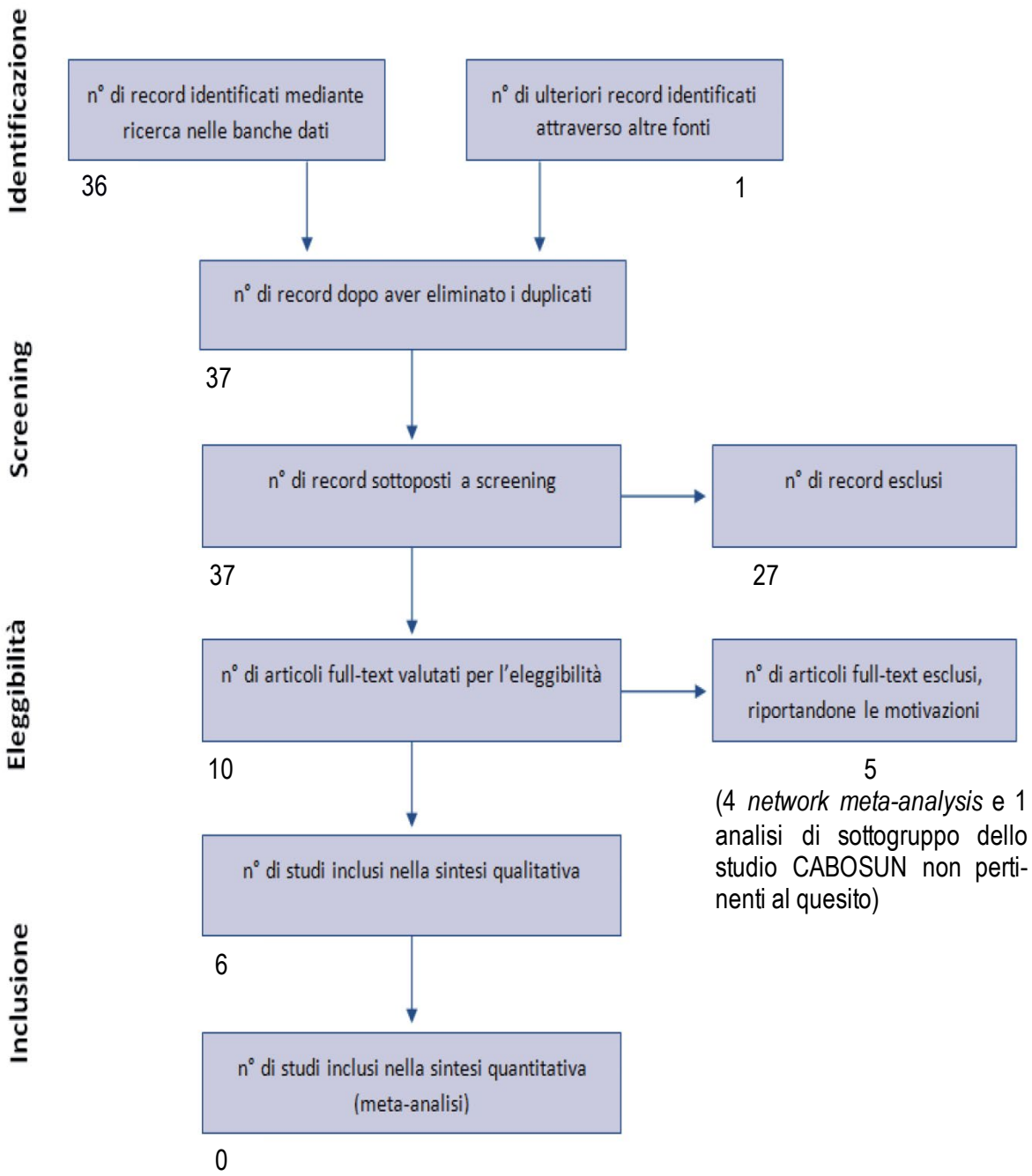
E' stata aggiunto 1 lavoro (pubblicato in data immediatamente posteriore a quanto definito nella strategia di ricerca), ritenuto necessario per rispondere completamente al quesito e formulare la raccomandazione clinica.



