



Linea guida TUMORI DEL RENE

Edizione 2024

Aggiornata a dicembre 2024

In collaborazione con





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 8 agosto 2022

Aggiornata 9 settembre 2025

Coordinatore	Giuseppe Procopio	AIOM	Specialista in Oncologia Medica Oncologia Medica Genitourinaria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano
Segretario	Maria Giuseppa Vitale	AIOM	Specialista in Oncologia Medica Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena
Membri del panel di esperti	Filippo Alongi	AIRO	Specialista in Radioterapia Oncologica Radioterapia Oncologica, IRCCS Sacro Cuore - Don Calabria, Negrar (Verona)
	Sebastiano Buti	AIOM	Specialista in Oncologia Medica Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma; Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero- Universitaria di Parma
	Massimo De Filippo	SIRM	Specialista in Radiodiagnostica Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma; Radiologia Diagnostica e Interventistica Extravascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
	Rocco De Vivo	AIOM	Specialista in Oncologia Medica Oncologia Medica, Ospedale San Bortolo, Vicenza
	Roberto Iacovelli	AIOM	Specialista in Oncologia Medica Fondazione IRCCS Policlinico Agostino Gemelli, Roma
	Alberto Lapini	SIURO	Specialista in Urologia Urologia, Azienda USL Toscana Centro, Firenze
	Cristina Masini	AIOM	Specialista in Oncologia Medica Oncologia Medica, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia
	Guido Martignoni	SIAPEC- IAP	Specialista in Anatomia Patologica Diagnostica e Sanità pubblica, Anatomia Patologica, Università di Verona; Ospedale Pederzoli, Peschiera del Garda, Verona
	Andrea Minervini	SIU	Specialista in Urologia Urologia, Ospedale Careggi, Firenze
	Cinzia Ortega	AIOM	Specialista in Oncologia Medica SOC Oncologia ASLCN2, Alba e Bra
	Camillo Porta	AIOM	Specialista in Oncologia Medica Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università di Bari "A. Moro"; UOC di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Consorziale di Bari

	Mimma Rizzo	AIOM	Specialista in Oncologia Medica Oncologia Medica Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Consorziale di Bari
	Giuseppe Simone	AURO	Specialista in Urologia Urologia, IRCCS “Regina Elena”, Roma
	Elena Verzoni	AIOM	Specialista in Oncologia Medica Oncologia Medica Genitourinaria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano
Revisori	Giorgio Ascenti	SIRM	Specialista in Radiodiagnostica Dipartimento di Scienze biomediche, odontoiatriche e delle immagini morfologiche e funzionali, Università degli Studi di Messina
	Fabio Calabrò	AIOM	Specialista in Oncologia Medica IRCCS, Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”, Roma
	Maurizio Colecchia	SIAPEC-IAP	Specialista in Anatomia Patologica Dipartimento di Patologia, Fondazione Istituto Nazionale dei Tumori di Milano
	Ugo De Giorgi	AIOM	Specialista in Oncologia Medica Oncologia, Università del Salento, Ospedale Fazzi, Lecce
	Roberta Gunelli	AURO	Specialista in Urologia Urologia, Ospedale di Forlì
	Giulia Marvaso	AIRO	Specialista in Radioterapia Oncologica Radioterapia, Università degli Studi di Milano; Istituto Europeo di Oncologia, Milano
	Francesco Massari	SIURO	Specialista in Oncologia Medica Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna
	Roberto Sabbatini	AIOM	Specialista in Oncologia Medica Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena
	Alessandro Volpe	SIU	Specialista in Urologia Urologia, Ospedale Maggiore della Carità, Università del Piemonte Orientale, Novara
Gruppo metodologico	Giovanni Pappagallo		Epidemiologo clinico IRCCS “Sacro Cuore - Don Calabria”, Negrar (Verona)

Indice

Come leggere le raccomandazioni	5
Scopo e obiettivi della Linea guida	7
Algoritmi	8
1. Epidemiologia e fattori patogenetici	13
1.1 I numeri	13
1.2 Fattori di rischio	14
2. Diagnosi e stadiazione	17
2.1 Diagnostica per immagini	17
2.2 Anatomia patologica	23
3. Fattori prognostici e predittivi.....	27
4. Trattamento della malattia localizzata	38
4.1 Trattamento chirurgico della malattia localizzata.....	38
4.2 Ablazioni percutanee imaging-guidate	56
4.3 Radioterapia stereotassica (SBRT)	60
4.4 Trattamento medico della malattia localizzata	61
4.5 Follow-up dopo chirurgia radicale.....	67
5. Trattamento della malattia avanzata e metastatica.....	71
5.1 Malattia localmente avanzata.....	71
5.2 Trattamento chirurgico della malattia avanzata	71
5.3 Trattamento medico della malattia avanzata.....	75
5.4 Trattamento della malattia non a cellule chiare	113
5.5 Il ruolo della radioterapia nella malattia metastatica	123
6. Gestione del paziente fragile.....	127
6.1 Trattamento del paziente con insufficienza renale.....	127
6.2 Trattamento del paziente anziano	134
7. Gestione delle tossicità associate ai farmaci biologici ed immunoterapici.....	141
<i>Appendice 1: Sintassi di ricerca, flowchart PRISMA ed (eventuale) EtD per singolo quesito</i>	<i>151</i>
<i>Appendice 2: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle Linee guida AIOM</i>	<i>204</i>
<i>Appendice 3: Modalità ed esiti del processo di revisione</i>	<i>227</i>
<i>Appendice 4: Conflitti di interesse.....</i>	<i>228</i>

Come leggere le raccomandazioni *

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

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

Qualità globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione (3)
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68, 73)	Forte a favore



(1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

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

(2) RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del PICO* 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: <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Qualità globale delle prove:

(3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“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)
Condizionata a favore	“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)
Condizionata a sfavore	“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)
Forte a sfavore	“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)

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale metodologico LG AIOM 2021, 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	Forte a favore
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.

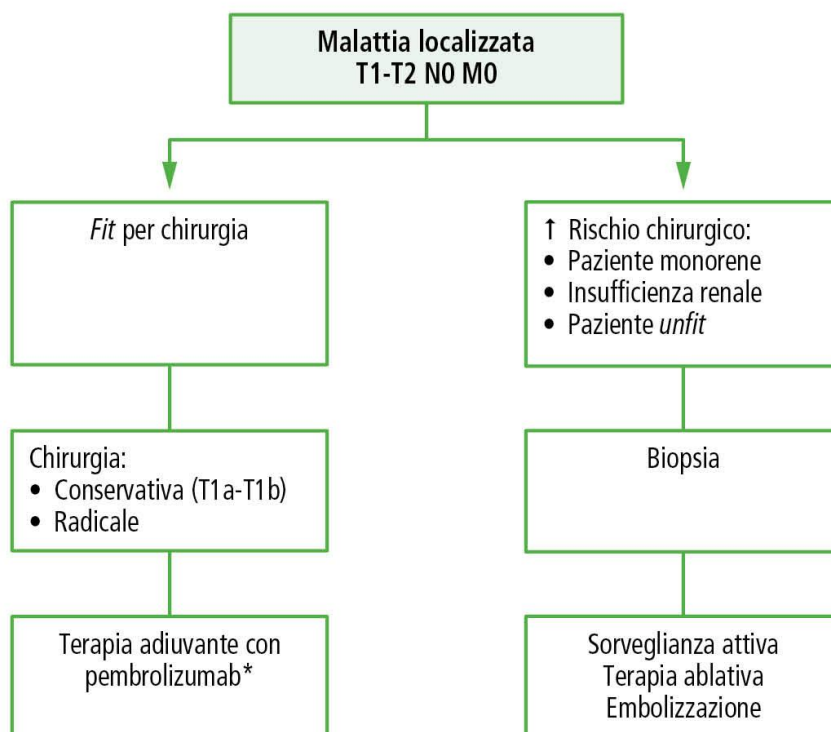
All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

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.

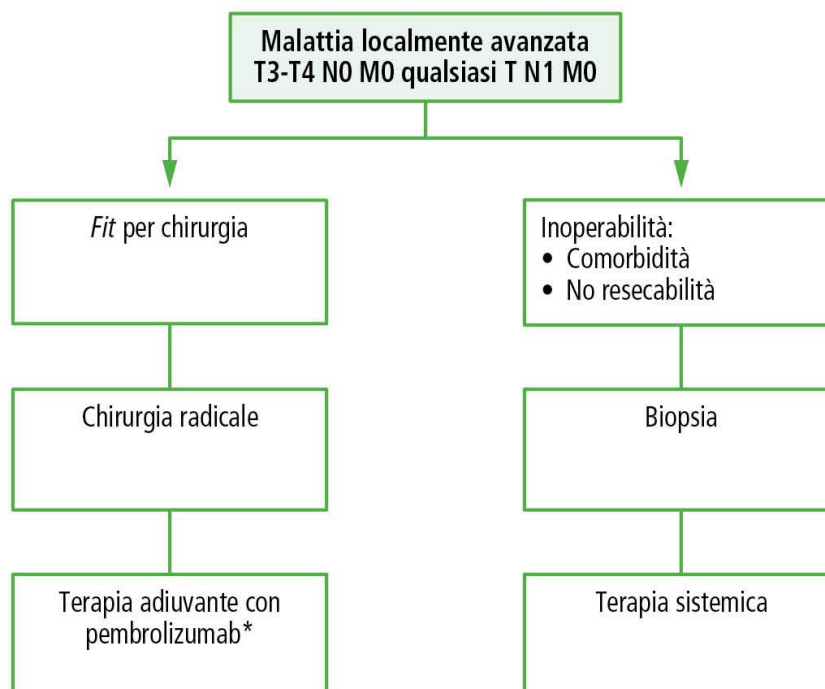
La Linea guida AIOM Tumori del rene ha lo scopo di formulare alcune raccomandazioni per quanto riguarda il trattamento della malattia in tutte le fasi della stessa (dalla evidenza di piccola massa renale alla malattia metastatica sottoposta a più linee di trattamento).

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

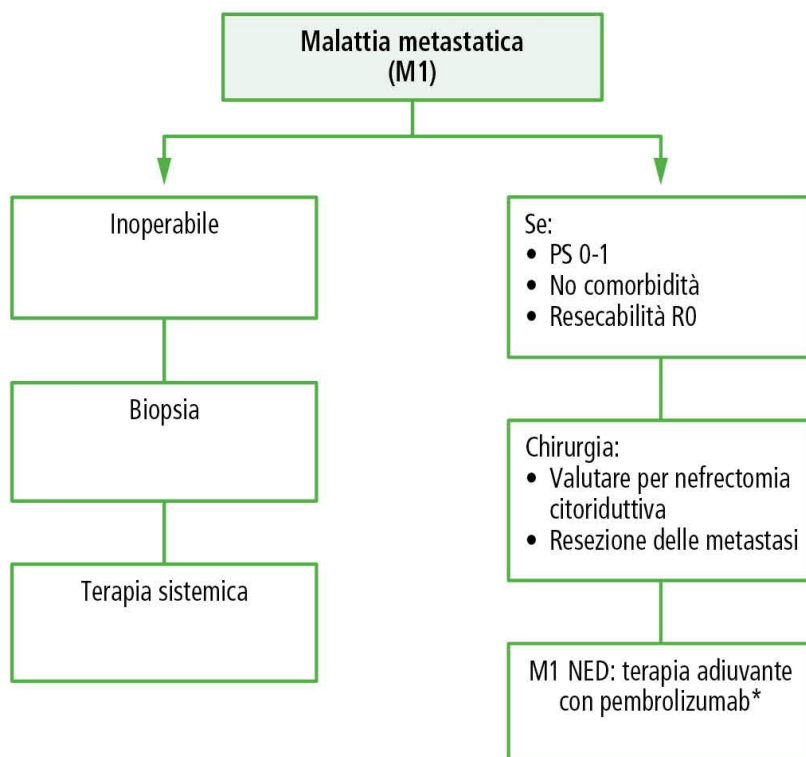
ALGORITMI

**ALGORITMO 1: TRATTAMENTO CHIRURGICO
DELLA MALATTIA LOCALIZZATA**

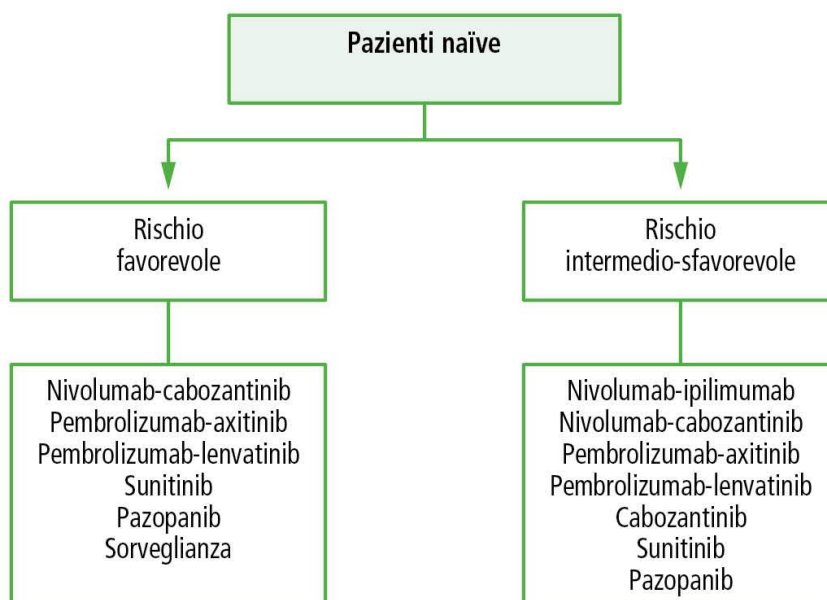
*Se T2 grado 4 o sarcomatoide.

**ALGORITMO 2: TRATTAMENTO CHIRURGICO
DELLA MALATTIA LOCALIZZATA**

*Se T3-T4 N0 M0, ogni TN+M0.

**ALGORITMO 3: TRATTAMENTO CHIRURGICO
DELLA MALATTIA METASTATICA**

**Malattia oligo-metastatica completamente resecata entro un anno dalla nefrectomia.*

**ALGORITMO 4: TRATTAMENTO MEDICO DEL CARCINOMA
RENALE METASTATICO ISTOTIPO A CELLULE CHIARE**

**ALGORITMO 5: TRATTAMENTO MEDICO DEL CARCINOMA
RENALE METASTATICO ISTOTIPO A CELLULE CHIARE**

**Pazienti pre-trattati
con agenti anti-VEGF/VEGFr**

Nivolumab
Cabozantinib
Lenvatinib-everolimus*
Sunitinib
Everolimus¹
Sorafenib¹

**Pazienti pre-trattati
con immunoterapici**

Cabozantinib
Lenvatinib-everolimus*
Sunitinib
Everolimus¹
Sorafenib¹

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

¹Solo in caso di 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 da anni tra il 10° e l'11° posto in termini di frequenza, con circa 12.700 nuovi casi attesi nel 2023, 7900 tra gli uomini e 4800 tra le donne. Nella maggioranza (85% del totale) si tratta di tumori a carico del parenchima renale (circa 10.700 nuovi casi), mentre la restante parte origina dalle vie urinarie (1). L'incidenza aumenta con l'età, con un picco nell'8ª decade di vita quando la frequenza della malattia è di circa 1 nuovo caso ogni 1000 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 negli 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 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 (2). 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 (3).

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 all'89% (4). Mediamente nel sud Italia la sopravvivenza a 5 anni è di qualche punto percentuale più bassa rispetto al centro-nord, sia nei maschi (66%) che nelle femmine (69%).

La prognosi del tumore del rene in Italia è migliore rispetto ad altri Paesi europei (5). 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'8° posto per frequenza fra tutti i pazienti con anamnesi oncologica (2). La maggioranza dei casi prevalenti è stata diagnosticata da oltre 5 anni. 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% (6).

1.2 Fattori di rischio

Il principale fattore di rischio è rappresentato dal fumo di tabacco, per il quale si dispone di sufficienti evidenze nell'uomo (7), sia per i tumori del parenchima renale che per quelli della pelvi e delle vie urinarie (8). I fumatori hanno un rischio del 50% più elevato di sviluppare un tumore del parenchima renale rispetto a coloro che non hanno mai fumato (9). Per i tumori della pelvi la relazione è ancora più forte: i fumatori hanno un rischio 3 volte più elevato e proporzionale alla dose e alla durata dell'esposizione (10). Interrompere l'abitudine al fumo riduce il rischio, anche se dopo un periodo di cessazione relativamente lungo (>10 anni) (11).

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) (12). Il sovrappeso spiega anche una quota importante dell'eccesso di rischio osservato nei pazienti diabetici (13); tra questi, il rischio di tumore del rene è più elevato in chi usa insulina, ma non è aumentato in chi usa la metformina (14-15).

L'ipertensione arteriosa è associata a un aumento del rischio pari a circa il 60%, rispetto ai soggetti normotesi (16). Il rischio aumenta con la gravità dell'ipertensione arteriosa; non c'è incremento di rischio nei casi sotto controllo farmacologico (17-19). 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 (7). 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 (7). Deboli evidenze legano i tumori del rene all'esposizione ad amianto (20).

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 (21-22).

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 (23).

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 (24). Forme ereditarie sono anche il carcinoma renale ereditario papillare (25), quello che può comparire nella leiomiomatosi ereditaria (26) e nella sindrome di Birt-Hogg-Dubé (27). 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 (28).

Bibliografia

1. AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2023. Brescia: Intermedia Editore, 2023.
2. AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2018. Brescia: Intermedia Editore, 2018.
3. AIRTUM. I tumori in Italia trend 2003-2014. 2019.
4. AIRTUM Working Group. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. Rapporto 2016. Epidemiol Prev. 2017; 41(2) suppl 1.
5. Marcos-Gragera R, Mallone S, Kiemeny LA, et al. Urinary tract cancer survival in Europe 1999-2007: Results of the population-based study EUROCARE-5. Eur J Cancer. 2015; 51(15):2217-30.
6. AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2017. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2017.
7. IARC (International Agency for Research on Cancer). Monographs on the Evaluation of carcinogenic risks to humans.
8. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens – Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. Lancet Oncol. 2009; 10(11):1033-4.
9. Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. Int J Cancer. 2008; 122(1):155-64.
10. McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. Cancer Res. 1992; 52(2):254-7.
11. 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; 114(1):101-8.
12. 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; 371(9612):569-78.
13. Bao C, Yang X, Xu W, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013; 27(4):357-64.
14. Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, et al. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer-systematic review and meta-analysis of observational studies. Curr Drug Saf. 2013; 8(5):333-48.
15. 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; 8(8):e71583.
16. Sanfilippo KM, McTigue KM, Fidler CJ, et al. Hypertension and obesity and the risk of kidney cancer in 2 large cohorts of US men and women. Hypertension. 2014; 63(5):934-41.
17. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Järnholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. N Engl J Med. 2000; 343(18):1305-11.
18. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Am J Epidemiol. 2008; 167(4):438-46.

19. 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; 92(7):1302-6.
20. 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.
21. Richiardi L, Scélo G, Boffetta P, et al. Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: a pooled analysis between 13 cancer registries. *IJC*. 2007; 120:623-31.
22. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97:1354-65.
23. Cho E, Curhan G, Hankinson SE, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch Intern Med*. 2011; 171(16):1487-93.
24. 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; 4(3):20-9.
25. Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet*. 1997; 16:68-73.
26. Chen YB, Brannon AR, Toubaji A, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer: recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38(5):627-37.
27. Johannesma PC, van Moorselaar RJ, Horenblas S, et al. Bilateral renal tumour as indicator for Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Case Rep Med*. 2014; 2014:618675.
28. Karami S, Schwartz K, Purdue MP, et al. Family history of cancer and renalcell cancer risk in Caucasians and African Americans. *Br J Cancer*. 2010; 102(11):1676-80.

2. Diagnosi e stadiazione

Il carcinoma renale si presenta alla diagnosi come confinato al rene nel 55% dei casi, localmente avanzato nel 19% dei casi oppure con metastasi sincrone nel 25-30% dei casi. Il 30% circa dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale per una neoplasia confinata all'organo svilupperà comunque metastasi metacrone nel corso della vita (1).

Il 60% circa delle neoplasie renali è diagnosticato 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 una serie di sindromi paraneoplastiche usualmente aspecifiche: ipertensione, poliglobulia, sindrome anoressia/cachessia, sindrome di Stauffer, ecc. (2). La sindrome di Stauffer 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 γ GT, dell'attività protrombinica, delle gammaglobuline e della bilirubina. In alcuni casi, le alterazioni ematochimiche si risolvono spontaneamente dopo la nefrectomia.

Ad oggi, non esistono marker tumorali validati. Tuttavia, 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

La diagnostica per immagini gioca un ruolo cruciale nell'individuazione, nella caratterizzazione a grandi linee, nella stadiazione e nella valutazione dell'efficacia terapeutica delle lesioni renali; è quindi centrale nell'indirizzare la scelta terapeutica del paziente (3). Più del 50% delle neoplasie renali viene diagnosticato incidentalmente tramite esami ecografici o con tomografia computerizzata (TC) eseguiti per altri motivi e solo il 30% dei tumori renali viene diagnosticato sulla base dei sintomi (4-5).

Sulla base delle caratteristiche di imaging, le lesioni renali possono essere differenziate in cistiche e solide.

Scelta della metodica di imaging da utilizzare

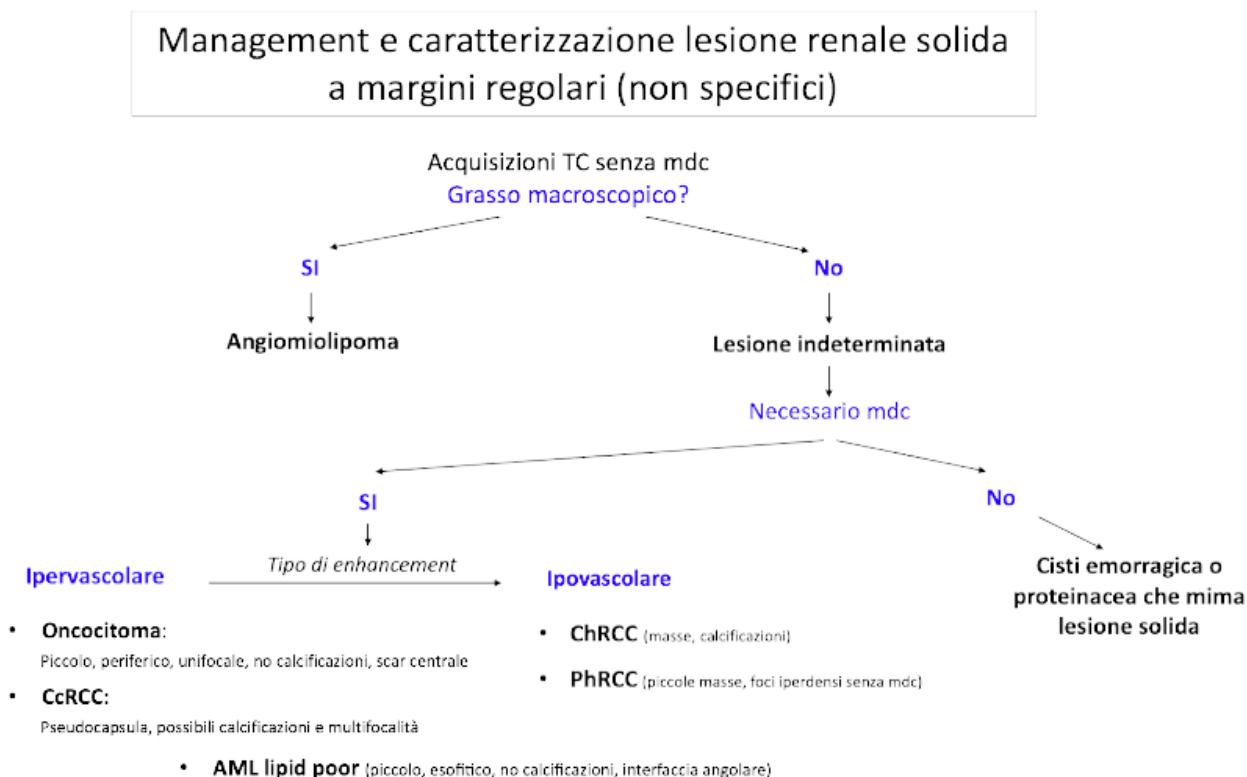
L'ecografia può essere considerata inizialmente in pazienti giovani con microematuria e basso rischio di neoplasia visti l'assenza di radiazioni ionizzanti e il basso costo (3, 6); tuttavia la sensibilità della metodica, soprattutto per lesioni <1 cm, è bassa (3-6). L'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) aumenta l'accuratezza della metodica nella caratterizzazione delle lesioni renali soprattutto per quanto riguarda le lesioni cistiche (7). Lesioni ecograficamente sospette in senso oncologico necessitano di caratterizzazione con tomografia computerizzata (TC) e/o risonanza magnetica (RM) (4). Secondo diverse Società scientifiche, la TC con mezzo di contrasto è la metodica di primo livello nello studio di pazienti con macroematuria di origine sconosciuta (3).