Quesito Clinico N°16

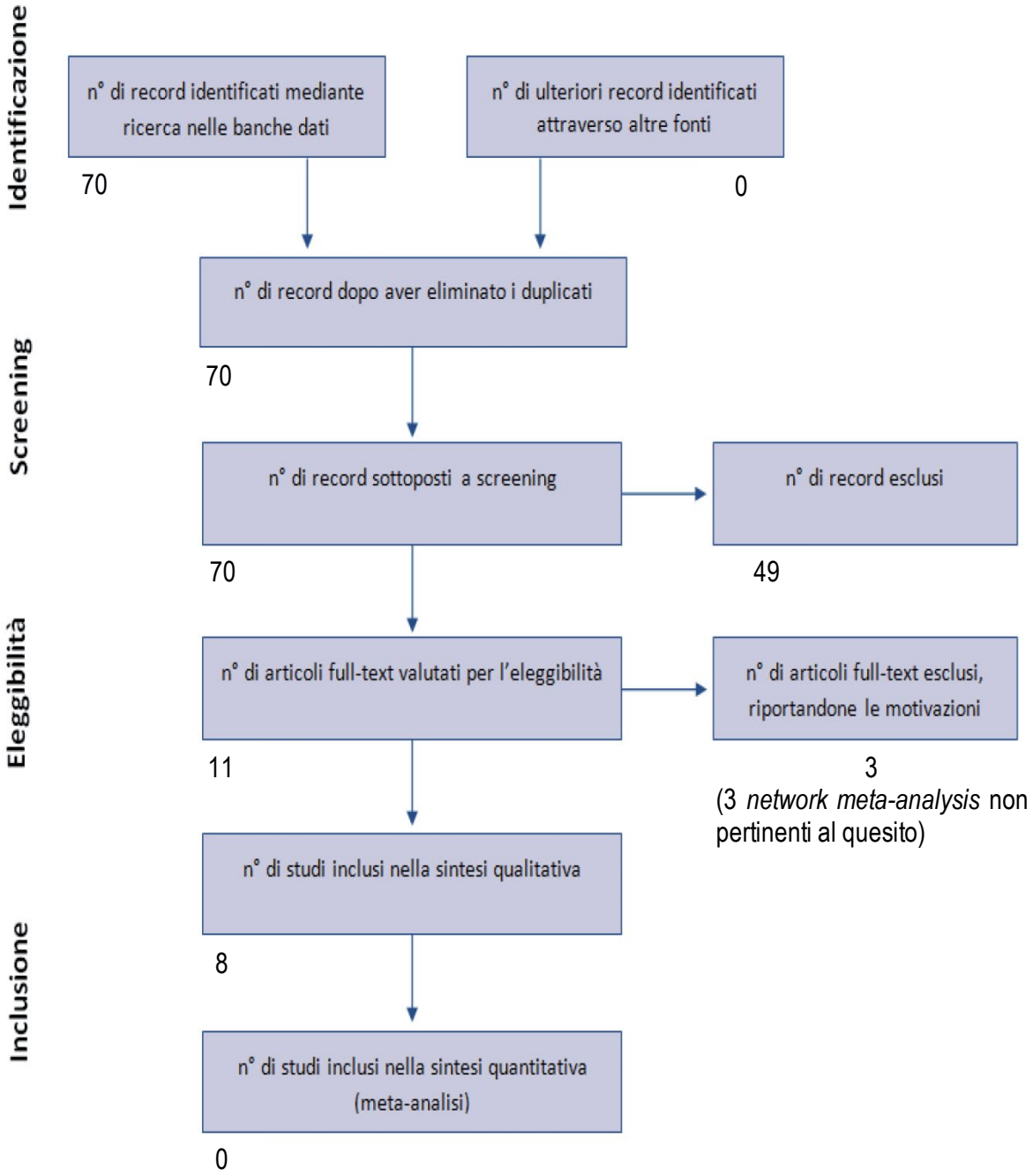
La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND ('metastatic' OR 'advanced') AND 'cabozantinib' AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2021]/sd AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) ha condotto alla selezione di 36 voci.

E' stato aggiunto 1 lavoro (su combinazione di farmaci non oggetto della strategia di ricerca) ritenuto necessario per rispondere completamente al quesito e formulare la raccomandazione clinica.



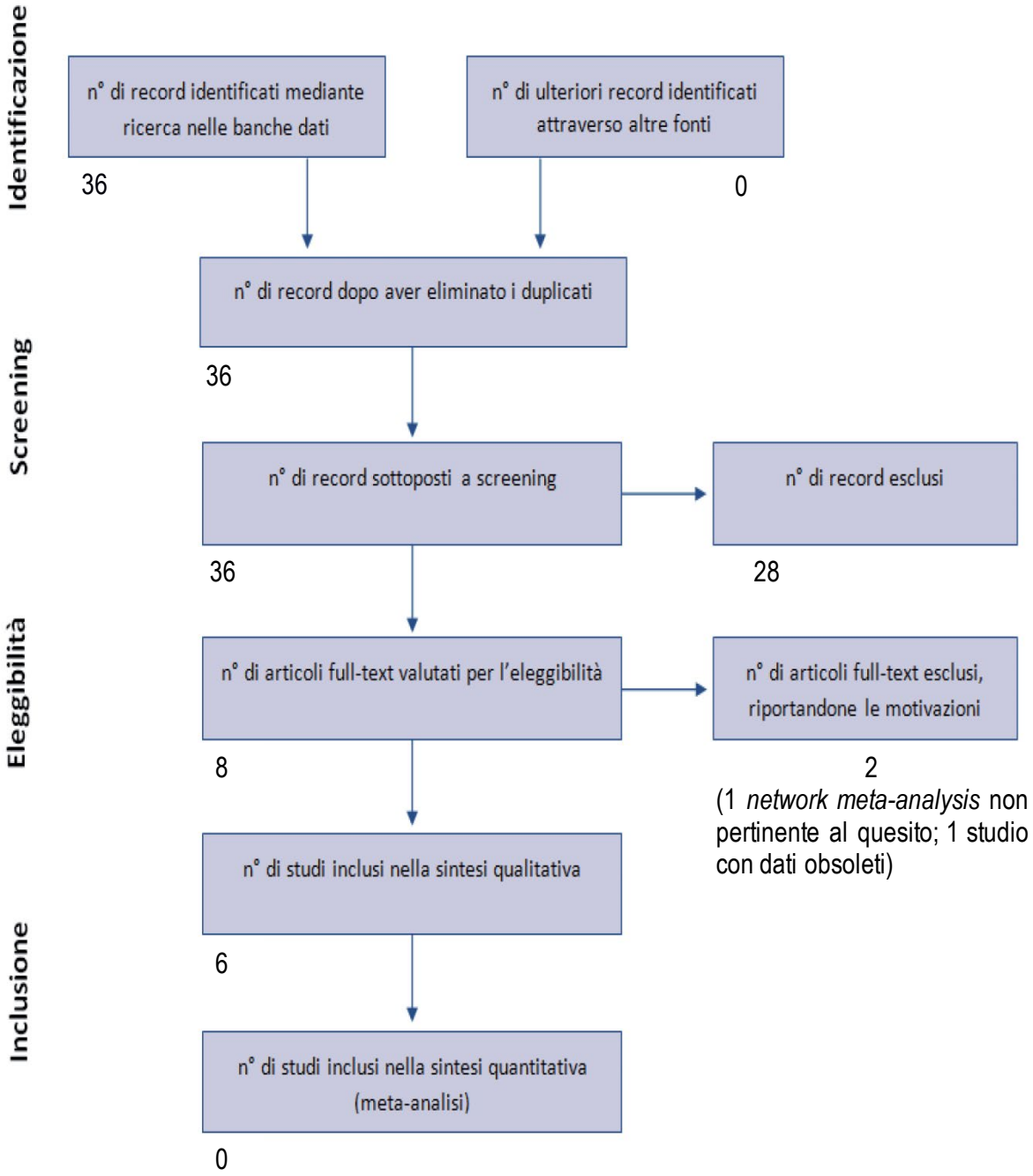
Quesito Clinico N°17

La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND ('metastatic' OR 'advanced') AND 'nivolumab' AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2021]/sd AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) ha condotto alla selezione di 70 voci.