Entrambe queste tecniche diagnostiche vanno eseguite con fasi pre-contrastografiche, e dopo somministrazione di mezzo di contrasto (mdc), in fase cortico-midollare e nefrografica (8); entrambe sono in grado di valutare la funzione e la morfologia del rene controlaterale. La RM rispetto alla TC con mdc può offrire una migliore caratterizzazione delle lesioni cistiche, può essere impiegata nei soggetti allergici al mdc organoiodato e nelle pazienti gravide per evitarne l'esposizione alle radiazioni ionizzanti (3, 9, 10-15).

In caso di soggetti allergici al mezzo di contrasto organoiodato, la stadiazione viene fatta con una TC ad alta risoluzione (HRTC) del torace e una RM dell'addome completo (15).

Una metanalisi condotta da Chiarello et al., che ha analizzato 13 studi con un totale di 275 tumori a cellule renali papillari e 758 altre lesioni renali, ha mostrato una sensibilità moderata della RM e un'eccellente specificità nella valutazione dell'enhancement quantitativo nella fase corticomidollare (sensibilità del 79,6% e specificità dell'88,1%) (16); inoltre, la specificità della RM supera quella della TC nella caratterizzazione delle lesioni benigne (13). La TC senza mdc, rispetto alla RM, è in grado di diagnosticare con accuratezza assoluta le calcificazioni, presenti non di rado nei carcinomi renali a cellule chiare (CcRCC) e nei cromofobi (ChRCC).

Di seguito una flow-chart (4-5) che guida il radiologo nella caratterizzazione a grandi linee delle lesioni renali mediante TC senza e con mdc (figura 2.1).

Figura 2.1: Management e caratterizzazione di lesione renale solida a margini regolari

Stadiazione

La TC dell'addome con mezzo di contrasto iodato permette di valutare la stadiazione TNM e quindi anche la malattia localmente avanzata (T3 o T4, N0, M0) (4-5); può essere utile nel paziente fit alla chirurgia per esaminare:

- estensione del tumore primario (ad es. coinvolgimento del seno adiposo renale e della via escretrice calicopielica);
- coinvolgimento venoso (infiltrazione della vena renale e della vena cava, con eventuale trombosi);
- infiltrazione della fascia renale omolaterale, della parete addominale adiacente la lesione, dei muscoli quadrato dei lombi e psoas omolaterali, del surrene omolaterale, degli altri organi e strutture addominali infiltrati per contiguità dalla lesione renale;
- linfonodi locoregionali.

Il rischio di metastasi a distanza dipende da diversi fattori quali le dimensioni del tumore e l'istologia (4, 17).

Le sedi più comuni di metastatizzazione a distanza sono a livello dei polmoni, delle ossa, del fegato, dei surreni e dell'encefalo.

La TC del torace è la metodica più sensibile per l'individuazione di metastasi polmonari (18); sono stati elaborati dei nomogrammi per calcolare il rischio di metastasi in base alle dimensioni del tumore, allo stadio clinico e alla presenza di sintomi sistemici (19-20), suggerendo di omettere la valutazione del parenchima polmonare mediante HRCT nei pazienti con tumore renale cT1a e cN0 e privi di sintomi sistemici come anemia e/o trombocitopenia, perché l'incidenza di metastasi polmonari in questo gruppo di pazienti è inferiore all'1%. Nonostante le metastasi ossee siano sintomatiche (21-22), uno studio recente che includeva 92 pazienti con tumore renale trattati con inibitori tirosin-chinasici di VEGFR (TKI) ha dimostrato che con la RM whole body veniva identificato un numero significativamente più alto di metastasi ossee rispetto alla TC, modificando la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) (23).

L'incidenza media delle metastasi cerebrali da tumore a cellule renali è dell'1,51% (24). Pazienti con sintomi neurologici devono essere sottoposti a TC e/o RM con mezzo di contrasto dell'encefalo e, sebbene non ci siano evidenze che ne giustifichino l'esecuzione routinaria, pazienti senza sintomi neurologici ma con carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato si giovano di studio RM con mdc dell'encefalo (24).

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.

La tomografia ad emissione di positroni (PET) non è raccomandata (7, 25) per l'alto numero di falsi negativi, legati al basso consumo di glucosio da parte delle neoplasie renali.

Biopsia percutanea

La biopsia percutanea dei tumori renali permette di ottenere una diagnosi istologica di masse renali clinicamente e radiologicamente indeterminate.

La biopsia di masse renali può essere presa in considerazione (26-32):

- nei pazienti candidati a sorveglianza attiva di piccole masse renali (<4 cm) o nei pazienti per i quali è difficile decidere tra la gestione con nefrectomia parziale e radicale, dove può essere utile un'ulteriore stratificazione del rischio oncologico;
- nei pazienti candidati a trattamenti ablativi percutanei (radiofrequenza e crioablazione);
- per selezionare la strategia di trattamento medico-chirurgico più adatta in caso di massa renale in aumento in cui: 1) si sospetta che la lesione rappresenti una metastasi da un'altra neoplasia primaria (polmone,

melanoma, colon e tiroide); 2) il quadro imaging o clinico suggerisce neoplasie ematologiche che coinvolgono il rene (linfoma); o 3) c'è un sospetto per un processo infiammatorio o infettivo (sarcoidosi renale, ascesso o pielonefrite focale);

- tumore renale metastatico, per la caratterizzazione di natura e molecolare.

Si raccomanda quindi un approccio basato sull'utilità della biopsia della massa renale, che non è invece indicata quando è improbabile che l'esito istologico alteri la gestione terapeutica o la scelta del paziente. Uno studio multicentrico che ha valutato 542 piccole masse renali rimosse chirurgicamente ha mostrato che la probabilità di reperti benigni all'indagine patologica è significativamente inferiore nei centri in cui vengono eseguite le biopsie (5% contro 16%), suggerendo che le biopsie possono ridurre il ricorso alla chirurgia per i tumori benigni (32).

La biopsia renale non è indicata nei pazienti fragili e con comorbidità che sarebbero candidati a gestione conservativa indipendentemente dai risultati della biopsia o in pazienti giovani e sani che non sono disposti ad accettare le incertezze associate alla biopsia. Inoltre, grazie all'elevata precisione diagnostica dell'imaging (TC ed RM), la biopsia di tumori renali non è necessaria nei pazienti con una massa renale che radiologicamente mostra segni di malignità per i quali è previsto un intervento chirurgico. Infine, le biopsie delle masse renali cistiche hanno una resa diagnostica e un'accuratezza inferiori e non sono raccomandate, a meno che non siano presenti aree con un pattern solido (cisti di Bosniak IV) (26-33).

Il campionamento percutaneo può essere eseguito in anestesia locale con biopsia ("core biopsy") e/o aspirazione con ago sottile (FNA). Le biopsie possono essere eseguite sotto guida ecografica o TC, con una resa diagnostica simile (34).

Nel complesso, le biopsie percutanee hanno una bassa morbidità. Il seeding del tumore lungo il tragitto dell'ago è stato considerato aneddótico in ampie serie e analisi aggregate.

In generale, il rischio di complicanze è basso, le più comuni sono: ematoma renale (4,3%), dolore clinicamente significativo (1,2%), ematuria macroscopica (1%), pneumotorace (0,6%) ed emorragia che richiede trasfusione (0,4%).

Bibliografia

1. Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2008; 35(4):581-92; vi.
2. De Oliveira Filgueira PH, Vasconcelos LF, da Silva GB, De Francesco Daher E. Paraneoplastic syndromes and the kidney. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010; 21(2):222-31.
3. Rossi SH, Prezzi D, Kelly-Morland C, Goh V. Imaging for the diagnosis and response assessment of renal tumours. *World J Urol.* 2018; 36(12):1927-42.
4. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma, 2021. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/archive/renal-cell-carcinoma>
5. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet.* 2016; 387(10021):894-906.
6. Halpern JA, Chughtai B, Ghomrawi H. Cost-effectiveness of common diagnostic approaches for evaluation of asymptomatic microscopic hematuria. *JAMA Intern Med.* 2017; 177(6):800.
7. Vogel C, Ziegelmüller B, Ljungberg B, et al. Imaging in suspected renal-cell carcinoma: systematic review. *Clin Genitourin Cancer.* 2019; 17(2):e345-e355.
8. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *RadioGraphics.* 2008; 28(5):1325-38.
9. Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging.* 1991; 32(2):69-118.
10. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2010; 28(3):253-61.
11. Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA, Penry JB, Gingell JC, Chadwick D. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Br J Radiol.* 1991; 64(764):683-9.
12. Hallscheidt PJ, Fink C, Haferkamp A, et al. Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2005; 29(1):64-8.
13. Kay FU, Pedrosa I. Imaging of solid renal masses. *Urol Clin North Am.* 2018; 45(3):311-30.
14. Sasaguri K, Takahashi N. CT and MR imaging for solid renal mass characterization. *Eur J Radiol.* 2018; 99:40-54.
15. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(5):706-20.
16. Chiarello MA, Mali RD, Kang SK. Diagnostic accuracy of MRI for detection of papillary renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Am J Roentgenol.* 2018; 211(4):812-21.
17. Lee H, Lee JK, Kim K, et al. Risk of metastasis for T1a renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2016; 34(4):553-9.
18. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *RadioGraphics.* 2001; 21(suppl_1):S237-S254.
19. Larcher A, Dell'Oglio P, Fossati N, et al. When to perform preoperative chest computed tomography for renal cancer staging. *BJU Int.* 2017; 120(4):490-6.
20. Voss J, Drake T, Matthews H, et al. Chest computed tomography for staging renal tumours: validation and simplification of a risk prediction model from a large contemporary retrospective cohort. *BJU Int.* 2020; 125(4):561-7.
21. Koga S, Tsuda S, Nishikido M, et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001; 166(6):2126-8.
22. Ernest Marshall M, Pearson T, Simpson W, Butler K, McRoberts W. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology.* 1990; 36(4):300-2.
23. Beuselinck B, Pans S, Bielen J, et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the detection of bone metastases and their prognostic impact in metastatic renal cell carcinoma patients treated with angiogenesis inhibitors. *Acta Oncol.* 2020; 59(7):818-24.
24. Yekedüz E, Arzu Yaşar H, Utkan G, Ürün Y. A systematic review: role of systemic therapy on treatment and prevention of brain metastasis in renal cell carcinoma. *J Oncol Pharm Pract.* 2020; 26(4):972-81.
25. Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18 f-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009; 103(5):615-9.
26. Richard PO, Jewett MAS, Bhatt JR, et al. Renal tumor biopsy for small renal masses: a single-center 13-year experience. *Eur Urol.* 2015; 68(6):1007-13.
27. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol.* 2008; 180(4):1257-61.
28. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, Higgins EG, Wolf JS, Wood DP. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *Am J Roentgenol.* 2007; 188(2):563-70.

29. Volpe A, Mattar K, Finelli A, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. J Urol. 2008; 180(6):2333-7.
30. Veltri A, Garetto I, Tosetti I, et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. Eur Radiol. 2011; 21(2):393-401.
31. Abel EJ, Culp SH, Matin SF, et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: comparison with nephrectomy assessment. J Urol. 2010; 184(5):1877-81.
32. Richard PO, Lavallée LT, Pouliot F, et al. Is routine renal tumor biopsy associated with lower rates of benign histology following nephrectomy for small renal masses? J Urol. 2018; 200(4):731-6.
33. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. Eur Urol. 2016; 69(4):660-73.
34. Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR, et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. Eur Urol. 2011; 60(3):578-84.

2.2 Anatomia patologica

Il patologo svolge un ruolo importante nella diagnosi e nella stadiazione dei tumori renali. Infatti, se l'imaging è determinante nell'identificazione di una massa del rene, sinora non pare essere in grado di distinguere i diversi istotipi, ad esclusione degli angiomiolipomi in cui la componente adiposa sia ben rappresentata. Allo stesso modo la stadiazione radiologica presenta alcuni limiti rispetto a quella patologica, a partire dalla frequente sovrastima del diametro della neoplasia.

Per la determinazione dell'istotipo tumorale il patologo segue i criteri della classificazione dei tumori renali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) la cui ultima versione edita nel 2022 (tabella 2.1) ha confermato le denominazioni e i criteri diagnostici della maggior parte delle neoplasie a cellule renali riportate nelle precedenti edizioni e quindi ovviamente dei tre più frequenti istotipi: il carcinoma renale del tipo a cellule chiare (70%), del tipo papillare (15%) e del tipo cromofobo (5%). Sono stati peraltro introdotti alcuni cambiamenti, il più significativo dei quali è stato quello di non enumerare più i tumori con una semplice lista, ma di riunirli in gruppi ciascuno dei quali con un elemento caratterizzante: tumori a cellule renali con citoplasma chiarificato (*clear cell tumours*), tumori renali con architettura papillare (*papillary renal tumours*), tumori renali cromofobo-oncocitici (*oncocytic and chromophobe renal tumors*), tumori dei dotti collettori (*collecting duct tumours*), altri tumori renali (*other renal tumours*) e carcinomi renali definiti molecularmente (*molecularly defined renal carcinomas*) (1).

Tabella 2.1: Classificazione dei tumori renali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) edizione 2022

Tumori renali a cellule chiare Carcinoma renale a cellule chiare Neoplasia renale multiloculare cistica con basso potenziale di malignità
Tumori renali papillari Adenoma renale papillare Carcinoma renale papillare
Tumori renali oncocitici e cromofobi Oncocitoma renale Carcinoma renale cromofobo Altri tumori oncocitici renali
Tumori dei dotti collettori Carcinoma dei dotti collettori
Altri tumori renali Tumore renale papillare a cellule chiare Carcinoma renale mucinoso tubulare a cellule fusate Carcinoma renale tubulo-cistico Carcinoma renale associato a malattia cistica acquisita Carcinoma renale eosinofilico solido e cistico Carcinoma renale NOS
Carcinomi renali molecolarmente definiti Carcinoma renale associato a riarrangiamento di TFE3 Carcinoma renale associato a riarrangiamento di TFEB Carcinoma renale associato a mutazione di ELOC (TCEB1) Carcinoma renale associato a deficienza di fumarato idratasi Carcinoma renale associato a deficienza di succinato deidrogenasi Carcinoma renale associato a riarrangiamento di ALK Carcinoma renale midollare associato a deficit di SMARCB1

Altre modifiche da segnalare poiché rilevanti in termini prognostici, di gestione clinica dei pazienti e dei loro familiari, di terapia e di caratteristiche biologiche sono state le seguenti:

1. per sottolineare il documentato comportamento indolente del carcinoma renale papillare a cellule chiare (*clear cell papillary renal cell carcinoma*, 3% delle neoplasie a cellule renali) si è provveduto a modificarne la denominazione in tumore renale papillare a cellule chiare (*clear cell papillary renal cell tumor*) e, data la maggior aggressività biologica dei carcinomi a cellule renali con riarrangiamento al gene TFE3 rispetto a quelli con riarrangiamento al gene TFEB, si sono introdotte due categorie distinte;
2. la denominazione del carcinoma a cellule renali associato alla sindrome ereditaria leiomiomatosi e carcinoma renale è stata sostituita con quella più semplice di carcinoma a cellule renali con deficienza dell'enzima fumarato idratasi (FH), sia per uniformarla con quella del carcinoma a cellule renali con

deficienza dell'enzima succinato deidrogenasi (SDH), sia, soprattutto, perché circa il 20% di essi è sporadico e non familiare. Riguardo a questi due tipi di carcinoma è opportuno ricordare come nel 70-90% dei casi essi si presentino come singola massa renale pur insorgendo in sindromi ereditarie, e pertanto come il patologo svolga un ruolo determinante per indirizzare l'approfondimento clinico-strumentale e genetico del paziente stesso e dei suoi familiari;

3. l'introduzione di nuova entità quale il carcinoma a cellule renali con riarrangiamento del gene ALK, importante per un'eventuale terapia target in caso di metastasi;
4. infine, la tradizionale denominazione carcinoma a cellule renali papillare di tipo 1 e di tipo 2 è sconsigliata, dal momento che studi genetico-molecolari hanno confermato come, mentre la categoria "morfologicamente tipo 1" fosse omogenea, cioè costituita da neoplasie con caratteri anche genetico-molecolari simili, la categoria "morfologicamente tipo 2" fosse invece eterogenea comprendendo neoplasie con caratteri genetico-molecolari tra loro differenti e talora appartenenti ad altre categorie (ad es. carcinomi con deficienza dell'enzima FH, carcinomi con riarrangiamento dei geni TFE3 o TFEB) (2-3).

L'assegnazione dell'istotipo da parte del patologo, oltre ad avere rilevanza in termini prognostici di per sé e talora per l'opportuna terapia, è determinante per l'attribuzione del grado secondo ISUP/WHO. Esso è un importante fattore prognostico per la maggior parte dei carcinomi, essendone stato documentato il valore per gli istotipi più frequenti (tipo a cellule chiare e papillare) ma non per tutti, ad esempio per il carcinoma a cellule renali del tipo cromofobo e carcinoma a cellule renali con riarrangiamento del gene TFE3 (4).

Da ultimo, l'identificazione da parte del patologo della presenza di una componente sarcomatoide/rabdoide e della presenza di necrosi tumorale è assai rilevante, sia da un punto di vista prognostico che per quanto riguarda il primo dei due fattori da un punto di vista terapeutico (4).

L'opportuno trattamento dei pezzi operatori (nephrectomia parziale o radicale) da parte del patologo è decisivo per ottenere tutte le informazioni diagnostiche e prognostiche riguardanti il tumore in essi contenuto e definirne quindi la corretta stadiazione. Infatti da esso dipendono la valutazione dei margini di resezione, della sede, delle dimensioni, della presenza di necrosi e della sua estensione (confinato al rene, infiltrante il grasso perirenale o quello della regione ilare, con invasione macroscopica della vena renale o dei suoi rami maggiori o della pelvi), della presenza di linfonodi e/o della ghiandola surrenalica. Molto importante è inoltre la

valutazione del seno renale, poiché in tale tessuto vi sono numerosi vasi venosi e linfatici, la cui invasione può permettere la metastatizzazione a distanza di un tumore apparentemente confinato (5).

Tutti questi dati sono determinanti per la stadiazione TNM/AJCC (8^a edizione, 2018) (tabella 2.2).

Tabella 2.2: Stadiazione TNM/AJCC (8^a edizione, 2018)

T: Tumore primario	
Tx	Tumore primario non valutabile
T0	Nessuna evidenza di tumore primario
T1	Tumore di diametro ≤ 7 cm, confinato al rene T1a Tumore di diametro ≤ 4 cm T1b Tumore di diametro > 4 cm ma ≤ 7 cm
T2	Tumore di diametro > 7 cm, confinato al rene T2a Tumore di diametro > 7 cm ma ≤ 10 cm T2b Tumore di diametro > 10 cm, confinato al rene
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, ma non oltre la fascia di Gerota 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 ai linfonodi regionali
M: Metastasi a distanza	
Mx	Le metastasi a distanza non possono essere valutate
M0	Nessuna evidenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza

Bibliografia

1. WHO Classification of Tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2022.
2. Calìo A, Marletta S, Brunelli M, Martignoni G. Clinico-pathological implications of the 2022 WHO Renal Cell Carcinoma classification. Pathologica. 2022; 115(1):23-31.
3. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2016; 374(2):135-45.
4. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. Am J Surg Pathol. 2013; 37:1490-504.
5. Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, et al. Handling and staging of renal cell carcinoma: the International Society of Urological Pathology Consensus (ISUP) conference recommendations. Am J Surg Pathol. 2013; 37:1505-17.

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 (1-4). 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 dalla 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 classificazione WHO/ISUP pubblicata nel 2013 propone la sostituzione del Fuhrman grade con un *grading system* (ISUP/WHO) con gradi da 1 a 4 che descrivono caratteristiche esclusivamente nucleolari, prendendo in considerazione nel grado 4 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).

Tra i carcinomi papillari la precedente suddivisione di due sottotipi con diversa prognosi (il tipo I, tumore a basso grado con prognosi favorevole, ed il tipo II ad alto grado con alta probabilità di metastatizzazione) (9), è stata superata dalla recente rivisitazione della classificazione WHO per le neoplasie del tratto genitourinario individuando solo il gruppo di pazienti con carcinoma renale di tipo papillare (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 rispetto 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, fattori più recentemente sostituiti dal tempo intercorso dalla nefrectomia alla comparsa di metastasi con cut-off di 1 anno.

Anche alcuni parametri di laboratorio (anemia, elevata conta dei neutrofili, 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 come quella encefalica, epatica ed ossea sono state associate a prognosi peggiore, 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'età 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).

Il significato prognostico del rapporto tra neutrofili e linfociti (NLR) nel tumore del rene è stato analizzato da una metanalisi degli studi disponibili (19 studi retrospettivi, 1 studio prospettico, per un totale di 5531 pazienti), evidenziando come un NLR più elevato corrisponda ad un outcome peggiore sia in termini di OS che di PFS; questa correlazione negativa è stata confermata sia nei pazienti metastatici che 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 (SNP), 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 (ad 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 e quattro i geni mutati più comunemente in questa neoplasia (VHL, PBRM1, BAP1 e SETD2) (40). Uno studio basato sulla coorte inclusa nel 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 una coorte indipendente di pazienti ha riportato come l'espressione di BAP1 e PBRM1 possa essere utilizzata come fattore prognostico per l'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 dell'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 PD-L1 ed il *tumor mutational burden*. Riguardo all'espressione di PD-L1, 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 dell'81% (HR 1,81; IC95% 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 (43-45).

Lo studio IMmotion150, che confrontava la combinazione di atezolizumab + bevacizumab rispetto al solo sunitinib nei pazienti affetti da mRCC, ha riportato come specifici marker associati all'angiogenesi, alla risposta T effettrice/IFN-gamma o l'espressione di geni correlati alla risposta 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 + axitinib rispetto a sunitinib nei pazienti mRCC ha trovato in alcuni geni coinvolti nell'angiogenesi, nell'attivazione linfocitaria o del pathway dell'IFN-gamma o delle cellule NK una signature capace di predire la risposta, ma allo stesso tempo non ha confermato la signature genica trovata nello studio IMmotion150 riportata sopra (46). Ovviamente anche questi dati necessitano di conferma e le informazioni ottenute non sono attualmente utilizzabili nella pratica clinica.

Sistemi prognostici nella malattia localizzata

Lo stadio del tumore è uno dei fattori prognostici più importanti per predire il comportamento clinico dell'RCC, ma anche ulteriori variabili cliniche e patologiche indipendenti come il grado nucleare, la differenziazione sarcomatoide, la presenza di necrosi e il performance status del paziente (PS) possono influenzare l'esito dei pazienti, riflettendo la complessità biologica di questa malattia (47). Nel corso degli anni sono stati proposti diversi modelli per combinare questi fattori clinico/patologici in modo da stimare il rischio di recidiva nell'RCC dopo un intervento chirurgico radicale. La classificazione UCLA Integrated Staging System (UISS), pubblicata nel 2001, aveva lo scopo di integrare le informazioni patologiche sul tumore con altre variabili al fine di stratificare i pazienti in categorie prognostiche. Nello studio sono stati inclusi 477 pazienti sottoposti a nefrectomia parziale o radicale. I pazienti sono stati stratificati combinando

tre parametri: stadio del tumore (determinato secondo la 5^a edizione [1997] della classificazione TNM), grado nucleare di Fuhrman e performance status ECOG (PS). L'endpoint di interesse era il tempo di sopravvivenza, definito come il tempo trascorso dalla nefrectomia alla data della morte o all'ultimo follow-up. I risultati hanno portato alla divisione dei pazienti in 5 categorie, con tassi di sopravvivenza a 2 e 5 anni decrescenti dal gruppo 1 (96% e 94% rispettivamente) al gruppo 5 (9% e 0%). Nel campione di studio sono stati inclusi sottotipi istologici meno comuni di RCC, come tumori sarcomatoidi o papillari (48).