Quesito Clinico N°18

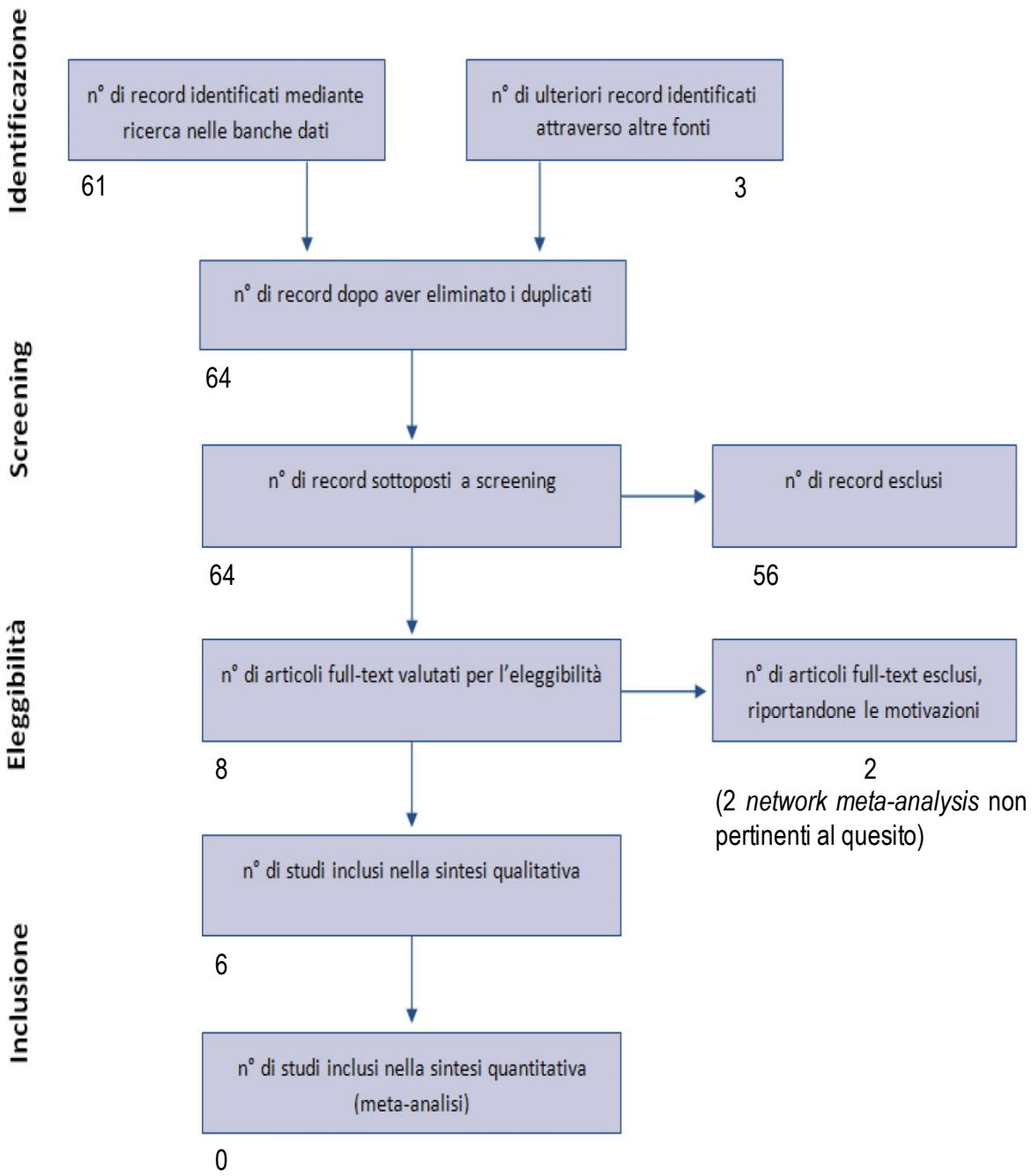
La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND ('metastatic' OR 'advanced') AND 'cabozantinib' AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2021]/sd AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) ha condotto alla selezione di 36 voci.



Quesito Clinico N°19

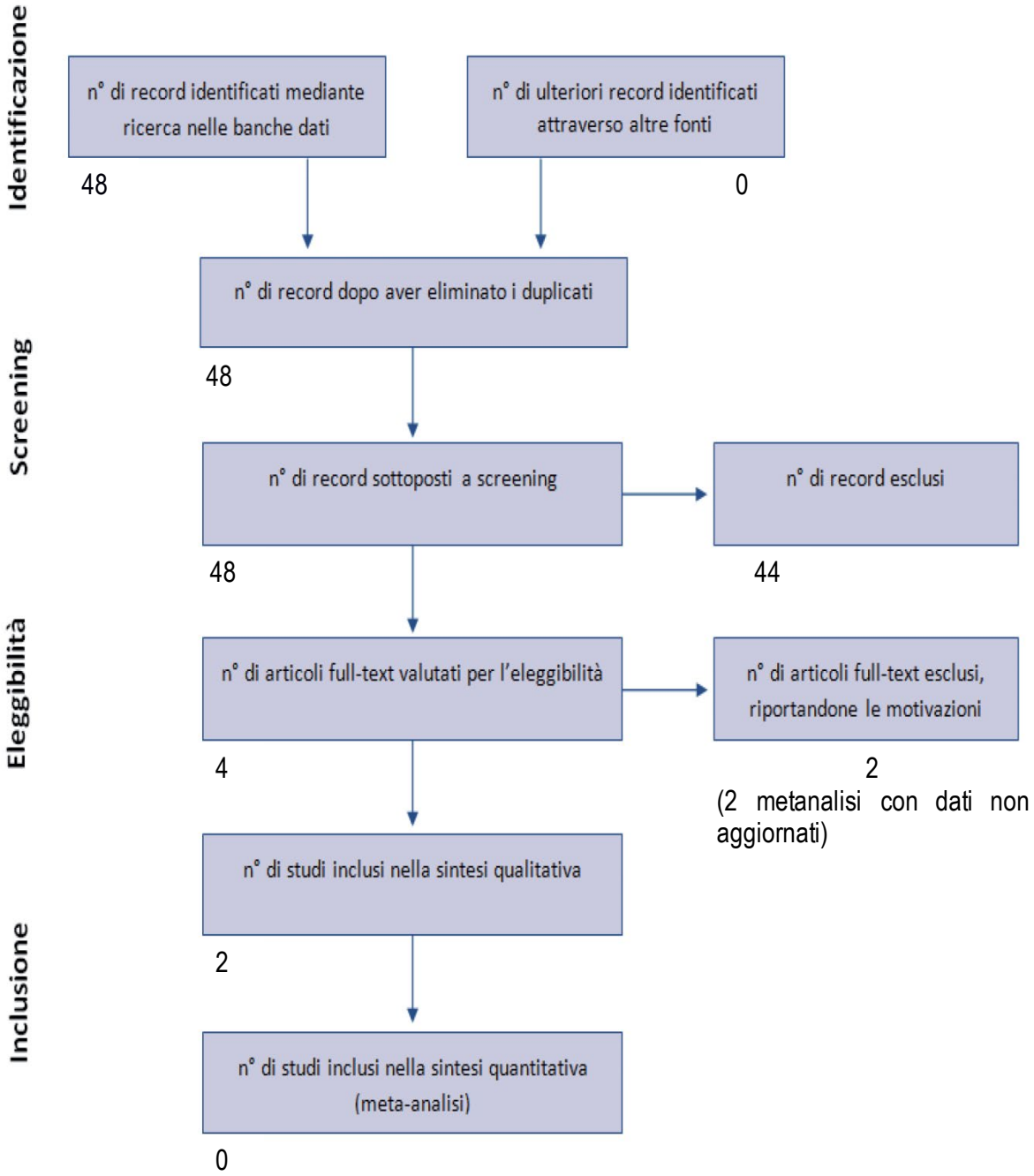
La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND ('metastatic' OR 'advanced') AND 'axitinib' AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2021]/sd AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) ha condotto alla selezione di 36 voci.