La classificazione SSIGN (*Stage, Size, Grade and Necrosis*) è stata sviluppata a partire dai dati di 1801 pazienti con RCC unilaterale sporadico a cellule chiare (ccRCC) operati di nefrectomia radicale. Sono stati valutati fattori sia clinici (età, sesso, storia di fumo, segni e sintomi alla presentazione) che patologici (stadio secondo il TNM 1997, dimensione del tumore, grado nucleare, necrosi tumorale istologica, componente sarcomatoide, architettura cistica, multifocalità e stato dei margini chirurgici). La sopravvivenza cancro-specifica stimata era l'endpoint di interesse. Le caratteristiche distinte significativamente associate a morte all'analisi multivariata includevano lo stadio TNM (pT2-4, pN1-2, pM1 $p < 0,001$), la dimensione del tumore maggiore o uguale a 5 cm ($p < 0,001$), il grado nucleare ($p < 0,001$) e la presenza di necrosi ($p < 0,001$). Ad ogni caratteristica è stato associato un punteggio; quanto più alti erano i punteggi finali complessivi, tanto peggiori erano i tassi di sopravvivenza (49).

La classificazione di Leibovich et al. stratificava i pazienti in base allo stadio del tumore primario (pT1b-T4), allo stato dei linfonodi regionali (pN1-2), alle dimensioni del tumore (10 cm o superiore), al grado nucleare (G3-4) e alla presenza di necrosi tumorale al fine di prevedere il rischio di recidiva della malattia. Ciascun fattore ha un proprio punteggio numerico e, secondo l'algoritmo, i pazienti potrebbero essere classificati come a basso, intermedio e alto rischio di recidiva, con una sopravvivenza libera da metastasi (MFS) a 5 anni rispettivamente del 97,1%, 73,8% e 31,2% (50). Data la diversa prognosi correlata alla differente istopatologia dell'RCC, Leibovich et al. hanno introdotto algoritmi diversi per ciascun sottotipo istologico analizzando i dati di 3633 pazienti con RCC, di cui 2726 (75%) avevano istologia a cellule chiare (ccRCC), 607 (17%) avevano istologia papillare (pRCC) e 222 (6%) avevano un tumore cromofobo (ChRCC). Nel gruppo ccRCC, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 5 anni era del 74%. Le caratteristiche correlate al momento dell'insorgenza della recidiva erano: la presenza di sintomi costituzionali, il grado del tumore, la necrosi coagulativa, la differenziazione sarcomatoide, l'invasione del grasso, il livello del trombo tumorale,

l'estensione del tumore oltre il rene e il coinvolgimento dei linfonodi regionali. Tra i pazienti affetti da pRCC, la PFS a 5 anni era del 91% e il tempo all'insorgenza della progressione è stato associato al grado, alla presenza di invasione di grasso e al livello del trombo tumorale. Infine, nel gruppo ChRCC, la PFS a 5 anni era dell'87% e le caratteristiche correlate alla recidiva della malattia erano la differenziazione sarcomatoide, l'infiltrazione di grasso perirenale o sinusale e il coinvolgimento linfonodale (51).

Un altro sistema prognostico pubblicato nel 2007 da Karakiewicz et al. ha analizzato 2530 pazienti con RCC trattati con nefrectomia radicale o parziale, con la sopravvivenza cancro-specifica come endpoint di interesse. All'analisi multivariata, lo stadio TNM, l'età, i sintomi, il grado Fuhrman e le dimensioni del tumore rappresentavano predittori statisticamente significativi della sopravvivenza cancro-specifica ($p < 0,001$). L'accuratezza prognostica di questo nomogramma era dell'87,8% un anno dopo l'intervento chirurgico, dell'87% 2 anni dopo l'intervento chirurgico e dell'84% 5 anni dopo l'intervento chirurgico (52).

La mancanza di un punteggio prognostico unico, standardizzato e validato e il conseguente utilizzo di diversi criteri per stratificare i pazienti ad alto rischio di recidiva della malattia influenzano significativamente la progettazione e i risultati degli studi clinici prospettici atti ad indagare strategie terapeutiche come terapia adiuvante. Non da ultimo lo studio KEYNOTE-564 ha utilizzato un'altra classificazione dividendo i pazienti a rischio intermedio-alto (pT4, G4 o pT3, N0), oppure a rischio alto (pT4, N0 o ogni T, N+) e introducendo una terza categoria relativamente nuova ovvero i pazienti con malattia metastatica resecata in maniera completa entro 1 anno dall'intervento sul tumore primitivo (M1 NED) (53).

Pertanto, sono urgentemente necessari sforzi per standardizzare la classificazione prognostica dei pazienti operati di neoplasia renale localizzata includendo nella classificazione sia i fattori clinici e patologici che quelli molecolari.

Sistemi prognostici nella malattia avanzata

In un'analisi multivariata retrospettiva su oltre 600 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico e arruolati negli anni '80 in trial clinici, Elson et al. hanno identificato 5 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 5 gruppi caratterizzati da sopravvivenze diverse (54). 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 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) 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 Cancer Center o criteri di Motzer per la malattia avanzata

Motzer et al., in una casistica di 670 pazienti affetti da RCC in fase avanzata e trattati con immunoterapia o chemioterapia, hanno identificato 5 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 (55). Utilizzando queste variabili hanno stratificato i pazienti in 3 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 3.1a e 3.1b).

Tabella 3.1a: Sistema prognostico MSKCC: fattori prognostici

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

Tabella 3.1b: Sistema prognostico MSKCC (Motzer et al.): categorie prognostiche e relative sopravvivenze mediane

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

Il sistema prognostico dell'International Metastatic RCC Database Consortium

Heng et al., in una casistica di 645 pazienti affetti da carcinoma renale avanzato, hanno identificato 6 fattori prognostici significativamente correlati ad una prognosi peggiore (International Metastatic RCC Database Consortium [IMDC] 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 6 fattori prognostici: performance status secondo 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 3 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 (1 o 2 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 3 a 6 fattori di rischio; n=152), in cui la OS mediana è stata 8,8 mesi e la OS a 2 anni è stata del 7% (56) (tabelle 3.2a e 3.2b).

Tabella 3.2a: Sistema prognostico IMDC o criteri di Heng

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 3.2b: Sistema prognostico Heng: categorie di rischio e relative sopravvivenze mediane

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%

Successivamente, la classificazione IMDC è stata implementata dagli stessi autori nel 2014 con la dimostrazione di come la presenza di metastasi ossee ed epatiche sia un ulteriore fattore prognostico indipendente da considerare nella stratificazione dei pazienti (57). La stessa classificazione è stata poi validata per la seconda e la terza linea di trattamento (58-59) e si è dimostrata prognostica anche nei pazienti arruolati nei trial clinici più recenti che hanno testato l'immunoterapia.

Bibliografia

1. Ficarra V, Porpiglia F, Crestani A, et al. The Simplified PADUA Renal (SPARE) nephrometry system: a novel classification of parenchymal renal tumours suitable for partial nephrectomy. *BJU Int.* 2019; 124(4):621-8.
2. Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol.* 2009; 56(5):786-93.
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; 182(3):844-53.
4. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol.* 2010; 183(5):1708-13.
5. Manola J, Royston P, Elson P, et al. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the International Kidney Cancer Working Group. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(16):5443-50.
6. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982; 6:655-63.
7. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer.* 2007; 109:868-74.
8. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37(10):1490-504.
9. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *Clin Oncol.* 2005; 23:2763-71.
10. Board WCoTE. WHO classification of tumours urinary and male genital tumours. 5th Edition. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2022.
11. Bukowski RM, Novick A, eds. Renal cell carcinoma: molecular biology, immunology, and clinical management. Humana Press Inc., 2000.
12. Klatte T, Streubel B, Wrba F, et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. *Am J Clin Pathol.* 2012; 137(5):761-8.
13. Park WH, Eisen T. Prognostic factors in renal cell cancer. *BJU Int.* 2007; 99:1277-81.
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.
15. McKay RR, Kroeger N, Xie W, et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. *Eur Urol.* 2014; 65(3):577-84.
16. Kalra S, Atkinson BJ, Matrana MR, et al. Prognosis of patients with metastatic renal cell carcinoma and pancreatic metastases. *BJU Int.* 2016; 117(5):761-5.
17. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol.* 2012; 23(4):973-80.
18. Nunno VD, Mollica V, Gatto L, et al. Prognostic impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Immunotherapy.* 2019; 11(7):631-43.

19. Sim SH, Messenger MP, Gregory WM, et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2012; 107(7):1131-7.
20. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27:3312-8.
21. Harmon CS, Figlin RA, Hutson TE, et al. Circulating protein biomarkers of sunitinib and interferon- α efficacy in treatment-naïve patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2011; 29(suppl; abstr 10525).
22. De Primo SE, Bello CL, Smeraglia J, et al. Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: modulation of VEGF and VEGF-related proteins. *J Transl Med*. 2007; 5:32.
23. Gruenwald V, Beutel G, Schuch-Jantsch S, et al. Circulating endothelial cells are an early predictor in renal cell carcinoma for tumor response to sunitinib. *BMC Cancer*. 2010; 10:695.
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; 9:82.
25. Liu G, Tran HT, Lin Y, et al. 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*. 2011; 29(suppl 7; abstr 334).
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; 30(27):3402-7.
27. Choueiri TK, Vaziri SA, Jaeger E, et al. Von Hippel-Lindau gene status and response to vascular endothelial growth factor targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2008; 180(3):860-5; discussion 865-6.
28. Gordan JD, Lal P, Dondeti VR, et al. HIF- α effects on c-Myc distinguish two subtypes of sporadic VHL-deficient clear cell renal carcinoma. *Cancer Cell*. 2008; 14(6):435-46.
29. Maroto P, Esteban E, Fernández-Parra E, et al. C-myc as a new predictive biomarker for sunitinib in metastatic renal clear cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2012; 23(suppl 9; abstr 832P).
30. Cho D, Signoretti S, Dabora S, et al. Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2007; 5(6):379-85.
31. Jonasch E, Corn P, Pagliaro LC, et al. Upfront, randomized, phase 2 trial of sorafenib versus sorafenib and low-dose interferon α in patients with advanced renal cell carcinoma: clinical and biomarker analysis. *Cancer*. 2010; 116:57-65.
32. Van der Veldt AA, Eechoute K, Gelderblom H, et al. Genetic polymorphisms associated with a prolonged progression-free survival in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(3):620-9.
33. Farfan CA, Sepulveda J, Benitez 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*. 2012; 30(suppl; abstr 4620).
34. Xu CF, Bing NX, Ball HA, et al. Pazopanib efficacy in renal cell carcinoma: evidence for predictive genetic markers in angiogenesis-related and exposure-related genes. *J Clin Oncol*. 2011; 29:2557-64.
35. Garcia-Donas J, Esteban E, Leandro-García LJ, et al. 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; 12(12):1143-50.
36. Van Erp NP, Eechoute K, van der Veldt AA, et al. Pharmacogenetic pathway analysis for determination of sunitinib-induced toxicity. *J Clin Oncol*. 2009; 27(26):4406-12.
37. Van Erp NP, Mathijssen RH, van der Veldt AA, et al. Myelosuppression by sunitinib is flt-3 genotype dependent. *Br J Cancer*. 2010; 103:757-8.
38. Kim JJ, Vaziri SA, Rini BI, et al. Association of VEGF and VEGFR2 single nucleotide polymorphisms with hypertension and clinical outcome in metastatic clear cell renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *Cancer*. 2012; 118(7):1946-54.
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; 23(5):334-42.
40. Ricketts CJ, De Cubas AA, Fan H, et al. The cancer genome atlas comprehensive molecular characterization of renal cell carcinoma. *Cell Rep*. 2018; 23(1):313-26.e5.
41. Kapur P, Peña-Llopis S, Christie A, et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol*. 2013; 14(2):159-67.
42. Gulati S, Martinez P, Joshi T, et al. Systematic evaluation of the prognostic impact and intratumour heterogeneity of clear cell renal cell carcinoma biomarkers. *Eur Urol*. 2014; 66(5):936-48.
43. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(14):1277-90.
44. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380(12):1116-27.

45. McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB, et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med.* 2018; 24(6):749-57.
46. Choueiri TK, Albiges L, Haanen JBAG, et al. 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.
47. Ciccarese C, Strusi A, Arduini D, et al. Post nephrectomy management of localized renal cell carcinoma. From risk stratification to therapeutic evidence in an evolving clinical scenario. *Cancer Treat Rev.* 2023; 115:102528.
48. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol.* 2001; 19(6):1649-57.
49. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol.* 2002; 168(6):2395-400.
50. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer.* 2003; 97(7):1663-71.
51. Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, et al. Predicting oncologic outcomes in renal cell carcinoma after surgery. *Eur Urol.* 2018; 73:772-80.
52. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol.* 2007; 25(11):1316-22.
53. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 385(8):683-94.
54. Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic features for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1988; 48(24 Pt 1):7310-3.
55. 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; 18(9):1928-35.
56. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(34):5794-9.
57. McKay RR, Kroeger N, Xie W, et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. *Eur Urol.* 2014; 65(3):577-84.
58. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, et al. 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; 16(3):293-300.
59. Iacovelli R, Farcomeni A, Sternberg CN, et al. Prognostic factors in patients receiving third line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 2015; 193(6):1905-10.

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.

Nefrectomia radicale

Nello studio di Hemal et al. (2007) (1) sono stati prospetticamente arruolati 112 pazienti con stadio clinico T2N0M0 candidabili a nefrectomia radicale. Di questi, 41 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 (LRN) vs open (ORN) nella nefrectomia radicale per malattia cT1-cT2, non ha evidenziato differenze clinicamente significative in termini di qualità della vita e complicanze post-operatorie. 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 all'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 post-operatorie non sono risultate sensibilmente diverse (17% vs 12,6%). La sopravvivenza cancro-specifica a 2 anni è del 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 del 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 del 6% vs 7,2% e del 13% vs 16,1%, rispettivamente. La sopravvivenza globale a 5 anni è stata dell'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 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 del 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 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; IC95% 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. Di questi, 30 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 una 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 mesi non vi sono evidenti differenze in termini di sopravvivenza libera da ripresa di malattia (RFS) a 2 anni (82% vs 84%).

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.

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 un minor 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.

Chirurgia conservativa d'organo

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. La revisione sistematica della Cochrane Collaboration pubblicata da Kunath et al. (2017) (11) ha individuato come evidenze di elevata qualità pubblicate prima del febbraio 2017 un solo studio di confronto tra nefrectomia parziale e 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% vs 79,6%; HR 1,34) (12); 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 (12).

La revisione sistematica con metanalisi pubblicata da Kim et al. nel 2012 (13) ha individuato 21 studi comparativi non randomizzati, per un totale di 9281 pazienti sottoposti a nefrectomia parziale (PN) e 31.729 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; IC95% 0,76-0,87; $I^2=49\%$) e di mortalità cancro-specifica del 29% (HR 0,71; IC95% 0,59-0,85; $I^2=63\%$); è segnalata inoltre una riduzione relativa del rischio di insufficienza renale cronica del 61% (HR 0,39; IC95% 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) (14) 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 Mayo 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; IC95% 0,91-1,44), mortalità cancro-specifica (HR 1,40; IC95% 0,72-2,72) e deterioramento della funzione renale (HR [eGFR <45 ml/min/1,73 m²] 2,70; IC95% 2,09-3,49) (15).

Il beneficio della PN in termini di sopravvivenza globale (HR 0,464; IC95% 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 (16).

I pazienti anziani (>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; IC95% 0,54-0,88) sia di mortalità cancro-specifica (HR 0,64; IC95% 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) (17).

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. nel 2019 comprende 16 studi retrospettivi di confronto tra PN e RN, per un totale di 33.117 pazienti (18). Le stime a 5 anni di sopravvivenza globale (RR 1,02; IC95% 1-1,05; I²=84%) e di sopravvivenza cancro-specifica (RR 1,02; IC95% 1,01-1,03; I²=68%) sono sovrapponibili, a fronte di un maggior rischio di complicanze post-operatorie (RR 1,45; IC95% 0,95-2,21; I²=0%) ma di un minor deterioramento della funzione renale in termini di eGFR (differenza media pari a -9,15 ml/min; IC95% da -10,30 a -7,99; I²=92%).

Il lavoro pubblicato da Zhang et al. comprende 13 studi retrospettivi di confronto PN vs RN (19). Si conferma la sovrapponibilità tra le due metodiche in termini di sopravvivenza globale (HR 1,01; IC95% 0,81-1,26; I²=0%) e di sopravvivenza cancro-specifica (HR 0,91; IC95% 0,66-1,26; I²=12%), sempre a fronte di un maggior rischio di complicanze post-operatorie (RR 1,32; IC95% 0,95-1,84; I²=0%) e di un minor rischio di insufficienza renale cronica (RR 0,38; IC95% 0,19-0,76; I²=58%).

Il lavoro pubblicato nel 2018 da Zhang et al. ha analizzato dopo *propensity score matching* 2449 pazienti ricavati dal database SEER (20) 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; IC95% 0,62-0,97) e del rischio di decesso cancro-specifico pari al 44% (HR 0,56; IC95% 0,38-0,83).

Il lavoro pubblicato da Capitanio et al. (2015) 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; IC95% 0,34-0,96) per il gruppo sottoposto a chirurgia conservativa (21).

Riguardo alla modalità di effettuazione della nefrectomia parziale (laparoscopica vs open), il lavoro pubblicato da Gill et al. (2007) (22) 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 associate 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) e minor tempo di degenza (3,3 vs 5,8 giorni); vi è stato un maggiore tasso di complicanze post-operatorie (18,6% vs 13,7%), mantenendo però risultati funzionali (nadir della creatinina sierica post-operatoria $\geq 1,5$ mg/dl in pazienti con normale funzionalità renale pre-operatoria: LPN 8% vs OPN 8,7%) e oncologici (sopravvivenza cancro-specifica a 3 anni: LPN 99,3% [IC95% 98-100] vs OPN 99,2% [IC95% 98,4-100]) a breve termine simili quanto osservato per le procedure open.

Un lavoro più recente pubblicato da Bravi et al. nel 2021 su 1307 pazienti (625 LPN e 682 OPN) in stadio cT1 prospetticamente arruolati nell'ambito del progetto italiano RECORD 2 (23) 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; IC95% 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; IC95% 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 (24) 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% (IC95% 94,3-99,5) e OPN 97,7% (IC95% 96,3-99,1).

Riassumendo, 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. In conclusione, 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 invece 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.

Bibliografia

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; 177(3):862-6.
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; 104(4):470-5.
3. Bensalah K, Salomon L, Lang H, et al. Survival of patients with nonmetastatic pT3 renal tumours: a matched comparison of laparoscopic vs open radical nephrectomy. *BJU Int*. 2009; 104(11):1714-7.
4. Jeon SH, Kwon TG, Rha KH, 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 KC, Delaney H, et al. Matched pair analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for the treatment of T3 renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2015; 33(1):25-32.
6. Bragayrac LAN, Abbotoy D, Attwood K, et al. Outcomes of minimal invasive vs open radical nephrectomy for the treatment of locally advanced renal-cell carcinoma. *J Endourol*. 2016; 30(8):871-6.
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. *J Cancer Res Ther*. 2016; 12(2):805-10.

8. Patel P, Nayak JG, Liu Z, et al. A multicentered, propensity matched analysis comparing laparoscopic and open surgery for pT3a renal cell carcinoma. *J Endourol.* 2017; 31(7):645-50.
9. Lee H, Lee CU, Yoo JH, 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):e0191786.
10. Khan MMA, Patel RA, Jain N, Balakrishnan A, Venkataraman MJ. Prospective analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for renal tumours more than 7 cm. *Minim Access Surg.* 2019; 15(1):14-18.
11. Kunath F, Schmidt S, Krabbe LM, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 5:CD012045.
12. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011; 59(4):543-52.
13. Kim SP, Murad MH, Thompson RH, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2012; 188(1):51-7.
14. Satsivam 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; 116(4):590-5.
15. Gershman B, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Radical versus partial nephrectomy for cT1 renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2018; 74(6):825-32.
16. 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; 35(11):660.e9-660.e15.
17. 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; 5(3):467-73.
18. 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; 19(1):48.
19. 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 J Urol.* 2019; 8(1):117-125.
20. 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; 13(2):e0193530.
21. 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; 67(4):683-9.
22. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol.* 2007; 178(1):41-6.
23. 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.* 2021; 7(2):390-6.
24. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol.* 2010; 183(2):473-9.

La nefrectomia parziale assistita da robot (RAPN) è stata sempre più utilizzata per il carcinoma a cellule renali negli ultimi anni. Tuttavia, i vantaggi della RAPN rispetto alla nefrectomia parziale aperta (OPN) sono ancora oggetto di controversia.

Quesito 1. Nei pazienti con neoplasia renale T1a e T1b [P] la nefrectomia parziale *robot-assisted* [I] è raccomandabile in alternativa alla nefrectomia parziale laparoscopica tradizionale [C] in termini di esiti peri- e post-operatori (tempo operatorio, complicanze, margini di resezione e funzionalità renale) [O]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche (vedi Appendice 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) e laparoscopica (LPN, 2238 pazienti); questa analisi attribuisce alla nefrectomia parziale robotica un minor tempo di ischemia calda (differenza media -4,34 minuti; IC95% da -6,17 a -2,51; $I^2=90\%$), un minor tempo operatorio (differenza media -12,19 minuti; IC95% da -37,37 a 12,98; $I^2=99\%$) e una minore perdita ematica intraoperatoria (differenza media -24,55 ml; IC95% da -57,89 a 8,78; $I^2=96\%$); il tempo di degenza ospedaliera (differenza media -0,22 giorni; IC95% da -0,97 a 0,04; $I^2=65\%$) e il decremento della funzionalità renale (differenza media -2,10 ml/min; IC95% da -8,17 a 3,96; $I^2=97\%$) sono tendenzialmente sovrapponibili per le due metodiche operatorie; tuttavia, vi è a favore della RPN un'importante riduzione del rischio di complicanze Clavien ≥ 3 (RR 0,71; IC95% 0,52-0,95; $I^2=0\%$) e di conversione a nefrectomia radicale (RR 0,44; IC95% 0,18-1,09; $I^2=0\%$); vi è infine a favore della RPN un dimezzamento del rischio di positività dei margini di resezione (RR 0,53; IC95% 0,39-0,72; $I^2=28\%$).

Il già citato recente lavoro di Bravi et al. su 1414 pazienti (789 RPN e 625 LPN) in stadio cT1 prospetticamente arruolati nell'ambito del progetto italiano RECORd 2 (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; IC95% 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; IC95% 0,84-1,57).

Un'ulteriore, più recente, revisione sistematica con metanalisi condotta su lavori pubblicati dal 1997 al 2021 (3) ha considerato esiti peri-operatori come il tempo operatorio (OT), il tempo di ischemia calda (WIT), la perdita di sangue stimata (EBL), il margine chirurgico positivo (PSM), il tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) pre- e post-operatorio, la durata del ricovero (LOS) e le complicanze intra- e post-operatorie. Nell'analisi sono stati inclusi 7 studi con un totale di 2646 pazienti (1285 nel gruppo RPN contro 1361 nel gruppo OPN). Non sono state riscontrate differenze rilevanti in OT (0,14 ore; IC95% da -0,33 a 0,61), WIT (0,28 ore; IC95% da -0,13 a 0,69), PSM (OR 1,04; IC95% 0,37-2,94), eGFR pre-operatorio (OR 0,11; IC95% da -0,01 a 0,23), eGFR post-operatorio (OR -0,11; IC95% da -0,04 a 0,27) e complicanze intraoperatorie (OR

0,13; IC95% 0,02-1,04) tra i due gruppi. Tuttavia, sono state osservate una minore EBL (-0,67; da -1,07 a -0,28), una LOS più breve (-1,09 giorni; da -1,86 a -0,32) e meno complicanze post-operatorie (OR 0,51; 0,38-0,68).

Limiti: 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 beneficio/danno: 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 ergonomia 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con neoplasia renale T1a e T1b [P] la nefrectomia parziale <i>robot-assisted</i> [I] può essere presa in considerazione in alternativa alla nefrectomia parziale laparoscopica tradizionale [C]	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia inerente al quesito 1

1. Leow JJ, Heah NH, Chang SL, et al. Outcomes of robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: a updated meta-analysis of 4,919 patients. J Urol. 2016; 196(5):1371-7.
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. 2021; 7(2):390-6.
3. Ni Y, Yang X. A systematic review and meta-analysis of comparison of outcomes of robot-assisted versus open partial nephrectomy in clinical T1 renal cell carcinoma patients. Urol Int. 2022; 106(8):757-67.