Sono stati aggiunti 3 lavori (pubblicati in data precedente alla finestra temporale di ricerca) ritenuti necessari per rispondere completamente al quesito e formulare la raccomandazione clinica.



Quesito Clinico N°20

La ricerca bibliografica (Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline): ('stereotactic ablative radiation' OR 'stereotactic body radiation' OR 'stereotactic radiosurgery' OR 'metastasectomy' OR 'metastasis resection') AND ('oligometastatic' OR 'metastatic') AND 'renal cell carcinoma' AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2021]/sd AND ([randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) ha condotto alla selezione di 48 voci.



Appendice 2:

modalità ed esiti del processo di revisione

I revisori, dopo aver ricevuto il testo redatto dai Membri del Panel, hanno proposto modifiche al testo e alle raccomandazioni cliniche.
Pertanto, è stata organizzata una riunione in video conferenza in cui, alla presenza del Coordinatore, del Segretario Scientifico, del Metodologo, dei Membri del Panel e dei revisori, è stato discusso ogni singolo quesito clinico e si è proceduto alla stesura definitiva di ogni raccomandazione clinica con le rispettive definizioni di "certezza delle prove" e "forza della raccomandazione".

Appendice 3:

LINEE GUIDA AIOM 2020: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Stefania Gori, Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti, Valter Torri

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza e rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.
Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:
4. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
5. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
6. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.
E' inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.
Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.
Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 39 e la maggior parte è ancora composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).
Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In 6 Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2017, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del …..").

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: Nei pazienti con (*menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.*)

I: il trattamento con (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

C: è suscettibile di impiego in alternativa a (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)

O: con riferimento agli *outcome* di beneficio e di danno (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica*)"

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di un bibliometrista esperto.
- **Il panel indipendentemente dal Gruppo Metodologico** identifica gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 5/7 della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).
- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome ,** che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.

- Nel caso in cui manchino evidenze o una raccomandazione fosse per lo più basata sulle opinioni del panel, anche questo verrà esplicitato nel box della raccomandazione come di seguito: "* giudizio espresso dal panel" e la qualità delle evidenze sarà indicata con un asterisco (*).
- Inoltre alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) l'intervento xxx **dovrebbe** essere preso in considerazione 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**)
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 in considerazione 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)

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per "prendere in considerazione" non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc) e alle sue preferenze/attese/valori.
  L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo "non categorico" è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013*)

  Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegate Guidelines Network (SIGN) (vedi "Come leggere le raccomandazioni").

  Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti "ancora aperti". Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni / modifiche / aggiunte / eliminazioni.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.
Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.
I panelisti si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.
L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.
È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.
È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.

Figura 2. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.
Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfettibili.
Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre la modalità di lavoro

dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni /AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√		Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Per GRADE: Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	Per GRADE: criteri di inclusione/esclusione evidenze esplicitati in corso d'opera; quasi mai a priori (quesiti a volte poco chiari)
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	Escludendo i quesiti risolti con GRADE, poche LG si attengono alla valutazione metodologica del corpo delle evidenze come espresso nel manuale operativo
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione		√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze)
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	√	Escludendo il GRADE, le raccomandazioni espresse raramente rispecchiano quanto descritto nel testo
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√		
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√		
14	Procedure di aggiornamento continuo	√		
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√		
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√		Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili			Richiesto ma non implementato dalla quasi totalità delle LG
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica			
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√		Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√		
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√		Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√*	√		√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	NR	NR	NR	√	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√&	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√&	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	NR	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√*	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√*	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√*	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√*	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√*	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

*Solo per il processo GRADE;&solo per alcune LG (manca il paziente)
NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

1. Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research.Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.
2. Haynes BR: Physycians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group.Incorporatingconsiderations of resources use intogradingrecommendations.BMJ. 2008 May24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
4. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ.GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence.J ClinEpidemiol. 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo, Valter Torri

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.
Recentemente SIGN (Scottish Intercollegate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.
Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.
Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.
Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
- **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- **(con riferimento agli *outcome* di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (panelisti) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "criticiper poter prendere una decisione clinica)")*
- *importanti ma non essenziali*

- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei panelisti, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

Rating **(mediana del voto)**	**Importanza**	**Incluso in**
7 8 9	*outcome* importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	*outcome* importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	*outcome* non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab.1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I panelisti che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.
A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.
Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.
Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc, seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.
In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo.
Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.
La strategia di ricerca deve essere esplicitata, disponibile (in appendice o *on demand*) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG..

Durante il processo di produzione di raccomandazioni con **il metodo GRADE**, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).
L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.
In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

E' auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.
È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)[8]. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.
Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti che ancora non saranno affrontati con metodologia GRADE, rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.
Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc.
Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).
Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".
Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

[8] descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo **(-)** non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno **(-)** si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (-), (*rischio elevato*). Il ***Livello di Evidenza SIGN*** (**Tab.2**) viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

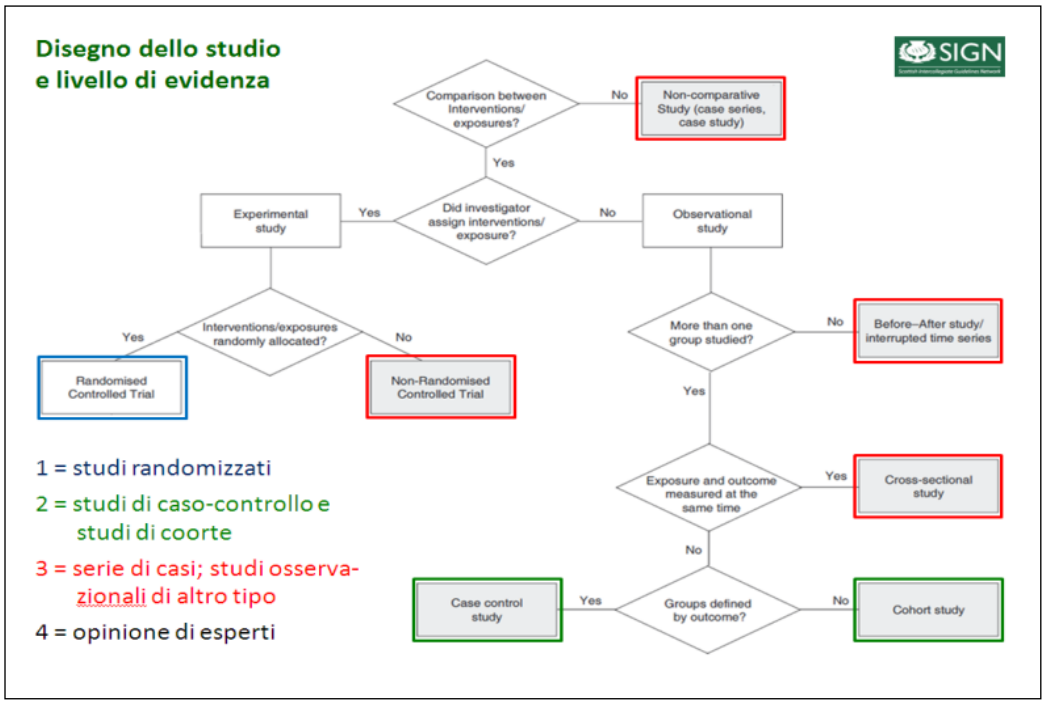


Figura 1

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La ***Qualità Globale delle Evidenze SIGN*** (**Tab.3**) viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Tab.2: 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.