Quesito 2. Nei pazienti con neoplasia renale T1-T4 N0 M0 [P] è raccomandabile la dissezione linfonodale [I] rispetto alla non dissezione linfonodale [C] in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza cancro-specifica e morbidità perioperatoria [O]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 5 voci bibliografiche (vedi Appendice 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 non ha evidenziato un'associazione tra dissezione linfonodale (LND) e mortalità per ogni causa (HR 1,02; IC95% 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 31.644 pazienti, ha confermato il non impatto della LND sulla mortalità per ogni causa (HR 0,93; IC95% 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; IC95% 0,60-0,90; $I^2=0\%$).

Una più recente metanalisi pubblicata da Shi et al. nel 2022 (3) ha incluso 22 articoli. L'esecuzione della LND contestualmente alla nefrectomia non ha inciso sulla sopravvivenza globale (OS) dei pazienti sia di tutti gli stadi T (HR 1,10; IC95% 0,95-1,27), sia con T2+NxM0 (HR 0,88; IC 95% 0,68-1,14), sia con T3+NxM0 (HR 0,95; IC95% 0,61-1,50). Allo stesso tempo, la metanalisi cumulativa ha evidenziato che il beneficio in termini di sopravvivenza della LND ha mostrato una tendenza alla riduzione significativa sin dal 1979. Tuttavia, è importante notare che l'intervento di LND si è rivelato un fattore di rischio per la sopravvivenza cancro-specifica (CSS) (HR 1,22; IC95% 1,05-1,43).

In un'analisi di una casistica estratta dal National Cancer Database (4) mediante applicazione del *propensity score matching/weighting* non è stato parimenti riscontrato alcun miglioramento significativo nella sopravvivenza globale nei pazienti sottoposti a LND rispetto a quelli non sottoposti a LND (HR 1,00; IC95% 0,97-1,04). Analogamente, non è stato osservato alcun miglioramento significativo della OS mediana nei pazienti con linfonodi clinicamente positivi sottoposti a LND rispetto a quelli non sottoposti a LND ($p=0,90$). Riguardo alla morbidità perioperatoria 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; IC95% 0,94-2,38); tuttavia vi è una sostanziale sovrapponibilità dei due approcci in termini di complicanze di grado Clavien ≥ 3 (OR 1,04; IC95% 0,55-1,98).

Limiti: 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 (4-5) 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 ed uno dei confronti metanalitici era viziato da eccessiva eterogeneità ($I^2 > 50\%$). Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi molto bassa.

Bilancio beneficio/danno: 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con neoplasia renale T1-T4 N0 M0 [P] la dissezione linfonodale [I] non dovrebbe essere presa in considerazione	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia inerente al quesito 2

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; 121(5):684-98.
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; 23(14):6079-90.
3. Shi X, Feng D, Li D, Zhang F, Wei W. The role of lymph node dissection for non-metastatic renal cell carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022; 11:790381.
4. Farber NJ, Rivera-Núñez Z, Kim S, et al. Trends and outcomes of lymphadenectomy for nonmetastatic renal cell carcinoma: a propensity score-weighted analysis of the National Cancer Database. *Urol Oncol.* 2019; 37(1):26-32.
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; 73(3):469-75.

Quesito 3. Nei pazienti con neoplasia renale T1-T3 N0 M0 [P] è raccomandabile la surrenectomia [I] rispetto alla non surrenectomia [C] in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza cancro-specifica e complicanze post-operatorie [O]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 5 voci bibliografiche (vedi Appendice 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 (2-5).

Lo studio randomizzato pubblicato da Hellström et al. nel 1997 (2) su 40 pazienti non ha evidenziato differenze (surrenectomia vs non-surrenectomia) in termini di tempo operatorio (104 vs 101 minuti), perdite ematiche (360 vs 340 ml), tempo di ospedalizzazione (11,5 vs 11 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 2 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 11.700 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; IC95% 0,79-1,44; $I^2=73\%$).

Lo studio pubblicato da Yap et al. nel 2013 su dati dell'Ontario Cancer Registry (1651 pazienti) (5) suggerisce infine un effetto tendenzialmente detrimentalmente della surrenectomia in termini di sopravvivenza globale (HR 1,23; IC95% 1-1,50).

Limiti: La maggior parte degli studi considerati è viziata da selection, detection e performance bias in conseguenza del disegno in aperto, non randomizzato. Nello studio di Su et al. (4) il dato metanalitico è viziato da imprecisione ed eterogeneità ($I^2 > 50\%$); pur non essendo riportati i limiti di confidenza, negli studi condotti

da Hellström et al. (2) e Yokoyama et al. (3) è lecito supporre una rilevante imprecisione delle stime. Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi molto bassa.

Bilancio beneficio/danno: 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) dell'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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con neoplasia renale T1-T3 N0 M0 [P] la surrenectomia [I] non dovrebbe essere presa in considerazione	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia inerente al quesito 3

1. Weight CJ, Mulders PF, Pantuck AJ, Thompson RH. The role of adrenalectomy in renal cancer. Eur Urol Focus. 2016; 1(3):251-7.
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; 31(1):19-25.
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; 95(4):526-9.
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; 125(21):3885-90.
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; 111(3 Pt B):E54-8.

Quesito 4. 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] rispetto alla non embolizzazione [C] in termine di controllo dei sintomi [O]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 6 voci bibliografiche (vedi Appendice 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 permesso di raggiungere il controllo dei

sintomi in 17 su 25 (68%) dei casi trattati, con durata media della degenza di 5 giorni; 15 su 25 pazienti (60%) hanno accusato una febbre risoltasi entro il 3° 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 su 19 (95%) dei casi trattati, con durata media della degenza di 5 giorni; 13 su 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 3° giorno dalla chirurgia. La sopravvivenza mediana è stata di 6 mesi.

Lo studio pubblicato da Onishi et al. nel 2001 (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, sebbene vi sia stata evidenza di PES (mal di schiena nel lato interessato dalla procedura, nausea, vomito) nel 57% dei casi, 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 su 8 (88%) dei pazienti in stadio IV sottoposti a RAE a scopo palliativo, con tempo medio di degenza di 4 giorni; 3 su 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 (mal di schiena nel lato interessato dalla procedura, febbre, nausea e vomito) nei 2/3 dei pazienti; 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 per estensione della malattia e presenza di sintomi. Dieci su 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 2/3 della casistica globale, risoltasi entro un massimo di 6 giorni, senza sequele permanenti.

Limiti: 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 beneficio/danno: 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 2/3 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti sintomatici (massa renale iper-vascularizzata associata ad ematuria e/o dolore) inoperabili o <i>unfit</i> per chirurgia [P] può essere presa in considerazione l'embolizzazione a scopo palliativo [I]	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia inerente al quesito 4

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; 92(3):240-4.
2. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, Kiely D, Sweeney P, Brady AP. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol.* 2007; 80(950):96-102.
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; 87(4):312-5.
4. Mukund A, Gamanagatti S. Ethanol ablation of renal cell carcinoma for palliation of symptoms in advanced disease. *J Palliat Med.* 2010; 13(2):117-20.
5. Jaganiac S, Scheff L. Palliative embolization of renal tumors. *Vojnosanit Pregl.* 2015; 72(12):1105-10.
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; 24(5):837-43.

Quesito 5. 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 in alternativa alla chirurgia [C] in termini di sopravvivenza cancro-specifica, tasso di crescita tumorale e progressione metastatica [O]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 7 voci bibliografiche (vedi Appendice 1).

Nguyen et al. (2019) 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 su 59.189 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.

In un'analisi di casistica monoistituzionale di Cheung et al. (2023), i pazienti appartenenti ai sottogruppi AS e nefrectomia sono stati abbinati per età, sesso, performance status ECOG, stato della biopsia e istologia (2). Gli esiti primari erano la OS e un composito di sopravvivenza libera da eventi (EFS) che includeva OS, CSS, MFS, progressione o terapia sistemica. La OS stimata a 5 anni era del 96% per il gruppo sottoposto a nefrectomia e del 95% per il gruppo AS (HR 0,83; IC95% 0,13-5,32), con tassi di EFS a 5 anni rispettivamente del 93% e 96% (HR 1,88; IC95% 0,35-10,15).

Una revisione sistematica pubblicata da Klatte et al. nel 2021 ha identificato 18 studi concernenti la AS in 2066 pazienti con masse renali indolenti pubblicati dal 2000 al 2020. La dimensione massima iniziale del tumore era di 2,8 cm (IC95% 2,7-3) e il tasso di biopsia percutanea era del 28%. Il tasso di crescita annuale medio aggregato era di 2,8 mm (IC95% 2,1-3,4). Con un follow-up medio di 53 mesi, il 2,1% (IC95% 1-3,6) dei pazienti ha sviluppato una malattia metastatica, l'1% (IC95% 0,3-2,1) è deceduto a causa del carcinoma a cellule renali (RCC) e il 22,6% (IC95% 15,8-30,2) è deceduto per qualsiasi causa. Per i pazienti con tasso di crescita delle piccole masse renali (SRM) (9 studi, n=987), il tasso aggregato di metastasi era dell'1,8% (IC95% 0,5-3,7), il tasso di mortalità specifica per RCC (RCC-SM) era dello 0,6% (IC95% 0-2,1) e la mortalità per tutte le cause (ACM) era del 28,5% (IC95% 17,4-41,4). In 5 studi che riportano gli esiti di 239 pazienti

non-SRM, il tasso aggregato di metastasi era del 5,1% (IC95% 0-17,3), l'RCC-SM era del 2,1% (IC95% 0-8,9) e l'ACM era del 29,1% (IC95% 13,6-47,3) (3).

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 i 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; IC95% 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/ $1,73$ m² vs $-1,9$ ml/min/ $1,73$ m² della nefrectomia parziale e $-9,2$ ml/min/ $1,73$ m² 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: 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 beneficio/danno: 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia inerente al quesito 5

1. Nguyen KA, Nolte AC, Alimi O, et al. Determinants of active surveillance in patients with small renal masses. *Urology*. 2019; 123:167-73.
2. Cheung DC, Martin LJ, Komisarenko M, et al. A matched analysis of active surveillance versus nephrectomy for T1a small renal masses. *Eur Urol Oncol*. 2023; 6(5):535-9.
3. Klatte T, Berni A, Serni S, Campi R. Intermediate- and long-term oncological outcomes of active surveillance for localized renal masses: a systematic review and quantitative analysis. *BJU Int*. 2021; 128(2):131-43.
4. Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. *Eur Urol*. 2015; 68(3):408-15.
5. Alam R, Patel HD, Osumah T, et al. Comparative effectiveness of management options for patients with small renal masses: a prospective cohort study. *BJU Int*. 2019; 123(1):42-50.
6. Danzig MR, Ghandour RA, Chang P, et al. 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; 194(4):903-9.
7. Patel HD, Riffon MF, Joice GA, et al. A prospective, comparative study of quality of life among patients with small renal masses choosing active surveillance and primary intervention. *J Urol*. 2016; 196(5):1356-62.

4.2 Ablazioni percutanee imaging-guidate

Con lo sviluppo delle tecniche avanzate in diagnostica per immagini sempre più tumori a cellule renali vengono diagnosticati in uno stadio precoce (1).

Sebbene attualmente il trattamento chirurgico conservativo resti quello di scelta nella gestione dei tumori T1a, nelle ultime decadi le tecniche di termoablazione si sono mostrate un'ottima opzione terapeutica, soprattutto in pazienti non candidabili al trattamento chirurgico per comorbidità o in lesioni con basso grado di malignità (2). Diversi studi hanno mostrato che non ci sono significative differenze fra la termoablazione chirurgica e percutanea (3). Le indicazioni per il trattamento termoablativo sono: tumori piccoli (<4 cm, T1a), rischio aumentato di sviluppo di tumori a cellule renali (ad es. sindrome di von Hippel-Lindau), pazienti non candidabili alla chirurgia (comorbidità) e rene singolo (1).

Fra i principali vantaggi della termoablazione percutanea ci sono minori complicanze periprocedurali, tempi di intervento minori (non necessaria anestesia), un maggiore risparmio del parenchima renale con conseguente ridotta perdita di funzionalità, veloce recupero post-procedurale con ospedalizzazioni più brevi, costi inferiori (1-2, 4-6).

Le principali tecniche di termoablazione percutanea includono l'ablazione con radiofrequenza (RFA), la crioablazione (CRA) e l'ablazione con microonde (MWA) (1-2) e possono essere eseguite sia sotto guida ecografica che con tomografia computerizzata (2).

In una recente metanalisi, Uhlig et al. (7) hanno analizzato 47 studi dal 2005 al 2017, per un totale di 24.077 pazienti, che mettevano a confronto la nefrectomia parziale con la termoablazione analizzando sopravvivenza cancro-specifica, tasso di recidiva locale, complicanze post-procedurali (compresi eventi tromboembolici) (8) e funzionalità renale. Dall'analisi condotta è emerso che la nefrectomia parziale ha in generale una sopravvivenza media superiore e una minore incidenza di recidiva locale (il tasso maggiore di recidiva con termoablazione può essere spiegato dall'effetto dissipatore del calore) (2). Non è stata dimostrata invece una significativa differenza per quanto riguarda la mortalità cancro-specifica fra i due trattamenti. Le tecniche di termoablazione hanno mostrato minori complicanze periprocedurali e una migliore conservazione della funzionalità renale (7-8). La migliore preservazione della funzionalità renale nelle tecniche di termoablazione sembra essere legata anche al fatto che non sia necessario clampare nessun vaso durante il trattamento a differenza della chirurgia (2). Hu et al. (2) e Pierorazio et al. (9) hanno fornito risultati simili a quelli forniti da Uhlig et al. (7).

Visto il più alto tasso di recidiva locoregionale, seppur moderato, le attuali Linee guida (AUA e EAU) ritengono che il trattamento con termoablazione dovrebbe essere considerato solo nei pazienti non candidabili alla chirurgia (2, 7) e con lesioni <3 cm (5-6).

Lesioni >3 cm hanno un rischio aumentato di complicanze, in particolare di sanguinamento (1, 5). La scelta per un trattamento chirurgico piuttosto che termoablativo per via percutanea dovrebbe basarsi anche sulla posizione della lesione e la complessità di raggiungimento (5).

Prima di ogni procedura di termoablazione dovrebbe essere eseguita una biopsia della lesione (3, 6). La biopsia imaging-guidata è una procedura sicura ed efficace diagnostica in circa il 92% dei casi, con sensibilità e

specificità in caso di utilizzo di ago tranciante rispettivamente del 99,1% e 99,7% e con agoaspirato (FNA) del 93,2% e 89,8% (6).

Non esistono algoritmi definitivi di follow-up dopo ablazione. Mediamente i piccoli tumori renali (<3 cm) crescono di circa 6 mm all'anno. L'imaging post-ablazione dovrebbe includere una TC o RM con mdc entro 1-2 settimane dalla procedura, un precoce follow-up a circa 1-3 mesi, poi ogni 6 mesi per i primi 2 anni e successivamente un controllo annuale fino a 5 anni dalla procedura (1).

Bibliografia

1. Higgins LJ, Hong K. Renal ablation techniques: state of the art. Am J Roentgenol. 2015; 205(4):735-41.
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; 45(9):1527-35.
3. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma, 2021. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/archive/renal-cell-carcinoma>
4. Castle SM, Gorbatiy V, Avallone MA, Eldefrawy A, Caulton DE, Leveillee RJ. Cost comparison of nephron-sparing treatments for cT1a renal masses. Urol Oncol. 2013; 31(7):1327-32.
5. American Urological Association (AUA), 2017.
6. Ward RD, Tanaka H, Campbell SC, Remer EM. 2017 AUA renal mass and localized renal cancer guidelines: imaging implications. Radiographics. 2018; 38(7):2021-33.
7. Uhlig J, Strauss A, Rücker G, et al. Partial nephrectomy versus ablative techniques for small renal masses: a systematic review and network meta-analysis. Eur Radiol. 2019; 29(3):1293-307.
8. Xing M, Kokabi N, Zhang D, Ludwig JM, Kim HS. Comparative effectiveness of thermal ablation, surgical resection, and active surveillance for T1a renal cell carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) – Medicare-linked population study. Radiology. 2018; 288(1):81-90.
9. Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, et al. Management of renal masses and localized renal cancer: systematic review and meta-analysis. J Urol. 2016; 196(4):989-99.

Quesito 6. Nei pazienti con malattia localizzata non candidabile a chirurgia [P], il trattamento con terapie ablative o radioterapia stereotassica [I] è raccomandabile in alternativa alla chirurgia [C], in termini di controllo locale e outcome tempo-dipendenti [O]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 9 voci bibliografiche (vedi Appendice 1).

Terapie ablative

Una revisione sistematica con metanalisi pubblicata da Chan et al. (2022) (1) ha incluso 32 studi osservazionali e 1 RCT, per un totale di 74.946 pazienti. I pazienti sottoposti a terapia ablativa (AT) erano significativamente più anziani rispetto a quelli sottoposti a nefrectomia parziale (PN) (MD 5,70; IC95% 3,83-7,58). Nei pazienti in stadio T1a, quelli sottoposti a AT hanno evidenziato una sopravvivenza globale significativamente peggiore (HR 1,64; IC95% 1,39-1,95). Il rischio di recidiva locale nei pazienti con un follow-up superiore a 5 anni era incrementato di oltre il 50% (HR 1,54; IC95% 0,88-2,71). La sopravvivenza libera da metastasi era invece

sovrapponibile a quanto osservato per la PN. Da segnalare la riduzione del rischio di complicanze post-operatorie (RR 0,72; IC95% 0,55-0,94) e un minore calo del tasso di filtrazione glomerulare post-operatorio (MD -7,42; IC95% da -13,1 a -1,70) rispetto alla PN.

Il favorevole profilo di tollerabilità delle terapie ablativie 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) (2). L'incidenza delle complicanze perioperatorie è stata infatti leggermente minore (OR 0,84; IC95% 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/1,73 m²; IC95% da -15,85 a -0,26; $I^2=89\%$). Gli outcome oncologici appaiono viziati dall'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 ablativie, confermando sostanzialmente le evidenze sopra presentate. Tra questi da segnalare la metanalisi non comparativa di Choi et al. (2018) (3) e lo studio comparativo con *propensity score matching* di Yu et al. (2020) (4) per l'ablazione con microonde (MWA), la metanalisi di Yang et al. (2015) (5) per l'ablazione con radiofrequenza (RFA) e la metanalisi di Tang et al. (2014) (6) per la crioablazione (CRA). Riguardo a quest'ultima tecnica, la metanalisi di Pessoa et al. (2017) (7) suggeriva una minore durata del ricovero ospedaliero (-1,18 giorni; IC95% da -1,59 a -0,78) per l'approccio percutaneo rispetto a quello laparoscopico.

Infine, una recente revisione sistematica con network metanalisi pubblicata da Uhlig et al. nel 2019 (34 studi retrospettivi e 13 studi prospettici, di cui 1 randomizzato, per complessivi 24.077 pazienti con presenza di piccola massa renale) (8) consente di ottenere informazioni su confronti tra le metodiche ablativie 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; IC95% 0,24-0,79; MWA vs CRA: IRR 0,61; IC95% 0,28-1,32). I migliori tassi di mortalità cancro-specifica sembrano ascrivere alla MWA (MWA vs CRA: IRR 0,56; IC95% 0,01-32,27; MWA vs RFA: IRR 0,62; IC95% 0,01-34,84), così come per la percentuale di complicanze perioperatorie (MWA vs CRA: OR 0,39; IC95% 0,17-0,90; MWA vs RFA: OR 0,30; IC95% 0,12-0,71) e per entità del degrado della funzione renale (MWA vs CRA: MD -5,06

ml/min/1,73 m²; IC95% da -15,48 a 5,36; MWA vs RFA: MD -10,89 ml/min/1,73 m²; IC95% da -21,22 a -0,55).

Quesito 6a GRADE. Nei pazienti con malattia localizzata non candidabile a chirurgia [P], il trattamento con terapie ablative [I] è raccomandabile in alternativa alla chirurgia [C], in termini di controllo locale e outcome tempo-dipendenti? (vedi SoF e sinossi EtD nell'Appendice 1)

Raccomandazione clinica: Nei pazienti con malattia localizzata non candidabile a chirurgia, il trattamento con terapie ablative (ablazione con microonde o con radiofrequenza e crioablazione) non dovrebbe essere preso in considerazione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

In presenza di effetti desiderabili considerati marginali rispetto a effetti indesiderati di piccola entità, il rapporto tra benefici e danni è da considerarsi probabilmente favorevole al braccio di controllo.

Qualità globale delle prove:

La qualità delle prove è stata considerata **BASSA**, per serio rischio di selection, detection e performance bias.

COI: nessun conflitto dichiarato

4.3 Radioterapia stereotassica (SBRT)

Una recente revisione sistematica e linea guida (9) 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 un'eterogeneità trascurabile tra gli studi ($I^2=20\%$; 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% dei casi (IC95% 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 (IC95% da -12,5 a -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 ha 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.

Quesito 6b GRADE. Nei pazienti con malattia localizzata non candidabile a chirurgia [P], il trattamento con radioterapia stereotassica [I] è raccomandabile in alternativa alla chirurgia [C], in termini di controllo locale e outcome tempo-dipendenti [O]? (vedi SoF e sinossi EtD nell'Appendice 1)

Raccomandazione clinica: Nei pazienti con malattia localizzata non candidabile a chirurgia, il trattamento con radioterapia stereotassica può essere preso in considerazione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

In presenza di effetti sia desiderabili sia indesiderati considerati moderati, il rapporto tra benefici e danni è comunque da considerarsi probabilmente favorevole al braccio sperimentale.

Qualità globale delle prove:

La qualità delle prove è stata considerata **MOLTO BASSA**, per serio rischio di selection, detection e performance bias. Da segnalare anche un'importante imprecisione delle stime.

COI: nessun conflitto dichiarato

Bibliografia inerente al quesito 6

1. Chan VW, Abul A, Osman FH, et al. Ablative therapies versus partial nephrectomy for small renal masses: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2022; 97:106194.
2. Yoon YE, Lee HH, Kim KH, et al. Focal therapy versus robot-assisted partial nephrectomy in the management of clinical T1 renal masses: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(45):e13102.
3. 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):938-49.
4. Yu J, Zhang X, Liu H, et al. Percutaneous microwave ablation versus laparoscopic partial nephrectomy for cT1a renal cell carcinoma: a propensity-matched cohort study of 1955 patients. *Radiology.* 2020; 294(3):698-706.
5. Yang Y, Chen S, Chen F, et al. 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; 8(11):20670-4.
6. Tang K, Yao W, Li H, et al. 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; 24(6):403-10.
7. Pessoa RR, Autorino R, Laguna MP, et al. Laparoscopic versus percutaneous cryoablation of small renal mass: systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Clin Genitourin Cancer.* 2017; 15(5):513-19.e5.
8. Uhlig J, Strauss A, Rücker G, et al. Partial nephrectomy versus ablative techniques for small renal masses: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Radiol.* 2019; 29(3):1293-307.
9. Siva S, Louie AV, Kotecha R, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a systematic review and practice guideline from the International Society of Stereotactic Radiosurgery (ISRS). *Lancet Oncol.* 2024; 25(1):e18-e28.

4.4 Trattamento medico della malattia localizzata

Terapia adiuvante

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.

Una sintesi dell'efficacia degli studi di terapia adiuvante (citochine, vaccini, chemioterapia) precedenti all'impiego generalizzato degli inibitori tirosin-chinasici 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; IC95% 0,93-1,19), sia di sopravvivenza globale (RR 1,16; IC95% 0,95-1,41); in entrambe le analisi era segnalata una significativa eterogeneità della popolazione.

Una successiva revisione sistematica con metanalisi, condotta da Massari et al. nel 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; IC95% 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; IC95% 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; IC95% 0-0,69).

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 6 volte del rischio di evento avverso di grado 3-4 rispetto alla sola osservazione (OR 5,86; IC95% 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; IC95% 16,50-47,17), mucosite/stomatite (OR 18,35; IC95% 5,68-59,29), diarrea (OR 15,79; IC95% 8,53-29,19), ipertensione (OR 4,43; IC95% 3,50-5,62), fatigue (OR 4,12; IC95% 2,94-5,76).

In conclusione, 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.

Bibliografia

1. Massari F, Bria E, Maines F, et al. Adjuvant treatment for resected renal cell carcinoma: are all strategies equally negative? Potential implications for trial design with targeted agents. Clin Genitourin Cancer. 2013; 11(4):471-6.
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; 17(2):e339-e344.
3. Harshman LC, Xie W, Moreira RB, et al. 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; 124(5):925-33.
4. Sun M, Marconi L, Eisen T, et al. Adjuvant vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: a systematic review and pooled analysis. Eur Urol. 2018; 74(5):611-20.

Quesito 7. Nei pazienti affetti da carcinoma renale sottoposti a chirurgia radicale del primitivo con rischio intermedio-alto di recidiva e nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico radicalmente operati sia a livello locale sia della localizzazione secondaria (M1 NED) [P], il trattamento immunoterapico post-nefrectomia [I] è raccomandabile rispetto alla sola osservazione [C] in termini di sopravvivenza libera da progressione, sopravvivenza globale e tollerabilità [O]?

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

La recente revisione sistematica con metanalisi pubblicata da Riveros et al. (2023) (1) ha identificato 828 record e dopo le due fasi di screening sono stati inclusi 4 RCT per un totale di 3407 pazienti. Lo studio KEYNOTE-564 (NCT03142334) ha utilizzato pembrolizumab ed è stato il primo RCT pubblicato; PROSPER ha utilizzato nivolumab in terapia neoadiuvante/adiuvante; CheckMate 914 (NCT03138512) ha utilizzato una combinazione di ICI adiuvanti (nivolumab + ipilimumab) e non ha incluso pazienti con metastasectomia pregressa e nessuna evidenza di malattia (M1 NED); IMmotion 010 (NCT03024996) ha infine utilizzato atezolizumab in monoterapia rispetto al placebo. Combinando i risultati della sopravvivenza libera da malattia (DFS) è stata identificata una significativa eterogeneità tra gli studi ($I^2=64\%$, $s^2=0,03$) e gli ICI non erano associati a un beneficio significativo (HR 0,85; IC95% 0,69-1,04). Per quanto riguarda gli esiti di sicurezza, gli ICI sono stati associati a una maggiore probabilità di eventi avversi (AE) gravi (OR 2,51; IC95% 1,19-5,29; $I^2=93\%$), eventi avversi immuno-correlati (irAE) (OR 4,79; IC95% 2,01-11,44; $I^2=92\%$) e interruzione del trattamento a causa di eventi avversi (OR 10,63; IC95% 4,74-23,85; $I^2=77\%$).

Poiché solo nello studio KEYNOTE-564 è stato rilevato un beneficio di DFS, la raccomandazione *in fieri* riguarderà unicamente pembrolizumab. KEYNOTE-564 è uno studio di fase III, in doppio cieco, che ha randomizzato pazienti sottoposti a nefrectomia per carcinoma renale a ricevere pembrolizumab vs placebo per 1 anno. Nello studio sono stati arruolati anche pazienti M1 NED (circa il 6% del totale).

Nella prima analisi *ad interim* preplanificata, il trattamento con pembrolizumab ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di DFS a 24 mesi rispetto al placebo (77,3% vs 68,1%; HR 0,68; IC95% 0,53-0,87), anche nel sottogruppo dei pazienti sottoposti a resezione radicale delle metastasi. Il trattamento con pembrolizumab è stato completato da circa 2/3 dei pazienti ed abbastanza ben tollerato, con un'incidenza di tossicità G3-4 del 32% nel braccio sperimentale rispetto al 17% nel braccio con placebo (2).

Nella più recente analisi (3), il beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia è risultato coerente con le analisi precedenti (HR 0,72; IC95% 0,59-0,87). È stato inoltre osservato un miglioramento significativo

della sopravvivenza globale con pembrolizumab rispetto al placebo (HR 0,62; IC95% 0,44-0,87). La sopravvivenza globale stimata a 48 mesi era del 91,2% nel gruppo pembrolizumab, rispetto all'86% nel gruppo placebo; il beneficio è risultato coerente nei principali sottogruppi. Pembrolizumab è stato associato a una maggiore incidenza di eventi avversi gravi di qualsiasi causa (20,7% rispetto all'11,5% con placebo) e di eventi avversi di grado 3 o 4 correlati al pembrolizumab o al placebo (18,6% rispetto all'1,2%). Non sono stati attribuiti decessi alla terapia con pembrolizumab.

Quesito 7 GRADE. Nei pazienti affetti da carcinoma renale sottoposti a chirurgia radicale del primitivo e a rischio intermedio-alto di recidiva e nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico radicalmente operati sia a livello locale sia della localizzazione secondaria (M1 NED) [P], il trattamento immunoterapico post-nefrectomia [I] è raccomandabile rispetto alla sola osservazione [C] in termini di sopravvivenza libera da progressione, sopravvivenza globale e tollerabilità [O]? (vedi SoF e sinossi EtD nell'Appendice 1)

Raccomandazione clinica: Nei pazienti affetti da carcinoma renale sottoposti a chirurgia radicale del primitivo e a rischio intermedio-alto di recidiva e nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico radicalmente operati sia a livello locale sia della localizzazione secondaria (M1 NED), il trattamento immunoterapico post-nefrectomia con pembrolizumab dovrebbe essere preso in considerazione.

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

In presenza di effetti desiderabili considerati di grande entità ed effetti indesiderati considerati di piccola entità, il rapporto tra benefici e danni è da considerarsi favorevole al braccio sperimentale.

Qualità globale delle prove:

In assenza di serie distorsioni e imprecisione delle stime, la certezza delle prove è stata considerata **ALTA**.

COI: nessun conflitto dichiarato

Bibliografia inerente al quesito 7

1. Riveros C, Huang E, Ranganathan S, et al. Adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2023; 131(5):553-61.
2. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al.; KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 385(8):683-94.
3. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al.; KEYNOTE-564 Investigators. Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2024; 390(15):1359-71.

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 8. Nei pazienti affetti da neoplasia renale localmente avanzata M0 non suscettibile di chirurgia con risparmio del nefrone al momento della diagnosi [P], è raccomandabile una terapia sistemica pre-operatoria con inibitori dell'angiogenesi [I] in confronto alla sola chirurgia [C] in termini di miglioramento dell'operabilità [O]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito, incentrate tutte su metanalisi da revisione sistematica, ha condotto alla selezione di 2 voci bibliografiche (vedi Appendice 1).

Nella revisione sistematica di Zhu et al. (2024) (1) sono stati inclusi 9 articoli identificati che coinvolgevano 829 pazienti (336 nel gruppo neoadiuvante + chirurgia; 493 nel gruppo chirurgia). Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi nella perdita di sangue (SMD -0,11; IC95% da -0,63 a -0,41), nella durata del ricovero post-operatorio o nella durata totale del ricovero ospedaliero (SMD 0,23; IC95% da -0,55 a -1,01) o nelle complicanze (RR 1,16; IC95% 0,80-1,67). Tuttavia, la terapia neoadiuvante ha ridotto il tempo operatorio (SMD -0,67; IC95% da -1,25 a -0,09) e ha condotto una maggiore proporzione di pazienti alla nefrectomia parziale (RR 1,84; IC95% 1,47-2,31; $p < 0,00001$). Nei pazienti con trombo tumorale nella vena cava inferiore la perdita di sangue è stata inoltre significativamente inferiore nei pazienti del gruppo neoadiuvante (SMD -1,10; IC95% da -1,82 a -0,38).

La revisione sistematica con metanalisi di Gu et al. (2024) (2) è stata specificamente dedicata ai pazienti con trombosi cavale. Sono stati inclusi 29 studi a braccio singolo e 5 studi di coorte. Dei 204 pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante (NAT), il 16,2% aveva un trombo di livello I, il 35,3% di livello II, il 24% di livello III e il 18,6% di livello IV. Sebbene una buona quantità dei pazienti (66,1%) abbia ottenuto una riduzione della lunghezza del trombo, il tasso totale di riduzione del livello del trombo è stato solo del 29,4%. La NAT è stata associata a un tempo di operazione più breve e a una minore perdita di sangue. Il tasso di complicazioni e gli esiti oncologici sono stati simili tra i due gruppi. Complessivamente, il 32,1% (34 su 106) dei pazienti sottoposti a NAT ha sviluppato eventi avversi di grado ≥ 3 .

Limiti: 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 è inoltre viziata da imprecisione. Per quanto esposto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi molto bassa.

Bilancio beneficio/danno: Il trattamento neoadiuvante con VEGF-TKI nei pazienti con RCC ha ridotto il tempo di operazione, diminuito la perdita di sangue e non ha causato un aumento delle complicazioni perioperatorie. In linea generale ciò ha permesso di preservare il nefrone in una rilevante percentuale di pazienti, in assenza di segnalazione di rilevanti complicanze perioperatorie aggiuntive. La riduzione del livello del trombo cavale – dove presente – è stata osservata in meno di un terzo dei pazienti. Le reazioni avverse sono state quelle tipiche della categoria farmacologica, con alcune differenze specifiche, peraltro ben conosciute.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da neoplasia renale localmente avanzata non suscettibile di chirurgia con risparmio del nefrone al momento della diagnosi, la terapia sistemica neoadiuvante con inibitori dell'angiogenesi può essere presa in considerazione	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Recentemente, l'impiego di combinazioni immunoterapiche ha cambiato lo scenario di trattamento di prima linea della malattia avanzata. Ad oggi non esistono studi prospettici randomizzati che abbiano valutato l'impiego di tali combinazioni nel setting della malattia localmente avanzata non resecabile, sebbene siano di utilizzo comune in pratica clinica.

Bibliografia inerente al quesito 8

1. Zhu M, Liu Z, Zhou Y, et al. Effects of neoadjuvant VEGF-TKI treatment on surgery for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncol Lett.* 2024; 27(4):162.
2. Gu L, Peng C, Li H, et al. Neoadjuvant therapy in renal cell carcinoma with tumor thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024; 196:104316.

4.5 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 40% dei pazienti va incontro ad una ricaduta di malattia (2/3 dei pazienti entro il 1° 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 sierici di creatinina. In questi ultimi è utile una determinazione dei valori di creatinina già a 4-6 settimane dall'intervento chirurgico. Viene raccomandata un'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 un 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 TC addome ogni 2 anni per 5 anni complessivi).
- Pazienti a rischio intermedio: follow-up protratto a 10 anni con esame clinico ogni 6 mesi, TC torace ogni 6 mesi fino al 3° anno poi annuale, TC addome ad 1 anno e successivamente ogni 2 anni;
- Pazienti ad alto rischio: controlli più serrati con esame clinico e TC ogni 6 mesi fino al 3° anno.

Nella pratica clinica è consuetudine che venga effettuata nel forte sospetto clinico di ripresa di malattia anche una TC encefalo. 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.

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 2 anni successivi al trattamento primario. I dati retrospettivi in nostro possesso documentano recidive di malattia anche dopo il 5° 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.

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, la localizzazione e la 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).

Tabella 4.1: Follow-up dopo chirurgia radicale

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 <i>frail</i> sono utili una determinazione dei valori di creatinina già a 4-6 settimane dall'intervento chirurgico e una valutazione della <i>clearance</i> . Viene difatti evidenziato come un $eGFR < 60$ ml/min definisca come <i>unfit</i> il paziente con concomitanti comorbidità urologiche (7)	D	Positiva debole
Imaging	Nei <u>pazienti a basso rischio</u> : Rx torace ed ecografia addome annuali come alternative valide rispetto a TC torace annuale e TC addome ogni 2 anni fino al 5° anno. Nei pazienti a <u>rischio intermedio/alto</u> : TC torace + addome con mdc ogni 6 mesi fino al 3° anno. La TC del cranio è considerata opzionale (5-6)	D	Positiva debole
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono "sconsigliati": prelievo per emocromo ed esami biochimici; determinazione dei marcatori tumorali (CEA, 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

Le raccomandazioni sul follow-up dopo chirurgia radicale riportate nella tabella 4.1 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, Beldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am.* 2003; 30(4):843-52.
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; 75(12):1236-42.
3. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20(23):4559-66.
4. Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, et al. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer.* 2005; 104(7):1362-71.
5. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Beldegrun 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; 174(2):466-72; discussion 472; quiz 801.
6. Casalino DD, Remer EM, Bishoff JT, et al. ACR appropriateness criteria post-treatment follow up of renal cell carcinoma. *J Am Coll Radiol.* 2014; 11(5):443-9.
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; 51(6):1490-500; discussion 1501.
8. Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol.* 2004; 172(1):63-5.

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 gli organi contigui, o un tumore con interessamento cavale o linfonodale massivo. La chirurgia della malattia localmente avanzata richiede un'attenta valutazione strumentale pre-operatoria (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), sebbene per il momento lo standard sia 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 il controllo dei sintomi (ematuria).

Bibliografia

1. Nesbitt JC, Soltero ER, Dinney CP, et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63(6):1592-600.
2. Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term follow up. *J Urol.* 2007; 177(5):1703-8.
3. Lardas M, Stewart F, Scrimgeour D, et al. Systematic review of surgical management of nonmetastatic renal cell carcinoma with vena caval thrombus. *Eur Urol.* 2016; 70(2):265-80.
4. Abaza R. Initial series of robotic radical nephrectomy with vena caval tumor thrombectomy. *Eur Urol.* 2011; 59(4):652-6.
5. Abdollah F, Sun M, Thuret R, et al. Mortality and morbidity after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a population-based study. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(10):2988-96.

5.2 Trattamento chirurgico della malattia avanzata

Nephrectomia citoriduttiva

Nell'era del trattamento con citochine, 2 studi prospettici randomizzati, SWOG-trial 8949 (1) ed EORTC 30947 (2), hanno confrontato in termini di sopravvivenza globale i pazienti sottoposti a nefrectomia citoriduttiva (CN: 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 CN indipendentemente dai fattori prognostici considerati (performance status, sedi di malattia ed estensione di malattia). La mortalità perioperatoria associata alla CN è risultata pari all'1,5% e le complicanze perioperatorie 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). Tuttavia, i risultati di queste serie retrospettive possono essere stati influenzati da un bias di selezione dei pazienti, poiché i pazienti con malattia aggressiva erano stati meno considerati per la nefrectomia citoriduttiva (CN) rispetto a quelli con malattia più indolente. Per questo motivo è stato avviato uno studio prospettico randomizzato per fornire prove sull'uso continuato della CN nell'era degli inibitori della tirosin-chinasi del recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR-TKI). Lo studio CARMENA ha randomizzato pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico a cellule chiare (m-ccRCC) in due gruppi di trattamento: CN seguita da sunitinib rispetto a sunitinib in monoterapia, adottando un disegno di non-inferiorità e valutando la sopravvivenza globale (OS) come endpoint primario. Lo studio ha riportato, in modo sorprendente, la non-inferiorità del braccio trattato solo con sunitinib (5). Questi risultati hanno messo in discussione il ruolo della CN nel trattamento iniziale dell'm-ccRCC nell'era dei VEGFR-TKI e hanno spostato i paradigmi terapeutici lontano dall'approccio chirurgico.

Bibliografia

1. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 2001; 345(23):1655-9.
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; 358(9286):966-70.
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; 171(3):1071-6.
4. Bhindi B, Abel EJ, Albiges L, et al. 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; 75(1):111-28.
5. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 379(5):417-27.

Tuttavia, si ritiene che alcuni pazienti possano ancora trarre beneficio dall'uso continuato della CN. È infatti pensabile che i risultati dello studio CARMENA siano stati influenzati dal fatto che tutti i pazienti inclusi nello studio necessitavano di terapia sistemica immediata e che la CN possa ancora essere utile nei pazienti in cui la terapia sistemica può essere posticipata dopo l'intervento.

Quesito 9. Nei pazienti affetti da neoplasia renale a buona prognosi [P], la nefrectomia citoriduttiva [I] è raccomandabile prima del trattamento medico in alternativa al solo trattamento medico [C] in termini di sopravvivenza globale [O]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 1 voce bibliografica (vedi Appendice 1).

In un'analisi retrospettiva mono-istituzionale (Roussel et al., 2020) (1) condotta su 119 pazienti con nuova diagnosi di carcinoma renale a cellule chiare metastatico, sono stati identificati 3 sottogruppi: pazienti trattati esclusivamente con VEGFR-TKI senza nefrectomia citoriduttiva (TKI ONLY), pazienti sottoposti a nefrectomia citoriduttiva seguita entro 6 mesi da VEGFR-TKI (CN>TKI) e pazienti sottoposti a nefrectomia citoriduttiva seguita da un intervallo terapeutico prolungato di almeno 6 mesi (CN>AS).

La mediana di sopravvivenza globale è stata di 17, 13 e 56 mesi rispettivamente nei sottogruppi CN>TKI, TKI ONLY e CN>AS.

La malattia oligometastatica (HR 0,33; IC95% 0,21-0,54), il polmone come unico sito metastatico (HR 0,48; IC95% 0,31-0,76) e la presenza di ≤ 2 criteri sec. IMDC (HR 0,56; IC95% 0,32-0,98) sono risultati fattori predittivi di sopravvivenza libera da terapia sistemica dopo la diagnosi.

Limiti: Lo studio è viziato da selection e detection bias. La qualità globale dell'evidenza è quindi da considerarsi come bassa.

Bilancio beneficio/danno: I risultati dello studio CARMENA sono applicabili solo ai pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico a cellule chiare (m-ccRCC) che necessitano immediatamente di terapia sistemica, ma non ai pazienti per i quali è prevedibile un periodo di sorveglianza attiva (AS) dopo la nefrectomia citoriduttiva (CN). I pazienti in cui la terapia sistemica può probabilmente essere posticipata e che trarrebbero maggiore beneficio dalla CN presentano una malattia oligometastatica, con metastasi localizzate esclusivamente ai polmoni e ≤ 2 criteri valutabili dell'International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da neoplasia renale oligometastatica o non oligometastatica <i>good risk</i> , la nefrectomia citoriduttiva può essere presa in considerazione prima del trattamento medico in alternativa al solo trattamento medico	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia inerente al quesito 9

1. Roussel E, Verbiest A, Milenkovic U, et al. 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; 54(6):493-9.

Quesito 10. Nei pazienti affetti da neoplasia renale metastatica, rischio intermedio/alto [P], la nefrectomia differita [I] è raccomandabile dopo terapia sistemica in caso di non progressione alla stessa in alternativa alla nefrectomia immediata seguita da terapia sistemica [C] in termini di sopravvivenza globale [O] e complicanze chirurgiche?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 2 voci bibliografiche (vedi Appendice 1).

Lo studio multicentrico randomizzato di fase III SURTIME 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; IC95% 0,34- 0,95) rispetto alla sequenza CN-sunitinib, con stima delle mediane di 32,4 vs 15 mesi (1).

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 (2).

Limiti: Lo studio è viziato da imprecisione nella determinazione dell'effetto in termini di OS e da performance bias nella determinazione della tollerabilità. La qualità globale dell'evidenza è quindi da considerarsi come bassa.

Bilancio beneficio/danno: 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da neoplasia renale metastatica, rischio intermedio/alto, PS 0-1 sec. ECOG, candidati a terapia sistemica e suscettibili di trattamento chirurgico, la nefrectomia citoreduttiva può essere presa in considerazione dopo terapia sistemica in caso di non progressione alla stessa	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia inerente al quesito 10

1. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. 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; 5(2):164-70.
2. 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; 76(4):437-40.

5.3 Trattamento medico della malattia avanzata

Opzioni terapeutiche di prima linea

Sono attualmente disponibili in Italia 7 opzioni terapeutiche di prima linea: sunitinib, pazopanib, cabozantinib (con indicazione limitata ai pazienti con rischio intermedio-sfavorevole), pembrolizumab + axitinib, pembrolizumab + lenvatinib, nivolumab + cabozantinib, nivolumab + ipilimumab (con indicazione limitata ai pazienti con rischio intermedio-sfavorevole).

Alla luce della recente approvazione di ulteriori immuno-combinazioni per il trattamento sistemico di prima linea 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.

Descrizione generale delle evidenze

Le combinazioni di farmaci attualmente approvate e ammesse a rimborso da parte dell'AIFA per i pazienti affetti da carcinoma renale e candidati a ricevere un trattamento sistemico di prima linea sono (in ordine temporale di approvazione ed ammissione a rimborso): pembrolizumab + axitinib (studio KEYNOTE-426) (1-5) per tutte le categorie prognostiche IMDC, nivolumab + ipilimumab (studio CheckMate 214) (6-12) con indicazione limitata ai pazienti con rischio intermedio-sfavorevole secondo IMDC, nivolumab + cabozantinib (studio CheckMate 9ER) (13-16) per tutte le categorie prognostiche IMDC e pembrolizumab + lenvatinib (studio CLEAR) (17-20) per tutte le categorie prognostiche IMDC.

La combinazione **pembrolizumab + axitinib**, si vedano lo studio pubblicato da Rini et al. (1) e gli aggiornamenti degli anni successivi (2-5), è stata la prima associazione di un inibitore del checkpoint immunitario e di un inibitore dell'attività tirosin-chinasica del VEGFR ammessa al rimborso da AIFA per tutte le categorie prognostiche IMDC sulla base dei risultati dello studio registrativo di fase III KEYNOTE-426, 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).

Al follow-up più recente (mediana di 67,2 mesi), pembrolizumab + axitinib ha evidenziato nei confronti di sunitinib un vantaggio in termini di OS (47,2 vs 40,8 mesi; HR 0,84) e di PFS (15,7 vs 11,1 mesi; HR 0,69) (4). Nel braccio sperimentale, ORR, DCR e durata mediana della risposta (DOR) sono state del 60,6%, 83,3% e 23,6 mesi rispetto al 39,6%, 75,3% e 15,3 mesi del braccio di controllo (4). Il tasso di refrattarietà primaria è stato del 17% con pembrolizumab + axitinib rispetto all'11,6% con il solo TKI (1). Riguardo alla tollerabilità, se l'incidenza di eventi avversi gravi è tendenzialmente sovrapponibile ($RR^{TEAE} G3-5$ 1,07; IC95% 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; IC95% 1,85-3,54) e ovviamente anche degli eventi avversi immuno-correlati (RR^{AEOSI} 6,27; IC95% 1,14-12,51); è stato infine osservato un più precoce deterioramento della qualità di vita ($HR^{TTD FCSI-DRS}$ 1,44; IC95% 1,14-1,82) (4-5).

La combinazione **nivolumab + ipilimumab** è stata ammessa al rimborso da AIFA sulla base dei risultati dello studio CheckMate 214, pubblicato da Motzer et al. (6) ed aggiornato negli anni successivi (7-11).

Nello studio di fase III CheckMate 214 un totale di 1096 pazienti è stato assegnato a ricevere nivolumab + ipilimumab (550 pazienti) o sunitinib (546 pazienti); 425 e 422 rispettivamente avevano un rischio intermedio

o sfavorevole (6). A un follow-up mediano di 99,1 mesi (11) si è osservato nella popolazione ITT (N=550 vs 546) un beneficio rispetto a sunitinib in termini di risposta obiettiva (39,5% vs 33%), sopravvivenza libera da progressione (mediana 12,4 vs 12,3 mesi; HR 0,88; IC95% 0,75-1,03) e sopravvivenza globale (mediana 52,7 vs 37,8 mesi; HR 0,72; IC95% 0,62-0,83).

Eventi avversi correlati al trattamento si sono verificati in 509 dei 547 pazienti (93%) nel gruppo nivolumab + ipilimumab e in 521 dei 535 pazienti (97%) nel gruppo sunitinib; eventi di grado 3 o 4 si sono verificati rispettivamente in 250 pazienti (46%) e 335 pazienti (63%) (7). Gli eventi avversi correlati al trattamento che hanno portato all'interruzione si sono verificati nel 22% e nel 12% dei pazienti nei rispettivi gruppi (7).

Ad un follow-up mediano di 25,2 mesi, gli esiti riferiti dai pazienti (*patient-reported outcomes*, PRO) sono risultati più favorevoli con nivolumab + ipilimumab rispetto a sunitinib riguardo alla variazione dal basale dei punteggi totali dei questionari FKSI-19 e FACT-G, e in termini di riduzione del rischio di deterioramento clinicamente rilevante dei punteggi totali FKSI-19, FACT-G, EQ-5D-3L VAS (12).

La combinazione **nivolumab + cabozantinib** è stata ammessa al rimborso da AIFA sulla base dei risultati dello studio CheckMate 9ER, pubblicato da Choueiri et al. (13) ed aggiornato negli anni successivi (14-15).

Complessivamente, 651 pazienti sono stati assegnati a ricevere nivolumab + cabozantinib (323 pazienti) o sunitinib (328 pazienti). Una risposta obiettiva si è verificata nel 55,7% dei pazienti che hanno ricevuto nivolumab + cabozantinib e nel 27,1% di quelli che hanno ricevuto sunitinib ($p < 0,001$) (13).