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target *ovvero*
	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
	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
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

2.3.2.1. Considerazioni sulla "estrapolazione delle evidenze"

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- differenze di etnia
- etc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (++), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A**[9] a **B**[10].

2.4 Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ***Study design*** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
    - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (concealed) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
    - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
    - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
    - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
    - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
    - altri bias outcome specifici: *crossover.*
    - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:

[9] RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

[10] RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

- i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
- nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.

- **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
  - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
  - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
  - ***NB*** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
  - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.

- ***Consistency*** – *valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo*: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).

- ***Publication bias*** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
  - Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "*evidence profile o evidence table o ToEs*) che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.
A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).
In **Tab.4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.
Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

Tipo di prove	**Studio controllato e randomizzato = alta** **Studio osservazionale = bassa** **Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso**
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (*directness*) 4. Imprecisione o dati insufficienti (*sparse data*) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (*publication* e *reporting bias*) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	1. Associazione intervento-*outcome* forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-*outcome* molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello qualità	**Significato**	**Conseguenza**
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto
Bassa	I risultati sono poco credibili	È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

1- se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;

2- se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.
La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.
Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- favorevole
- incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- sfavorevole

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell' EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.
Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche[11]

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli **(Tab.6)**:

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) l'intervento xxx **dovrebbe** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta 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	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), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Negativa Debole	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) l'intervento xxx **non dovrebbe** essere preso in considerazione come opzione terapeutica	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 in considerazione	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

[11] A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- Quando si decide per una raccomandazione "forte" si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
  - una raccomandazione "forte" dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione "debole".
  - le raccomandazioni "deboli" sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni negative) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
  - una raccomandazione "debole" può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione debole, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde **(Tab.7)**.

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3)[12]	**Positiva debole**

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione **(Tab.8)**.

[12] A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Positiva forte

Nel caso delle raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è arancione **(Tab.9).**

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, candidati inizialmente a terapia endocrina, un antiandrogeno non steroideo in aggiunta alla castrazione (BAT: Blocco Androgenico Totale) può essere preso in considerazione, in assenza di controindicazioni e se ben tollerato.	**Positiva debole**

A fine capitolo verrà inserita la tabella sinottica delle decisioni del panel nel merito della forza della raccomandazione e del rapporto tra benefici e danni.

3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno GRADE

QUESITO 1: Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr, il trattamento con **Nivolumab** può essere preso in considerazione in alternativa a un ritrattamento con inibitore di VEGF/VEGFr o un inibitore di mTOR?			
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**			
Qualità delle Evidenze (confronto vs Everolimus): **Bassa.** *Outcome* di beneficio: Bassa; *Outcome* di danno: Bassa			
Motivazioni/Commenti al rapporto 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, della stomatite, della nausea e della anemia rispetto ad Everolimus. *Outcome* di danno: maggiore incidenza di prurito (14%) rispetto ad everolimus (9.8%). Fatigue sovrapponibile			
Votazione rapporto Beneficio/Danno			
Favorevole	**Incerto (favorevole)**	**Incerto (sfavorevole)**	**Sfavorevole**
8	**0**	**0**	**0**
Votazione Forza della Raccomandazione			
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**
8	**0**	**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.			

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.
Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (https://snlg.iss.it/) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.
Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure** (**CNEC**) sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la

produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far si che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio ≥70% dello strumento AGREE II e un punteggio ≥0% nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
E' presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.

FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc). Tuttavia queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una metanalisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure

ETEROGENEITA' DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I^2), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensitività, meta-regressioni)

Tab.11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	**STUDI CASO-CONTROLLO**
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguata percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondi mento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of s**ystematic reviews**, 2007 Shea et a. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.
PRISMA: Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher at al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.
CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher,et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.
RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: http://handbook.cochrane.org.
NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali
STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica
QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica
EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito http://www.equator-network.org . Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio:da 1 a N).) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)
E' preferibile utilizzare il metodo "Vancouver" (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.
Link: https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). Eur Urol. 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.