Con un follow-up mediano di 44 mesi, la sopravvivenza globale mediana è stata di 49,5 mesi nel gruppo nivolumab + cabozantinib e di 35,5 mesi nel gruppo sunitinib (HR 0,70; IC95% 0,55-0,90) e la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 16,6 mesi contro 8,4 mesi (HR 0,59; IC95% 0,49-0,71) (15).

Eventi avversi gravi di grado 3-4 correlati al trattamento si sono verificati in 70 (22%) dei 320 pazienti del gruppo nivolumab + cabozantinib e in 31 (10%) dei 320 pazienti del gruppo sunitinib (OR 1,48; IC95% 1,08-2,04). Complessivamente, il 19,7% dei pazienti del gruppo di combinazione ha interrotto almeno uno dei farmaci dello studio a causa di eventi avversi e il 5,6% li ha interrotti entrambi (13). Ad un follow-up mediano di 23,5 mesi la variazione dal basale dei punteggi PRO ha indicato che nivolumab + cabozantinib è stato associato a esiti più favorevoli rispetto a sunitinib in termini di variazione dal basale dei punteggi dei questionari FKSI-19 *total score*, FKSI-19 *sintomi correlati alla malattia*, EQ-5D-3L VAS e EQ-5D-3L UK

utility index. Nivolumab + cabozantinib è stato infine associato a un minor rischio rispetto a sunitinib di deterioramento clinicamente significativo per il punteggio totale FKSI-19 (16).

La combinazione **pembrolizumab + lenvatinib** è stata ammessa al rimborso da AIFA sulla base dei risultati dello studio CLEAR, pubblicato da Motzer et al. (17) ed aggiornato negli anni successivi (18-19).

Un totale di 1069 pazienti è stato assegnato in modo casuale a ricevere lenvatinib + pembrolizumab (355 pazienti), lenvatinib + everolimus (357) o sunitinib (357) (17). Ad un follow-up mediano di 27,8 mesi nel gruppo lenvatinib + pembrolizumab e di 19,4 mesi nel gruppo sunitinib, la PFS è stata di 23,3 mesi (IC95% 20,8-27,7) nel gruppo lenvatinib + pembrolizumab e di 9,2 mesi (IC95% 6-11) nel gruppo sunitinib (HR 0,42; IC95% 0,34-0,52) (18). La sopravvivenza globale mediana è stata di 33,7 mesi (IQR 27,4-36,9) nel gruppo lenvatinib + pembrolizumab e di 33,4 mesi (IQR 26,7-36,8) nel gruppo sunitinib (HR 0,72; IC95% 0,55-0,93) (19).

Gli eventi avversi di grado 3 o superiore sono stati riscontrati nell'82,4% dei pazienti che hanno ricevuto lenvatinib + pembrolizumab e nel 71,8% di quelli che hanno ricevuto sunitinib (OR 1,77; IC95% 1,29-2,43).

Gli eventi avversi di grado 3 o superiore che si sono verificati nel 10% o più dei pazienti in uno qualsiasi dei gruppi di trattamento includevano diarrea, ipertensione, un aumento del livello di lipasi e ipertrigliceridemia.

Nel gruppo lenvatinib + pembrolizumab, eventi avversi di qualsiasi grado hanno portato all'interruzione del trattamento con lenvatinib, pembrolizumab o entrambi i farmaci nel 37,2% dei pazienti. Nel gruppo sunitinib, eventi avversi di qualsiasi grado hanno portato all'interruzione del trattamento con sunitinib nel 14,4% dei pazienti. Il tempo mediano fino all'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è stato di 8,97 mesi nel gruppo lenvatinib + pembrolizumab e 4,57 mesi nel gruppo sunitinib (18).

Ad un follow-up mediano per le analisi HRQOL di 12,9 mesi, i pazienti trattati con lenvatinib + pembrolizumab hanno avuto punteggi simili o migliori rispetto ai pazienti trattati con sunitinib, in particolare per quanto riguarda il tempo al deterioramento clinicamente rilevante dei punteggi dei questionari EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-3L VAS (20).

Bibliografia

1. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380(12):1116-27.
2. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. 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; 21(12):1563-73.
3. Plimack ER, Powles T, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: 43-month follow-up of the phase 3 KEYNOTE-426 study. *Eur Urol*. 2023; 84(5):449-54.
4. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year analysis of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol*. 2023; 41(17 suppl).
5. Bedke J, Rini BI, Plimack ER, et al. Health-related quality of life analysis from KEYNOTE-426: pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2022; 82(4):427-39.
6. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus 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. *Lancet Oncol*. 2019; 20(10):1370-85. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020; 21(6):e304. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020; 21(11):e518.
8. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *J ImmunoTher Cancer*. 2020; 8:e000891.
9. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020; 5:e001079.
10. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2022; 128(11):2085-97.
11. Tannir NM, Albigès L, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. *Ann Oncol*. 2024; 35(11):1026-38.
12. Cella D, Grünwald V, Escudier B, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(2):297-310. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019; 20(6):e293.
13. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021; 384(9):829-41.
14. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(7):888-98.
15. Burotto M, Powles T, Escudier B, et al. Nivolumab plus cabozantinib vs sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC): 3-year follow-up from the phase 3 CheckMate 9ER trial. *J Clin Oncol*. 2023; 41(6 suppl):603.
16. Cella D, Motzer RJ, Suarez C, et al. Patient-reported outcomes with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma treated in CheckMate 9ER: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23:292-303.
17. Motzer RJ, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021; 384(14):1289-300.
18. Choueiri TK, Eto M, Motzer RJ, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomized, open-label study. *Lancet Oncol*. 2023; 24(3):228-38.
19. Motzer RJ, Porta C, Eto M, et al. Final prespecified overall survival (OS) analysis of CLEAR: 4-year follow-up of lenvatinib plus pembrolizumab (L+P) vs sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*. 2023; 41(16 suppl):4502.
20. Motzer R, Porta C, Alekseev B, et al. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022; 23(6):768-80.

Trattamento di prima linea dei pazienti a rischio favorevole sec. IMDC

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, nivolumab + cabozantinib, pembrolizumab + lenvatinib, avelumab + axitinib, nivolumab + ipilimumab), che hanno dimostrato una superiorità rispetto a sunitinib limitatamente ai pazienti a rischio intermedio-alto sec. IMDC.

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 (2) e di un ulteriore studio di *patient preference* (3). 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.

Bibliografia

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; 27(22):3584-90.
2. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013; 369(8):722-31.
3. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol.* 2014; 32(14):1412-8.

Quesito 11. Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico tipo istologico a cellule chiare, rischio favorevole sec. IMDC [P], il trattamento di prima linea con immunoterapia + TKI (IO-TKI) [I] è raccomandabile rispetto al solo TKI [C] in termini di OS, PFS e tollerabilità [O]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 1 voce bibliografica (vedi Appendice 1).

Una recente revisione sistematica con metanalisi specificamente dedicata ai pazienti con carcinoma renale metastatico, tipo istologico a cellule chiare, rischio favorevole secondo IMDC (Bolek et al. 2024) (1), ha considerato 963 pazienti arruolati negli studi KEYNOTE-426 (pembrolizumab + axitinib), JAVELIN Renal

101 (avelumab + axitinib [non rimborsato in Italia]), CheckMate 9ER (nivolumab + cabozantinib) e CLEAR (pembrolizumab + lenvatinib). Rispetto al sunitinib, la combinazione di immunoterapia (IO) e inibitore della tirosin-chinasi (TKI) ha prodotto un più elevato tasso di risposta obiettiva (OR 0,40; IC95% 0,28-0,57) e una riduzione del rischio di progressione della malattia (HR 0,67; IC95% 0,55-0,82), senza però evidenziare un miglioramento significativo nella sopravvivenza globale (HR 0,99; IC95% 0,79-1,24).

In assenza di informazioni metanalitiche sulla tollerabilità della combinazione IO-TKI si rimanda ai dati derivati dai singoli studi considerati, tuttavia riferiti all'intera popolazione arruolata (*vedi paragrafo 5.3, Opzioni terapeutiche di prima linea, Descrizione generale delle evidenze*).

Limiti: Gli studi considerati erano privi di mascheramento, con conseguente alto rischio di performance e detection bias per i parametri di qualità di vita e tollerabilità. Riguardo alla tollerabilità, da segnalare l'indirectness in mancanza di informazioni specifiche sulla popolazione oggetto del quesito. La qualità globale dell'evidenza è quindi da considerarsi come bassa.

Bilancio beneficio/danno: Le combinazioni IO-TKI hanno dimostrato una maggiore attività, un miglior controllo della progressione a fronte di un più precoce deterioramento della qualità di vita e una minore tollerabilità rispetto a sunitinib (e indirettamente anche rispetto a pazopanib). Nonostante la superiorità delle combinazioni IO-TKI rispetto a sunitinib in termini di ORR e PFS, la mancanza di beneficio clinico in termini di OS nella popolazione a rischio favorevole influenza il giudizio sul rapporto tra benefici e danni che risulta incerto. Come conseguenza, permane la possibilità di prendere in considerazione la monoterapia con TKI in casi selezionati.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico tipo istologico a cellule chiare, rischio favorevole sec. IMDC, il trattamento di prima linea con IO-TKI può essere preso in considerazione	Condizionata a favore
COI: C. Porta è co-autore di alcuni lavori utilizzati come riferimenti bibliografici e, pertanto, si è astenuto dalla procedura di formulazione della raccomandazione		

Bibliografia inerente al quesito 11

1. Bolek H, Yekedüz E, Ürün Y. Combination therapies in patients with favorable risk metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2024; 122:102667.

Trattamento di prima linea dei pazienti a rischio intermedio-alto sec. IMDC

Quesito 12. Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico tipo istologico a cellule chiare, rischio intermedio-alto sec. IMDC [P], è tuttora raccomandabile una monoterapia di prima linea con cabozantinib [I] rispetto alle combinazioni IO+IO e IO+TKI [C] con riferimento a PFS, OS, tollerabilità e qualità di vita [O]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 4 voci bibliografiche (vedi Appendice 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 condotto nei pazienti affetti da carcinoma renale avanzato a rischio prognostico intermedio/sfavorevole (1). In tale studio, cabozantinib ha infatti determinato rispetto a sunitinib una riduzione relativa del 52% (HR^{PFS} 0,48; IC95% 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 di progressione in meno (IC95% 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; IC95% 60-214) (3). L'analisi della sopravvivenza globale ha evidenziato per cabozantinib una riduzione relativa del 20% del rischio di decesso (HR^{OS} 0,80; IC95% 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 un'evidente imprecisione (IC95% 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; IC95% 0,75-1,24), con riduzione assoluta di 3 eventi ogni 100 pazienti trattati (IC95% da 16 eventi “in meno” a 15 eventi “in più”). La percentuale di pazienti trattati con cabozantinib che ha dovuto interrompere il trattamento a causa di un evento avverso farmaco-correlato è stata ancora marginalmente inferiore rispetto al sunitinib (RR 0,92; IC95% 0,50-1,71), con riduzione assoluta di 2 eventi ogni 100 pazienti trattati (IC95% da 11 eventi “in meno” a 16 eventi “in più”) (1).

Una network metanalisi permette di effettuare un confronto indiretto tra cabozantinib e le combinazioni pembrolizumab + axitinib e nivolumab + ipilimumab; il *ranking* per la PFS è sovrapponibile (*mean of rank*

2,47 per cabozantinib e 2,64 per pembrolizumab + axitinib) e più basso per nivolumab + ipilimumab (*mean of rank* 4,05); vi è invece un considerevole vantaggio di entrambe le combinazioni (*mean of rank* 1,53 per pembrolizumab + axitinib e 2,70 per nivolumab + ipilimumab vs 5,93 di cabozantinib) nel *ranking* relativo alla OS; cabozantinib è invece in vantaggio rispetto alle combinazioni (*mean of rank* 7,57 vs 13,97 per nivolumab + ipilimumab e 15,29 per pembrolizumab + axitinib) nel *ranking* relativo all'evenienza di interruzione definitiva del trattamento susseguente a reazione avversa (4).

Limiti: Considerando la sopravvivenza globale e gli eventi avversi causa di interruzione definitiva del trattamento come outcome *critici* per la proposta terapeutica in pazienti a rischio intermedio-alto, sono da segnalare rispettivamente l'imprecisione della stima, il performance bias dovuto all'assenza del mascheramento e la limitazione intrinseca di un confronto indiretto. Da sottolineare inoltre che le differenze tra gli studi considerati relativamente al disegno statistico, alla popolazione arruolata, ai trattamenti ricevuti, alla valutazione degli esiti, nonché al follow-up mediano raggiunto, non sono trascurabili. La qualità globale dell'evidenza è quindi da considerarsi come bassa.

Bilancio beneficio/danno: Nel confronto indiretto con due delle immuno-combinazioni approvate, 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico tipo istologico a cellule chiare, rischio intermedio-alto sec. IMDC, un trattamento di prima linea con cabozantinib può essere preso in considerazione	Condizionata a favore
COI: C. Porta è co-autore di alcuni lavori utilizzati come riferimenti bibliografici e, pertanto, si è astenuto dalla procedura di formulazione della raccomandazione		

Bibliografia inerente al quesito 12

1. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35(6):591-7. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2017; 35(32):3736. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2018; 36(5):521.
2. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. 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. *Eu J Cancer.* 2018; 94:115-25.

3. Chen RC, Choueiri TK, Feuille M, et al. Quality-adjusted survival with first-line cabozantinib or sunitinib for advanced renal cell carcinoma in the CABOSUN randomized clinical trial (Alliance). *Cancer*. 2020; 126(24):5311-8.
4. 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; 46(1):35-49.

Quesito 13. Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico tipo istologico a cellule chiare, rischio intermedio-alto sec. IMDC [P], il trattamento di prima linea con una combinazione IO-IO o IO-TKI [I] è raccomandabile come approccio terapeutico di prima scelta rispetto al solo TKI [C], con riferimento a PFS, OS, tollerabilità e qualità di vita [O]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 6 voci bibliografiche (vedi Appendice 1).

Negli 847 pazienti a rischio intermedio/sfavorevole arruolati nello studio CheckMate 214, la combinazione nivolumab + ipilimumab ha evidenziato una maggiore attività rispetto a sunitinib, in termini sia di risposte globali, con ORR 42,4% (IC95% 37,6-47,2) vs 27,5% (IC95% 23,3-32) per sunitinib, sia di risposte complete (11,8% vs 2,6%). A un follow-up mediano di 96 mesi vi è stata a favore della combinazione una riduzione del 27% del rischio di progressione (HR^{PFS} 0,73; IC95% 0,61-0,87) e del 31% del rischio di decesso (HR^{OS} 0,69; IC95% 0,59-0,81) (1).

Riguardo agli outcome di danno (dati relativi all'intera popolazione arruolata), la combinazione nivolumab + ipilimumab è stata associata a una minore incidenza di eventi avversi grado 3-4 rispetto a sunitinib (48% vs 64%), mentre a carico della combinazione vi è stata una maggiore incidenza di eventi avversi grado 3-4 endocrinologici (7% vs <1%) ed epatici (9% vs 4%) (1).

Riguardo ai *patient reported outcomes*, sono state osservate riduzioni (variabili dal 25% al 43%) del rischio di deterioramento significativo del punteggio dei questionari FKSI-19 ($HR^{TTD-FKSI19}$ 0,54; IC95% 0,46-0,63), FACT-G total score ($HR^{TTD-FACT-G}$ 0,63; IC95% 0,52-0,75), EQ-5D-3L VAS ($HR^{TTD-EQ-5D-3L-VAS}$ 0,75; IC95% 0,63-0,89) e EQ-5D-3L Utility Score ($HR^{TTD-EQ-5D-3L-US}$ 0,67; IC95% 0,57-0,80) (2).

Nel sottogruppo di 592 pazienti a rischio intermedio-sfavorevole (484 pazienti a rischio intermedio, 108 a rischio sfavorevole) dello studio KEYNOTE-426, ad un follow-up mediano di 67,2 mesi, la combinazione pembrolizumab + axitinib ha evidenziato una maggiore attività rispetto a sunitinib (ORR 56,8% vs 34,9%), con mediane di PFS di 13,8 vs 8,3 mesi e riduzione del 32% del rischio di progressione (HR^{PFS} 0,68; IC95%

0,56-0,82); le mediane di OS erano 42,2 vs 29,3 mesi, con riduzione del 27% del rischio di decesso (HR^{OS} 0,73; IC95% 0,58-0,91) (3).

Nel sottogruppo di 505 pazienti a rischio intermedio-sfavorevole (376 pazienti a rischio intermedio, 129 a rischio sfavorevole) dello studio CheckMate 9ER, a un follow-up mediano di 55,6 mesi, la combinazione nivolumab + cabozantinib ha evidenziato rispetto a sunitinib una maggiore attività (ORR 52,6% vs 23%; CR 12,9% vs 23,5%), con mediane di PFS di 15,4 vs 7,1 mesi e una riduzione del 44% del rischio di progressione (HR^{PFS} 0,56; IC95% 0,45-0,68); le mediane di OS erano 43,9 vs 29,3 mesi, con riduzione del 27% del rischio di decesso (HR^{OS} 0,73; IC95% 0,58-0,91) (4).

A un follow-up mediano di circa 48 mesi, nel sottogruppo di 472 pazienti a rischio intermedio-sfavorevole dello studio CLEAR la combinazione pembrolizumab + lenvatinib ha evidenziato rispetto a sunitinib mediane di PFS di 22,1 vs 5,9 mesi, con una riduzione del 57% del rischio di progressione (HR^{PFS} 0,43; IC95% 0,34-0,55); le mediane di OS erano 47,9 vs 34,3 mesi, con riduzione del 26% del rischio di decesso (HR^{OS} 0,74; IC95% 0,57-0,96) (5). La stima di ORR era 72,4% vs 28,8%, con 14% vs 3,9% di CR (5).

Per quanto riguarda gli outcome di danno ed i *patient-reported outcomes* (dati relativi all'intera popolazione arruolata) degli studi KEYNOTE-426, CheckMate 9ER e CLEAR, si rimanda al paragrafo 5.3: *Opzioni terapeutiche di prima linea, Descrizione generale delle evidenze*.

Una recente network metanalisi di Yanagisawa et al. (2024) (6) permette di effettuare un confronto tra gli esiti, tra cui la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da progressione (PFS), il tasso di risposta obiettiva (ORR) e il tasso di risposta completa (CR). Nei pazienti a rischio intermedio/alto l'analisi del ranking degli schemi considerati ha mostrato che nivolumab + cabozantinib (83%) aveva la maggiore probabilità di migliorare l'OS, seguito da nivolumab + ipilimumab (76%) e pembrolizumab + lenvatinib (53%). La combinazione pembrolizumab + lenvatinib aveva invece la maggiore probabilità di migliorare la PFS (99%), seguita da nivolumab + cabozantinib (74%) e nivolumab + ipilimumab (31%).

Limiti: Gli studi considerati erano stratificati per classe di rischio, ma privi di mascheramento, con conseguente alto rischio di performance e detection bias per i parametri di qualità di vita e tollerabilità. In alcuni casi si sono riscontrate un'imprecisione delle stime e un'indirectness in mancanza di informazioni specifiche alla popolazione oggetto del quesito. Da sottolineare inoltre che le differenze tra gli studi considerati relativamente al disegno statistico, alla popolazione arruolata, ai trattamenti ricevuti, alla valutazione degli esiti,

nonché al follow-up mediano raggiunto, non sono trascurabili. La qualità globale dell'evidenza è quindi da considerarsi come bassa.

Bilancio beneficio/danno: Le combinazioni IO+IO e IO+TKI hanno dimostrato nei pazienti a rischio intermedio-alto una maggiore attività, un miglior controllo della progressione e una maggiore sopravvivenza globale rispetto alla monoterapia con TKI. Il giudizio sul rapporto tra benefici e danni risulta quindi nettamente favorevole alle immuno-combinazioni.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico tipo istologico a cellule chiare, a rischio intermedio-alto sec. IMDC, un trattamento di prima linea con una combinazione (IO-IO o IO-TKI) dovrebbe essere preso in considerazione in prima intenzione	Forte a favore
COI: C. Porta è co-autore di alcuni lavori utilizzati come riferimenti bibliografici e, pertanto, si è astenuto dalla procedura di formulazione della raccomandazione		

Il panel ha espresso una raccomandazione Forte a favore nonostante la qualità delle evidenze Bassa dato che le combinazioni IO-IO e IO-TKI hanno dimostrato una maggiore efficacia rispetto alla monoterapia con TKI nei pazienti con carcinoma renale metastatico a rischio intermedio-alto sec. IMDC in termini di OS, PFS, ORR, patient-reported outcomes e con un profilo di tollerabilità più complesso ma accettabile e gestibile.

Bibliografia inerente al quesito 13

1. Tannir NM, Albigès L, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. *Ann Oncol.* 2024; 35(11):1026-38.
2. Cella D, Grünwald V, Escudier B, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(2):297-310. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2019; 20(6):e293.
3. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year analysis of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol.* 2023; 41(17_suppl).
4. Bourlon MT, Escudier B, Buratto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) vs sunitinib (S) for previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC): results from 55-month follow-up of the CheckMate 9ER trial. *J Clin Oncol.* 2024; 42(4_suppl):362.
5. Choueiri TK, Eto M, Motzer RJ, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomized, open-label study. *Lancet Oncol.* 2023; 24(3):228-38.
6. Yanagisawa T, Mori K, Matsukawa A, et al. Updated systematic review and network meta-analysis of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma with extended follow-up data. *Cancer Immunol Immunother.* 2024; 73(2):38.

Opzioni terapeutiche successive alla prima linea

Negli ultimi anni la quota di pazienti con carcinoma renale metastatico che riceve un trattamento medico oltre la prima linea di terapia è in aumento (il 40-65% circa sec. Stukalin et al. [*Kidney Cancer* 2018] e Iacovelli et al. [*Cancer Treat Rev* 2022]). 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 nivolumab, cabozantinib, sunitinib, axitinib, everolimus, sorafenib.

Quesito 14. Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico (tipo istologico a cellule chiare), pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr [P], nivolumab è raccomandabile come trattamento di seconda o terza linea [I] rispetto alle altre opzioni disponibili [C], con riferimento a PFS, OS, tollerabilità e qualità di vita [O]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 8 voci bibliografiche (vedi Appendice 1).

Lo studio di fase III CheckMate 025 ha arruolato 821 pazienti con carcinoma renale metastatico, precedentemente trattati con una 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 erano presenti un beneficio clinico e una buona tollerabilità del farmaco. Con un follow-up mediano di 72 mesi nivolumab è risultato associato ad una sopravvivenza globale di 25,8 mesi ed everolimus di 19,7 mesi (HR 0,73; IC95% 0,62-0,85) (2). 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 in questo setting di malattia (2).

Nivolumab ha anche determinato un miglioramento del tasso di risposte obiettive (23% nivolumab vs 4% everolimus; OR 5,98; IC95% 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). La PFS mediana è stata pari a 4,6 mesi (IC95% 3,7-5,4) nel gruppo trattato con nivolumab e 4,4 mesi (IC95% 3,7-5,5) nel gruppo trattato con everolimus (HR 0,84; IC95% 0,72-0,99) (1-2).

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 in termini di OS l'entità del beneficio ottenuto con nivolumab vs everolimus fosse ragguardevole nel sottogruppo di pazienti *poor risk* secondo la classificazione MSKCC (HR 0,48; IC95% 0,32-0,70) (3).

Per quanto riguarda la tossicità, nivolumab è risultato ben tollerato, con una migliore QoL (valutata su questionario FKSI-DRS) e minor tossicità di grado 3 e 4 rispetto ad everolimus (4). 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; IC95% 1,7-5) della sopravvivenza in assenza di progressione o tossicità (Q-TWIST) (5).

Un'ulteriore pubblicazione, sempre relativa allo studio CheckMate 025, 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 abbia ottenuto un successivo beneficio in termini di riduzione ($\geq 30\%$) del carico tumorale, indipendentemente dalla risposta precedentemente ottenuta, e con un profilo di tossicità accettabile (6).

Tra le varie revisioni sistematiche con network metanalisi pubblicate nel corso degli anni si è scelto di considerare quella – seppure meno recente – più corrispondente all'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; IC95% 1,35-2,21) e a un marginale aumento del rischio di decesso (HR 1,11; IC95% 0,84-1,46).

Nei confronti di axitinib, nivolumab è invece associato a un minor rischio in termini sia di PFS (HR 0,81; IC95% 0,51-1,29), sia di OS (HR 0,56; IC95% 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*¹ relativo all'evenienza di interruzione definitiva del 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: 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 imprecisione) 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 beneficio/danno: 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 a 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico (variante istologica a cellule chiare), pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr, il trattamento con nivolumab (nell'ambito della seconda o terza linea) dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta	Forte a favore
COI: G. Procopio è co-autore delle ref. 1-2 e si è astenuto dalla procedura di formulazione della raccomandazione		

¹ Ordine gerarchico di uno specifico intervento (relativo a tutti gli interventi considerati) per l'outcome in esame.

Il panel ha espresso una raccomandazione Forte a favore nonostante la qualità delle evidenze Bassa dato che nivolumab ha dimostrato un significativo vantaggio in termini di OS, migliore profilo di tollerabilità e qualità della vita rispetto ad everolimus in pazienti con carcinoma renale metastatico pretrattati con anti-VEGF/VEGFr.

Bibliografia inerente al quesito 14

1. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19):1803-13.
2. Motzer RJ, Escudier B, George S, et al. 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; 126(18):4156-67.
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; 72(6):962-71.
4. Cella D, Grünwald V, Nathan P, et al. 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; 17(7):994-1003. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2016; 17 (7):e270.
5. Shah R, Botteman M, Solem CT, et al. 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; 17(5):356-65.e1.
6. Escudier B, Motzer RJ, Sharma P, et al. Treatment beyond progression in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab in CheckMate 025. *Eur Urol*. 2017; 72(3):368-76.
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; 12(9):e0184423.
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; 46(1):35-49.

Quesito 15. Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico (tipo istologico a cellule chiare), pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr [P], cabozantinib è raccomandabile come trattamento di seconda o terza linea [I] rispetto alle altre opzioni disponibili [C], con riferimento a PFS, OS, tollerabilità e qualità di vita [O]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 6 voci bibliografiche (vedi Appendice 1).

Nello studio di fase III METEOR, 650 pazienti con carcinoma renale metastatico che avevano ricevuto un precedente trattamento con almeno un inibitore di VEGF/VEGFr e in progressione radiologica durante il trattamento o entro 6 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; IC95% 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 a 3,9 mesi per quelli trattati con everolimus (HR 0,51; IC95% 0,41-0,62). Cabozantinib ha anche determinato un miglioramento dei tassi risposta: l'ORR è stata del 17% (IC95% 13-22) con cabozantinib e del 3% (IC95% 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) 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 a causa di 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; IC95% 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 metanalisi pubblicata da Amzal et al. nel 2017 (5), tra le varie opzioni la più corrispondente all'attuale situazione regolatoria italiana. Nei confronti di nivolumab, cabozantinib è stato associato a un'importante riduzione del rischio di progressione (HR 0,58; IC95% 0,45-0,74) e a una marginale riduzione del rischio di decesso (HR 0,90; IC95% 0,69-1,19). Nei confronti di axitinib, cabozantinib è ugualmente associato a un minor rischio in termini sia di PFS (HR 0,47; IC95% 0,29-0,76), sia di OS (HR 0,51; IC95% 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*² relativo all'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.

² Ordine gerarchico di uno specifico intervento (relativo a tutti gli interventi considerati) per l'outcome in esame.

Limiti: 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 imprecisione) 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 beneficio/danno: 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico (variante istologica a cellule chiare), pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr, il trattamento con cabozantinib (nell'ambito della seconda o terza linea) dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima intenzione	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Il panel ha espresso una raccomandazione Forte a favore nonostante la qualità delle evidenze Bassa dato che cabozantinib ha dimostrato un miglioramento dell'OS, della PFS e della qualità della vita rispetto ad everolimus, nei pazienti con carcinoma renale metastatico pretrattati con anti VEGF/VEGFr.

Bibliografia inerente al quesito 15

1. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al.; METEOR Investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19):1814-23.
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; 118(9):1176-8.
3. 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; 119(6):663-9.
4. Cella D, Escudier B, Tannir NM, et al. Quality of life outcomes for cabozantinib versus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma: METEOR phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(8):757-64.
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; 12(9):e0184423.
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; 46(1):35-49.

Ad oggi nell'ambito del trattamento di seconda o terza linea in pazienti pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr, non esistono trial 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 questi pazienti. Nonostante ciò, alcuni dati riportati nei rispettivi trial, come la velocità di risposta al trattamento (mediana di 3,5 mesi per nivolumab e 1,9 mesi per cabozantinib), la probabilità di ottenere una progressione di malattia come miglior risposta al trattamento (35% con nivolumab e 14% con cabozantinib) e alcuni fattori clinici legati al paziente (come comorbidità, 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; 9(10):627-36.

Altre opzioni terapeutiche

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 prima 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).

Nei 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 0,99; IC95% 0,78-1,27); axitinib ha invece evidenziato un miglior controllo della progressione di malattia (mediana 6,5 mesi vs 4,4 mesi [HR 0,72; IC95% 0,57-0,90]) (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%) ed eritrodissiestesia 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 differenze minime importanti) (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 è offerta dalla revisione sistematica con network metanalisi pubblicata da Amzal et al. nel 2017 (5), tra le varie opzioni la più corrispondente all'attuale situazione regolatoria italiana. Nei confronti di nivolumab, axitinib è stato associato a un importante incremento del rischio sia di progressione (HR 1,24; IC95% 0,78-1,96) sia di decesso (HR 1,78; IC95% 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; IC95% 1,32-3,43), sia di OS (HR 1,96; IC95% 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. Nel *ranking*³ relativo all'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.

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.

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

³ Ordine gerarchico di uno specifico intervento (relativo a tutti gli interventi considerati) per l'outcome in esame.

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-β). A sostegno dell'uso di sorafenib in seconda 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 (7-9). 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 prima linea con sunitinib; i pazienti venivano randomizzati 1:1 a ricevere temsirolimus o sorafenib (9). 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 (IC95% 2,9-4,7) e 3,9 (IC95% 2,8-4,2) mesi, 16,5 (IC95% 17,7-19,2) e 16,6 (IC95% 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% (7).

Sono stati inoltre recentemente pubblicati i risultati di un altro studio randomizzato di fase III (nell'ambito della terapia di terza/quarta 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). 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; IC95% 5,3-7,3) rispetto a sorafenib (3,9 mesi; IC95% 3,7-5,5; HR 0,73; IC95% 0,56-0,94; p=0,016); la PFS a 2 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 (10).

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 (inclusenti 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 (IC95% 3,5-3,9) per i pazienti trattati con dovitinib e 3,6 mesi (IC95% 3,5-3,7) in quelli trattati con sorafenib (HR 0,86; IC95% 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 (11).

Complessivamente, gli studi AXIS, INTORSECT, TIVO-3 e GOLD hanno dimostrato in modo consistente come in seconda e terza/quarta 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 (12-13), 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 (IC95% 4-5,5) con everolimus e 1,9 mesi (IC95% 1,8-1,9) con placebo (HR 0,33; IC95% 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; IC95% 0,65-1,15; $p=0,162$), ma 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 (14-15) che lo studio METEOR (16-18) 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) + everolimus (5 mg/die), ha confermato la superiorità in termini di PFS, RR e OS della combinazione rispetto al solo everolimus (si veda il capitolo successivo per ulteriori dettagli relativi a questo studio) (19-20). Everolimus ha quindi “performato” in modo molto simile nei 3 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 4 studi retrospettivi (937 pazienti), condotta con lo scopo di confrontare l'impatto sull'OS di everolimus (545 pazienti) vs temsirolimus (392 pazienti) in seconda 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; IC95% 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 (21).

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; 378(9807):1931-9. Erratum in: *Lancet*. 2012; 380(9856):1818.
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; 14(6):552-62. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2013; 14(7):e254.
3. Cella D, Escudier B, Rini B, et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *Br J Cancer*. 2013; 108(8):1571-8.
4. Bracarda S, Bamias A, Casper J, et al. Is axitinib still a valid option for mRCC in the second-line setting? Prognostic factor analyses from the AXIS trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2019; 17(3):e689-e703.
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; 12(9):e0184423.

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; 46(1):35-49.
7. 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; 378(9807):1931-9. Erratum in: *Lancet.* 2012; 380(9856):1818.
8. 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; 14(6):552-62.
9. 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; 32(8):760-7.
10. 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; 21(1):95-104.
11. 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; 15(3):286-96.
12. 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; 372(9637):449-56.
13. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010; 116(18):4256-65.
14. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19):1803-13.
15. 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; 72(6):962-71.
16. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. METEOR Investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19):1814-23.
17. 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; 17(7):917-27.
18. 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; 118(9):1176-8.
19. 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; 16(15):1473-82. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2016; 17(7):e270. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018; 19(10):e509.
20. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol.* 2016; 17(1):e4-5.
21. 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; 13(2):137-41.

Opzioni terapeutiche successive alla prima linea dopo combinazioni contenenti immunoterapia

In considerazione dei recenti cambiamenti nell'ambito del trattamento di prima linea, lo scenario terapeutico delle linee successive di trattamento è divenuto più complesso ed incerto, sia in termini di evidenze scientifiche disponibili, sia 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 prima linea contenente immunoterapia e inibitore del VEGFr sono cabozantinib, sunitinib e sorafenib, indipendentemente dai dati disponibili di efficacia; invece, nei pazienti trattati con doppia combinazione di immunoterapia (ipilimumab + nivolumab) i farmaci utilizzabili in questo setting sono solo sunitinib e sorafenib. 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 trial prospettici randomizzati e da dati retrospettivi.

Ad oggi sono stati pubblicati almeno 4 studi prospettici di fase II, non controllati, volti a testare prospetticamente l'attività di un inibitore di VEGFr in pazienti pretrattati con immunoterapia contenente un inibitore del checkpoint immunitario; i farmaci utilizzati in questi 3 studi sono axitinib, sunitinib e cabozantinib.

Il primo studio ha valutato l'attività di **axitinib** (con dose di partenza pari a 5 mg 2 volte al giorno e successivamente con dose personalizzata in base ad un algoritmo dipendente dalla tossicità) ed ha arruolato 40 pazienti in prima/quarta linea (di cui solo 11 avevano ricevuto axitinib in prima linea). L'obiettivo primario era la PFS, tra gli obiettivi secondari rientravano l'ORR e la tossicità. La PFS mediana era pari a 8,8 mesi (IC95% 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).

Il secondo studio (INMUNOSUN-SOGUG), multicentrico, ha valutato prospetticamente l'attività di **sunitinib** come seconda linea pura in 21 pazienti progrediti a trattamento di prima linea con una combinazione contenente immunoterapia (2). Tutti i pazienti arruolati ricevevano sunitinib alla dose di 50 mg/die per os con schedula classica (4 settimane di terapia seguite da 2 settimane di pausa, fino a progressione di malattia). L'obiettivo primario era l'ORR. Dei 21 pazienti, 4 (19%; IC95% 2,3-35,8) hanno ottenuto una risposta parziale al trattamento (nessuna risposta completa); la durata mediana delle risposte era di 7,1 mesi (range interquartile 4,2-12). La PFS mediana era pari a 5,6 mesi (IC95% 3,1-8) e l'OS mediana era pari a 23,5 mesi (IC95% 6,3-40,7); i pazienti che avevano ottenuto una miglior risposta al trattamento di prima linea presentavano una PFS ed un'OS più lunghe con sunitinib. Gli eventi avversi più frequenti erano, come atteso: diarrea, disgeusia, eritrodismetria palmo-plantare, ipertensione arteriosa (2).

Il terzo studio (BREAKPOINT), multicentrico, ha arruolato pazienti progrediti dopo immunoterapia adiuvante o dopo trattamento di prima linea contenente immunoterapia con agenti anti-PD-1 o anti-PD-L1 e prevedeva **cabozantinib** 60 mg/die per os come trattamento sperimentale (3). L'endpoint primario era la PFS, tra gli obiettivi secondari rientravano l'OS, l'ORR e la tossicità. Sono stati inclusi nell'analisi 31 pazienti e dopo un follow-up mediano di 11,9 mesi la PFS mediana era pari a 8,3 mesi (IC90% 3,9-17,4); l'OS mediana era pari

a 13,8 mesi (IC95% 7,7-29), mentre l'ORR era pari al 37,9%. Si sono verificati nel 47% dei pazienti eventi avversi di grado 3-4, i più frequenti dei quali erano: incremento dei livelli sierici di creatin-fosfochinasi (CPK), neutropenia, iponatriemia, diarrea, sindrome mano-piede, mucosite orale ed ipertensione arteriosa (3).

Il quarto studio, anch'esso multicentrico, ha valutato l'associazione di **belzutifan** (120 mg/die) e **cabozantinib** (60 mg/die) somministrata in seconda/terza linea in 52 pazienti pretrattati con immunoterapia (4). L'endpoint primario era l'ORR. Dei 52 pazienti, 16 (30,8%; IC95% 18,7-45,1) hanno ottenuto una risposta, di cui una completa (2%). Il tempo mediano per ottenere la risposta era pari a 3,2 mesi (range interquartile 1,9-7,3), la durata mediana della risposta era pari a 18,6 mesi (IC95% 8,3-22,8) e la PFS mediana era pari a 13,8 mesi (IC95% 9,2-19,4). L'evento avverso più comune di grado 3-4 era l'ipertensione arteriosa (27%) (4). Nonostante tale combinazione non sia attualmente prescrivibile, i risultati in termini di PFS sono molto incoraggianti ed uno studio randomizzato di fase III è attualmente in corso (5).

Due studi randomizzati di fase III, condotti nell'ambito delle linee terapeutiche successive alla prima linea con combinazioni contenenti immunoterapia, hanno utilizzato **cabozantinib** come braccio di controllo (6-7). Entrambi questi studi sono risultati negativi ma hanno permesso indirettamente di stimare l'efficacia di cabozantinib in questo setting di malattia (6-7), mostrando risultati consistenti tra i 2 studi.

Il primo studio (CANTATA) ha arruolato 444 pazienti progrediti a una o due precedenti linee terapeutiche, includenti almeno un antiangiogenico o la combinazione di ipilimumab associato a nivolumab: il 62% dei pazienti aveva ricevuto un inibitore del checkpoint immunitario e il 29% dei pazienti una terapia di prima linea con ipilimumab e nivolumab. I pazienti venivano randomizzati 1:1 a ricevere cabozantinib (60 mg/die) associato a telaglenastat (inibitore orale della glutaminasi, 800 mg 2 volte al giorno) oppure a placebo, fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile: l'endpoint primario era la PFS. Con un follow-up mediano di 11,7 mesi, nel braccio di controllo (cabozantinib e placebo) la PFS mediana osservata era pari a 9,3 mesi e l'OS mediana pari a 24,8 mesi; l'ORR era pari al 28% (1% di risposte complete) e la durata mediana delle risposte era di 11,2 mesi. Nell'analisi di sottogruppo prespecificata condotta nei pazienti pretrattati con ipilimumab + nivolumab ma senza antiangiogenico (n=46) l'ORR era del 41% (6).

Il secondo studio (CONTACT-03) ha coinvolto 552 pazienti progrediti dopo/durante terapia con inibitori del checkpoint immunitario ricevuti in prima/seconda linea oppure durante o entro 6 mesi dall'ultima dose di terapia adiuvante (sempre con inibitori del checkpoint immunitario); i pazienti venivano randomizzati 1:1 a

ricevere atezolizumab (1200 mg e.v. ogni 3 settimane) + cabozantinib (60 mg/die) oppure cabozantinib da solo. I due endpoint primari erano la PFS e l'OS. Nel braccio di controllo (solo cabozantinib) la PFS mediana era pari a 10,8 mesi (IC95% 10-12,5) e l'OS mediana era pari a 25,7 mesi (IC95% 21,5-non valutabile); è stato osservato un ORR del 41% (IC95% 35-47) con 1% di risposte complete e la durata mediana delle risposte è stata pari a 14,8 mesi (IC95% 11,3-20) (7).

In entrambi gli studi sopra descritti gli eventi avversi osservati nei pazienti trattati con cabozantinib in monoterapia erano in linea con le attese (6-7).

Due sono le analisi di sottogruppo di trial prospettici randomizzati che hanno fornito dati riguardo all'efficacia di un inibitore del VEGFr in pazienti pretrattati con immunoterapia.

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 [IC95% 3,8-NR] vs 4,1 mesi [IC95% 1,9-6,6]; HR 0,22 [IC95% 0,07-0,65]) che di OS mediana (NR [IC95% 12,4-NR] vs 16,3 mesi [IC95% 6,4-NR]; HR 0,22 [IC95% 0,07-0,65]) e di ORR (22% vs 0%) (8).

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; IC95% 4,8-11,1) rispetto a sorafenib (5,1 mesi; IC95% 3,2-7,5; HR 0,55; IC95% 0,32-0,94; p=0,028) (9).

I dati sopra esposti, pur non essendo stati ottenuti tutti in popolazioni omogenee dopo una combinazione di immunoterapia di prima linea 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 (specialmente cabozantinib) in quest'ambito e forniscono informazioni potenzialmente utili nella pianificazione di studi futuri.

Infine, 4 studi con un disegno di terapia adattativa hanno cercato di chiarire il ruolo di ipilimumab come terapia di “salvataggio”, somministrato in caso di mancata risposta o di progressione della malattia in pazienti trattati con nivolumab in monoterapia in prima linea: l'ORR osservato in questi studi era modesto (7-15%) e la PFS mediana era piuttosto breve (3,7-6,3 mesi) (10-13).

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 immunoterapico (14-29). La tabella 5.1 mostra come dal trattamento con inibitori orali del VEGF/VEGFr sia possibile ottenere un ORR del 12-45% in seconda linea e del 13-53% 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 (14-29). Cabozantinib sembra essere il farmaco più attivo in questo setting di malattia (ORR 42-53%). Sono stati inoltre recentemente pubblicati 2 studi retrospettivi che hanno valutato l'attività della terapia con inibitori del checkpoint immunitario come *rechallenge* dopo precedente immunoterapia (30-31) (tabella 5.1).

Tabella 5.1: Studi retrospettivi che hanno valutato l'attività di farmaci in pazienti pretrattati con immunoterapia da sola o in combinazione con altri agenti

Studio	Setting	Farmaci somministrati dopo immunoterapia	N. pazienti	ORR	mPFS	OS
Albiges et al. Eur J Cancer. 2015 (14)	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 Temozolomide	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 et al. Ann Oncol. 2016 (15)	Pazienti trattati in protocolli di ricerca in prima/terza 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

DeRosa et al. Ann Oncol. 2017 (16)	Pazienti pretrattati con ICI in monoterapia in seconda linea (soprattutto nivolumab)	Axitinib Cabozantinib Altri TKI (non specificati)	56: - 25 axitinib - 18 cabozantinib - 13 altri TKI	33%: - 37% con axitinib - 42% con cabozantinib	TTF* 7,9 mesi	mOS 12,3 mesi
Barata et al. Br J Cancer. 2018 (17)	Pazienti trattati in prima 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 et al. Eur Urol Oncol. 2019 (18)	Pazienti pretrattati con ICI in monoterapia o in combinazione, in qualsiasi linea terapeutica	Axitinib Cabozantinib Sunitinib Pazopanib Sorafenib Bevacizumab Everolimus Temozolomide	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 et al. Clin Genitourin Cancer. 2019 (19)	Pazienti pretrattati con ICI in monoterapia o in combinazione, in qualsiasi linea terapeutica	Pazopanib	258: - 182 in seconda linea - 76 in ≥terza linea	Non riportato	13,5 mesi: - 16 mesi in seconda linea - 13,5 mesi in ≥terza linea	OS a 1 anno 89%: - 91% in seconda linea - 85% in ≥terza linea
Auvray et al. Eur J Cancer. 2019 (20)	Pazienti trattati in prima <u>linea</u> con nivolumab + ipilimumab in protocollo di ricerca	Axitinib Cabozantinib Sunitinib Pazopanib	33	36%	8 mesi	OS a 1 anno 54%
Dudani et al. Eur Urol. 2019 (21)	Pazienti trattati in prima <u>linea</u> 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
Shah et al. Eur J Cancer. 2019 (22)	Pazienti trattati in protocolli di ricerca in prima <u>linea</u> con: - Nivolumab + ipilimumab - Nivolumab + bevacizumab	Axitinib Cabozantinib Sunitinib Pazopanib	70	41%	13,2 mesi	OS a 1 anno 80%

	- Atezolizumab + bevacizumab - Atezolizumab					
Ged et al. BMC Urol. 2020 (23)	Pazienti trattati in <u>prima</u> o <u>seconda linea</u> con: - ICI + TKI - ICI + bevacizumab	Axitinib Cabozantinib Sunitinib Pazopanib Sorafenib Lenvatinib + everolimus Everolimus Farmaci sperimentali	59	25%	12 mesi	mOS 24,5 mesi
McGregor et al. Eur J Cancer. 2020 (24)	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 et al. Target Oncol. 2020 (25)	Pazienti trattati in <u>≥seconda - ≥terza linea</u> con nivolumab	Cabozantinib	84: - 39 in seconda linea - 45 in ≥terza linea	52%***	11,5 mesi: - non raggiunta in seconda linea (PFS a 6 mesi 78%) - 11,1 in ≥terza linea (PFS a 6 mesi 64%)	mOS 17.3 mesi: - non raggiunta in seconda linea (OS a 1 anno mesi 85%) - 14,7 in ≥terza linea (OS a 1 anno 57%)
Stukalin et al. J Clin Oncol. 2020 (26)	Pazienti trattati in <u>prima linea</u> con ICI + ICI o ICI + TKI	Vari TKI (non specificati)	142: - 75 dopo ICI + ICI - 67 dopo ICI + TKI	- 37% dopo ICI + ICI - 12% dopo ICI + TKI	TTF*: - 5,4 mesi dopo ICI + ICI - 4,6 mesi dopo ICI + TKI	mOS: - 17,2 mesi dopo ICI + ICI - 11,8 mesi dopo ICI + TKI
Marteau et al. J Clin Oncol. 2020 (27)	Pazienti trattati con ICI in linee terapeutiche non specificate.	Axitinib Cabozantinib Lenvatinib Pazopanib Sorafenib Sunitinib	247: - 187 cabozantinib - 60 altri TKI	- 53% con cabozantinib - 38% con altri TKI	TTD*: - Cabozantinib 6,2 mesi - altri TKI 3,1 mesi	OS a 1 anno: - Cabozantinib 62% - altri TKI 60%

Wells et al. Clin Genitourin Cancer. 2021 (28)	Pazienti trattati in <u>prima linea</u> con ICI + ICI o ICI + TKI	Sunitinib	102: - 62 dopo ICI + ICI - 27 dopo ICI + TKI	23%: - 28% dopo ICI + ICI - 21% dopo ICI + TKI	TTD* 5.4 mesi: - 5,6 mesi dopo ICI + ICI - 4,7 mesi dopo ICI + TKI	mOS 15.6 mesi: - 16,1 mesi dopo ICI + ICI - 11,8 mesi dopo ICI + TKI
Wiele et al. Oncologist. 2021 (29)	Pazienti trattati con ICI + TKI, ICI + ICI, ICI, TKI, in prima/decima linea	Lenvatinib Lenvatinib + everolimus	55: - 42 lenvatinib + everolimus - 13 lenvatinib	22%	6,2 mesi	mOS 12,1 mesi
Gul et al. J Clin Oncol. 2020 (30)	Pazienti pretrattati con ICI in monoterapia, in monoterapia o in combinazione in qualsiasi linea terapeutica	Nivolumab + ipilimumab	45	20%	4 mesi	Non riportato
Ravi et al. Jama Oncol. 2020 (31)	Pazienti pretrattati con ICI in monoterapia o in combinazione, in qualsiasi linea terapeutica (purché 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

* = non valutata la PFS in questi studi.

** = dato disponibile solo per i 55 pazienti che hanno ricevuto un TKI in seconda linea.

*** = risposta valutata su 75 pazienti.

TKI: inibitore tirosin-chinasico di VEGFr o inibitore di VEGF; mTORi: inibitore del pathway 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

- 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; 20(10):1386-94.
- Grande E, Alonso-Gordoa T, Reig O, et al. Results from the IMMUNOSUN-SOGUG trial: a prospective phase II study of sunitinib as a second-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma after immune checkpoint-based combination therapy. *ESMO Open.* 2022; 7(2):100463.

3. Procopio G, Claps M, Pircher C, et al. A multicenter phase 2 single arm study of cabozantinib in patients with advanced or unresectable renal cell carcinoma pre-treated with one immune-checkpoint inhibitor: the BREAKPOINT trial (Meet-Uro trial 03). *Tumori*. 2023; 109(1):129-37.
4. Choueiri TK, McDermott DF, Merchan J, et al. Belzutifan plus cabozantinib for patients with advanced clear cell renal cell carcinoma previously treated with immunotherapy: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023; 24(5):553-62.
5. Motzer RJ, Schmidinger M, Eto M, et al. LITESPARK-011: belzutifan plus lenvatinib vs cabozantinib in advanced renal cell carcinoma after anti-PD-1/PD-L1 therapy. *Future Oncol*. 2023; 19(2):113-21.
6. Tannir NM, Agarwal N, Porta C, et al. Efficacy and safety of telaglenastat plus cabozantinib vs placebo plus cabozantinib in patients with advanced renal cell carcinoma: the CANTATA Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022; 8(10):1411-8.
7. Pal SK, Albiges L, Tomczak P, et al. Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor treatment (CONTACT-03): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; 402(10397):185-95.
8. 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; 119(6):663-9.
9. 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; 21(1):95-104.
10. McKay RR, McGregor BA, Xie W, et al. Optimized management of nivolumab and ipilimumab in advanced renal cell carcinoma: a response-based phase II study (OMNIVORE). *J Clin Oncol*. 2020; 38(36):4240-8.
11. Atkins MB, Jegede O, Haas NB, et al. Phase II study of nivolumab and salvage nivolumab + ipilimumab in treatment-naïve patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (HCRN GU16-260). 5006-5006. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15).
12. Grimm M-O, Esteban E, Barth'el'emy P, et al. Efficacy of nivolumab/ipilimumab in patients with initial or late progression with nivolumab: updated analysis of a tailored approach in advanced renal cell carcinoma (TITAN-RCC). *J Clin Oncol*. 2021; 39(15_suppl):4576.
13. Choueiri TK, Kluger HM, George S, et al. FRACTION-RCC: innovative, high-throughput assessment of nivolumab + ipilimumab for treatment-refractory advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl):5007.
14. 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; 51(17):2580-6.
15. 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; 27(7):1304-11.
16. Derosa BEL, Rouche JA, Colomba E, et al. Efficacy of cabozantinib [C] after PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): the Gustave Roussy experience. ESMO 2017; Abstr. 876P. *Ann Oncol*. 28:v295-v329.
17. 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; 119(2):160-3.
18. 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; S2588-9311(19)30160-9.
19. 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; 18(1):e37-e45.
20. 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; 108:33-40.
21. 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; 76(6):861-7.
22. 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; 114:67-75.
23. 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; 20(1):84.
24. 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; 135:203-10.
25. Iacovelli R, Ciccicarese 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; 15(4):495-501.
26. Stukalin I, Dudani S, Wells C, et al. Second-line VEGF TKI after IO combination therapy: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). *J Clin Oncol*. 2020; 38(6_suppl):684.
27. Marteau F, Harrow B, McCarthy C, et al. Cabozantinib versus other TKIs after CPI treatment in the real-world management of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*. 2021; 39(6_suppl):293.
28. Wells JC, Dudani S, Gan CL, et al. Clinical effectiveness of second-line sunitinib following immuno-oncology therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a real-world Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2021; 19(4):354-61.

29. Wiele AJ, Bathala T, Hahn AW, et al. Lenvatinib with or without everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma after immune checkpoint inhibitors and vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies. *Oncologist*. 2021; 26(6):476-82.
30. Gul A, Stewart TF, Mantia CM, et al. Salvage ipilimumab and nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma after prior immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol*. 2020; 38(27):3088-94.
31. 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; 6(10):1606-10.

Quesito 16. Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico (tipo istologico a cellule chiare), pretrattati con una combinazione immuno-basata (IO-IO o IO-TKI) [P] è raccomandabile un successivo trattamento con VEGFr-TKI [I] in termini di OR, PFS e OS [O]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 3 voci bibliografiche, unitamente a un aggiornamento attualmente presente solo in forma di abstract (vedi Appendice 1).

Una revisione sistematica delle evidenze (Albiges et al., 2024) (1) ha riportato le evidenze di 48 studi, includendo 2759 pazienti trattati in trial clinici e 2209 pazienti in studi real world. Il trattamento di più comune impiego è stato cabozantinib, somministrato al 46% dei pazienti nei trial clinici e al 62% dei pazienti negli studi real world. Nei trial clinici, la mediana della PFS per i trattamenti anti-VEGF successivi alla terapia comprendente inibitori di checkpoint immunitario (CPI) variava da 2,9 a 16,3 mesi; la mediana di OS variava da 11 a 30 mesi. Le stime mediane di OS e PFS nel mondo reale per l'uso clinico routinario della terapia anti-VEGF dopo CPI sono risultate comparabili a quelle riportate nei trial clinici. Una tale eterogeneità dei risultati ha quindi impedito l'effettuazione di metanalisi. Nel complesso è emersa una coerenza nell'attività del trattamento anti-VEGF dopo la precedente terapia CPI, indipendentemente dal regime CPI ricevuto in prima linea. Non sono inoltre stati identificati nuovi segnali di sicurezza per la terapia anti-VEGF successiva né evidenze di un aumento degli eventi avversi immuno-correlati associati alla terapia CPI precedente.

Lo studio CaboPoint (Albiges et al., 2022) (2) è stato progettato per affrontare la mancanza di dati prospettici su cabozantinib dopo i regimi CPI di prima linea. L'obiettivo di questo studio era valutare l'efficacia e la sicurezza di cabozantinib negli adulti con RCC non resecabile, localmente avanzato o metastatico con una componente a cellule chiare, la cui malattia era progredita dopo una terapia CPI di prima linea. I pazienti hanno ricevuto cabozantinib (dose iniziale di 60 mg/die) in due coorti indipendenti; nella coorte A sono stati arruolati pazienti con progressione dopo terapia con doppio CPI (nivolumab + ipilimumab), mentre nella coorte B sono stati arruolati pazienti con progressione dopo terapia CPI + terapia mirata anti-VEGF. Lo studio ha arruolato 127 pazienti (coorte A: n=85; coorte B: n=42), il 64% dei pazienti aveva subito una nefrectomia precedente, il

40% presentava ≥ 3 siti metastatici, il 61% aveva una malattia metastatica alla diagnosi e l'87% aveva una malattia a rischio intermedio o elevato secondo criteri IMDC.

L'analisi finale dello studio (Albiges et al., 2024) (3), con un follow-up mediano di 19,3 mesi, ha evidenziato una percentuale di risposte obiettive, valutate da una revisione centrale indipendente, del 41% (IC95% 30-52) nella coorte A e del 28% (IC95% 15-44) nella coorte B. Il tempo mediano alla risposta, valutato dalla revisione centrale indipendente nei pazienti che hanno risposto al trattamento, è stato di 2,8 mesi in entrambe le coorti A e B. La mediana di sopravvivenza libera da progressione è stata di 10,9 mesi (IC95% 5,5-19,4) nella coorte A e di 8,3 mesi (IC95% 5,4-16,4) nella coorte B. La sopravvivenza globale mediana è stata di 24,3 mesi (IC95% 18,5-31,8) nella coorte A e di 24,1 mesi (IC95% 17,1-n.c.) nella coorte B.

Dal punto di vista della sicurezza, eventi avversi gravi correlati al trattamento si sono verificati nel 29% e nel 17% dei pazienti nelle coorti A e B, rispettivamente; i più comuni eventi avversi di grado 3-4 sono stati ipertensione (38% e 21%, rispettivamente) e diarrea (12% e 10%, rispettivamente). Gli eventi avversi correlati al trattamento hanno portato all'interruzione della terapia nel 79% e nel 76% e alla riduzione della dose nel 31% e nel 26% dei pazienti nelle coorti A e B, rispettivamente.

Lo studio BREAKPOINT – Meet-Uro trial 03 (Procopio et al., 2023) (4) ha ugualmente considerato l'efficacia e la sicurezza di cabozantinib in una coorte prospettica di 30 pazienti, arruolati in 6 centri italiani, con precedente trattamento comprendente un CPI (IO + IO in 19 casi e IO + TKI in 11 casi). A un follow-up mediano di 11,9 mesi il 47% dei pazienti era ancora in vita, dei quali il 78% ancora in trattamento. La durata mediana stimata dell'esposizione a cabozantinib è stata di 7,3 mesi (intervallo 1-21). La PFS mediana è stata di 8,3 mesi (IC95% 3,9-17,4), con una OS mediana di 13,8 mesi (IC95% 7,7-29). Il tasso di risposta obiettiva (ORR) confermato al trattamento è stato del 37,9% (IC95% 20,7-57,7). Eventi avversi di qualsiasi grado sono stati osservati nel 93% dei pazienti. Almeno un AE di grado 1-2 è stato riscontrato nell'83% dei pazienti, comprendendo più frequentemente diarrea, nausea, mucosite orale, disgeusia, sindrome mano-piede, affaticamento e ipotiroidismo. Eventi avversi di grado 3-4 si sono verificati nel 47% dei pazienti, il 50% dei quali è stato classificato come correlato al farmaco. AE di grado 3-4 più frequentemente correlati al farmaco includevano aumento dei livelli sierici di CPK, neutropenia, iponatriemia, diarrea, sindrome mano-piede, mucosite e ipertensione. Un caso di iponatriemia di grado 4 ha portato all'interruzione definitiva del farmaco in un paziente. Per gestire gli AE di qualsiasi grado, una sospensione temporanea del cabozantinib è stata

necessaria nel 71% dei pazienti (20 su 28 con almeno un AE) e per 14 su 28 pazienti (50%) si sono rese necessarie riduzioni della dose.

Limiti: 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 molto bassa.

Bilancio beneficio/danno: L'impiego di un VEGFr-TKI (in particolare cabozantinib) a seguire un precedente trattamento con anti-PD-1 + VEGFr-TKI sembra essere in grado di controllare la progressione di malattia per un periodo di 6-10 mesi, con una tollerabilità attesa sulla base dei trattamenti precedenti.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico (variante istologica a cellule chiare), pretrattati con la combinazione di un inibitore del VEGF/VEGFr ed un immunoterapico o IO-IO, un successivo trattamento con VEGFr-TKI può essere preso in considerazione	Condizionata a favore
COI: G. Procopio è co-autore delle ref. (1 e 4) e si è astenuto dalla procedura di formulazione della raccomandazione		

Bibliografia inerente al quesito 16

1. Albiges L, McGregor BA, Heng DYC, et al. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in patients with renal cell carcinoma pretreated with immune checkpoint inhibitors: a systematic literature review. *Cancer Treat Rev.* 2024; 122:102652.
2. Albiges L, Schmidinger M, Taguieva-Pioger N, Perol D, Grünwald V, Guemas E. CaboPoint: a phase II study of cabozantinib as second-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Future Oncol.* 2022; 18(8):915-26.
3. Albiges L, Powles T, Sharma A, et al. CaboPoint: final results from a phase II study of cabozantinib after checkpoint inhibitor (CPI) combinations in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Annals of Oncology.* 2024; 35:S1015.
4. Procopio G, Claps M, Pircher C, et al. A multicenter phase 2 single arm study of cabozantinib in patients with advanced or unresectable renal cell carcinoma pre-treated with one immune-checkpoint inhibitor: the BREAKPOINT trial (Meet-Uro trial 03). *Tumori.* 2023; 109(1):129-37.

Trattamenti con prove di attività/efficacia ma non ancora rimborsati in Italia: combinazione di lenvatinib ed everolimus, tivozanib, belzutifan

Sia l'FDA (US Food and Drug Administration) sia 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, PDGFr α , 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) + 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; IC95% 0,24-0,68; $p=0,0005$). 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; IC95% 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; IC95% 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; IC95% 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; IC95% 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).

Lo studio di fase III TIVO-3 (3) ha randomizzato 350 pazienti dopo fallimento di almeno una linea terapeutica a ricevere tivozanib 1,5 mg/die o sorafenib 800 mg/die. Il farmaco è stato approvato da FDA e dall'EMA per il trattamento in prima linea di pazienti affetti da carcinoma renale metastatico, ma non ha ancora ricevuto approvazione nell'ambito della malattia pretrattata.

Infine, sono stati recentemente pubblicati i risultati positivi dello studio di fase III LITESPARK-005 (NCT04195750): il trattamento con l'inibitore dell'HIF-2 α belzutifan ha ridotto significativamente il rischio di progressione della malattia o di morte rispetto a everolimus nei pazienti con mRCC che sono progrediti dopo il trattamento con un inibitore di PD-1/PD-L1 e un inibitore VEGFr-TKI (4).

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; 16(15):1473-82. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2016; 17 (7):e270. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018; 19(10):e509.
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; 17(1):e4-5.
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; 21(1):95-104.
4. Choueiri TK, Powles T, Peltola K, et al. Belzutifan versus everolimus for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2024; 391(8):710-21.

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 della 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 oligometastatica 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 elevato ma prolungate nel tempo tali da richiedere un'interruzione del trattamento per negativo impatto sulla qualità di vita. Più studi retrospettivi hanno dimostrato come la “personalizzazione” del trattamento con inibitori del VEGFr (tramite sospensioni temporanee, riduzioni di dose e utilizzo di schedule modificate) non sembri inficiare la prognosi dei pazienti a fronte di un miglioramento del profilo di tollerabilità; pertanto essa può essere presa in considerazione in pazienti selezionati, specie se con malattia oligometastatica o clinicamente indolente (2-6).

Algoritmo terapeutico riassuntivo

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

1. Stadio di malattia
2. Istologia
3. Classe di rischio secondo i criteri IMDC
4. Eventuali trattamenti precedenti – sequenze terapeutiche
5. Sedi di malattia (necessità di rapida risposta in caso di sintomi)
6. Comorbidità
7. Valutazione multidisciplinare in merito a possibili trattamenti locali in caso di malattia oligometastatica o oligoprogressiva
8. *Drug-drug interactions*

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 la chirurgia con finalità di radicalità oncologica, quando fattibile, rimane lo standard terapeutico sebbene la prognosi risulti meno favorevole. Nei pazienti sottoposti a chirurgia radicale a rischio intermedio-alto di recidiva e nella malattia oligometastatica completamente resecata entro 1 anno dalla nefrectomia è indicato il trattamento adiuvante con immunoterapia (pembrolizumab) per 1 anno.

In presenza di malattia metastatica l'approccio terapeutico è da definire in base all'espressione di altri fattori quali: l'istologia (cellule chiare vs non cellule chiare), la classe di rischio di appartenenza secondo i criteri IMDC, le pregresse terapie eseguite, le sedi di malattia (necessità di rapida risposta in caso di sintomi), le comorbidità cardiovascolari e riguardanti patologie autoimmuni, la possibilità che il paziente possa ricevere più di una linea terapeutica (sequenze), le possibili *drug-drug interactions* con i farmaci concomitanti.

Rimane infine fondamentale la valutazione multidisciplinare in presenza di malattia oligometastatica o oligoprogressiva, in merito alla possibilità di trattamenti locali (chirurgia e/o radioterapia), specie per pazienti in buone condizioni generali. Nella tabella 5.2 viene sintetizzato l'algoritmo terapeutico per i trattamenti sistemici attuabile in Italia in funzione delle diverse categorie prognostiche di appartenenza.

Tabella 5.2: Trattamento medico del carcinoma renale metastatico - istologia a cellule chiare

Pazienti		Terapia di prima scelta	Opzioni di seconda scelta
Non pretrattati	Rischio prognostico <i>favorevole</i>	Nivolumab + cabozantinib Pembrolizumab + axitinib Pembrolizumab + lenvatinib Sunitinib Pazopanib	Sorveglianza
	Rischio prognostico <i>intermedio-sfavorevole</i>	Nivolumab + ipilimumab Nivolumab + cabozantinib Pembrolizumab + axitinib Pembrolizumab + lenvatinib	Cabozantinib Sunitinib Pazopanib
Pretrattati	Con farmaci anti-VEGF/VEGFr	Nivolumab Cabozantinib	Sunitinib <i>Lenvatinib + everolimus*</i> Everolimus Sorafenib
	Con immunoterapia di combinazione	Cabozantinib Sunitinib	<i>Lenvatinib + everolimus*</i> Everolimus Sorafenib

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

Bibliografia

1. Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. A prospective observational study of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) prior to initiation of systemic therapy. *J Clin Oncol.* 2014; 32:(15_suppl):4520.
2. Mittal K, Derosa L, Albiges L, et al. Outcomes of treatment cessation in select metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients. *J Clin Oncol.* 2014; 32:(15_suppl):4521.
3. Iacovelli R, Cossu Rocca M, Galli L, et al. Clinical outcome of patients who reduced sunitinib or pazopanib during first-line treatment for advanced kidney cancer. *Urol Oncol.* 2017; 35(9):541.e7-541.e13.
4. Chung DY, Kang DH, Kim JW, et al. Does an alternative sunitinib dosing schedule really improve survival outcomes over a conventional dosing schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma? An updated systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2019; 11(12):1830.
5. Kang HJ, Lee S. Tolerability of alternative dosing schedules for sunitinib: a systematic review and meta-analysis. *Yonsei Med J.* 2020; 61(10):837-43.
6. Corianò M, Giannarelli D, Scartabellati G, et al. Tailoring treatment with cabozantinib or pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma: does it affect outcome? *Expert Rev Anticancer Ther.* 2023; 23(5):545-54.

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, papillare (10-15%), carcinoma cromofobo (5-7%), carcinoma dei dotti collettori e della 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 I (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 II tendono ad avere un decorso clinico maggiormente aggressivo con una maggiore percentuale di recidive locali e metastatiche (4). Un'alterazione del gene MET è presente in circa l'80% dei carcinomi papillari di tipo I ed in circa il 45% dei carcinomi papillari di tipo II (5).

Come precedentemente riportato nel capitolo 3, la suddivisione del carcinoma papillare in due sottotipi (tipo I, tumore a basso grado con prognosi favorevole, e tipo II, ad alto grado con alta probabilità di metastatizzazione) è stata superata dalla recente rivisitazione della classificazione WHO per le neoplasie del tratto genitourinario individuando solo il gruppo di pazienti con carcinoma renale di tipo papillare.

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 (6-7). 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 (8-10).

Il trattamento della malattia metastatica dei carcinomi renali non a cellule chiare è stato inizialmente basato su dati clinici derivati da analisi di sottogruppi di programmi di accesso allargato, da studi di fase II e da casistiche retrospettive. 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 (11).

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 (12). 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 (13), risultati inferiori rispetto a quanto ottenuto dallo stesso farmaco nello studio registrativo di fase III nel carcinoma renale metastatico a cellule chiare (14).

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 superiorità 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) (15). 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 (16). Il risultato di una successiva metanalisi ha mostrato un trend favorevole ma non statisticamente significativo riguardo all'utilizzo in prima linea di farmaci inibitori dell'angiogenesi rispetto ad inibitori di mTOR in istologie non a cellule chiare (17).

Primi dati incoraggianti sono arrivati dal programma italiano di accesso gestito (*managed access program*) di cabozantinib nel carcinoma renale metastatico pluritratato. 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 una mOS non raggiunta e stimata ad 1 anno di circa il 60% (18). Un'analisi retrospettiva su una casistica analoga di 112 pazienti trattati con cabozantinib (20% in prima linea, 80% due o più linee di trattamento) ha riportato dati simili: 27% di risposte obiettive, una mPFS di 7 mesi con una mOS di 12 mesi. Il 59% dei pazienti aveva un'istologia di tipo papillare, il 9% un'istologia di tipo cromofobo, il 4% un carcinoma dei dotti collettori ed il 13% forme non classificabili. La risposta al trattamento con cabozantinib è stata osservata indipendentemente dall'istologia, dai trattamenti pregressi, dalla presenza di metastasi ossee e dallo score prognostico di rischio secondo Heng (19). Lo studio di fase II randomizzato SWOG 1500 ha confrontato l'utilizzo di sunitinib rispetto a cabozantinib, crizotinib e savolitinib nei pazienti affetti da carcinoma renale istotipo papillare metastatico (20). Sono stati randomizzati 157 pazienti (di cui 147 eleggibili); all'analisi finale la mPFS è stata di 9 mesi per il braccio di trattamento con cabozantinib vs 5,6 mesi per il braccio trattato con sunitinib (HR 0,60; IC95% 0,37-0,97); la mOS è stata di 21,5 mesi per il braccio di trattamento con cabozantinib vs 17,3 mesi per il braccio trattato con sunitinib (HR 0,83; IC95% 0,51-1,36); il tasso di risposte obiettive è stato, rispettivamente, del 23% vs 4% (21). I bracci di trattamento con crizotinib e savolitinib sono stati interrotti prematuramente per inefficacia all'analisi *ad interim* pre-pianificata (20). I tassi di eventi avversi di qualsiasi grado sono risultati comparabili tra cabozantinib (42 pazienti, 98%) e sunitinib (43 pazienti, 96%). Gli eventi avversi di grado ≥ 3 si sono verificati nel 69% dei pazienti trattati con

sunitinib e nel 67% di quelli trattati con cabozantinib. Gli eventi avversi di grado 3 o 4 più comuni con sunitinib sono stati: anemia (13%), ipertensione (20%), leucopenia (11%); quelli più comuni con cabozantinib sono stati: ipertensione (33%), sindrome mano-piede (21%), ipofosfatemia (14%), fatigue (14%). Il trattamento con cabozantinib (che è sia un VEGF, sia MET inibitore) può quindi essere considerato una valida opzione nel trattamento dei pazienti con carcinoma renale papillare metastatico.

Riguardo all'impiego dell'immunoterapia, di recente sono stati pubblicati 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, il 12,7% con istologia cromofoba ed il 15,8% con istologia non classificabile) trattati in prima linea con pembrolizumab in monoterapia (22). Ad oggi questa è la casistica prospettica più numerosa riguardante l'utilizzo di un farmaco immunoterapico nella malattia non a cellule chiare; la mPFS/mOS è stata rispettivamente di 5,5/31,5 mesi nei pazienti con istologia papillare, di 3,9/23,5 mesi nei pazienti con carcinoma cromofobo e di 2,8/17,6 mesi nelle forme indifferenziate non classificabili. La mPFS/mOS nei pazienti con aspetti sarcomatoidi risulta rispettivamente di 6,9/25,5 mesi. Parallelamente, l'analisi 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 (23).

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; 40(4):511-20.
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.
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.
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.
5. Cancer Genome Atlas Research Network, Linehan WM, Spellman PT, et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2016; 374:135-45.
6. 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.
7. Davis CJ Jr, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19:1-11.
8. 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; 20:2376-81.
9. Procopio G, Testa I, Iacovelli R, et al. Treatment of collecting duct carcinoma: current status and future perspectives. *Anticancer Res.* 2014; 34:1027-30.
10. Shah AY, Karam JA, Malouf GG, et al. Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. *BJU Int.* 2017; 120(6):782-92.
11. Sankin A, Hakimi AA, Hsieh JJ, Molina AM. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: an evidence based review of current treatment strategies. *Front Oncol.* 2015; 5:67.

12. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, Duran I, et al. Systemic therapy for non-clear cell renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015; 67:740-9.
13. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10:757-63.
14. Motzer RJ, Hutson T, 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; 27(22):3584-90.
15. Tannir N, Jonash E, Albiges L, et al. 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.
16. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. 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; 17:378-88.
17. Fernandez-pello S, Hofmann F, Tahbaz R, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the effectiveness and adverse effects of different systemic treatments for non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2017; 71:426-36.
18. Prisciandaro M, Ratta R, Massari F, et al. Safety and efficacy of cabozantinib for metastatic nonclear renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2019; 42:42-5.
19. Martinez Chamza N, Xie W, Asim Bilal M, et al. Cabozantinib in advanced non-clear-cell renal cell carcinoma: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2019; 20:581-90.
20. Pal Sk, Tangen C, Thompson IM jr, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021; 397(10275):695-703.
21. Barata P, Tangen C, Plets M, et al. Final overall survival analysis of S1500: a randomized, phase II study comparing sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib in advanced papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2024; 42(33):3911-6.
22. McDermott DF, Lee J-L, Ziobro M, et al. Open-label, single-arm, phase II study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2021; 39(9):1020-8.
23. Vogelzang NJ, Olsen MR, McFarlane JJ, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase IIb/IV CheckMate 374 study. *Clin Genitourin Cancer.* 2020; 18(6):461-468.e3.

Quesito 17. Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico non a cellule chiare (istologia papillare) [P], una combinazione immuno-basata (IO + IO o IO + TKI) [I] è raccomandabile rispetto al trattamento con VEGFR-TKI (cabozantinib) [C] in termini di ORR, PFS e OS [O]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 8 voci bibliografiche, 3 delle quali in forma di abstract congressuale (2 aggiornamenti e 1 voce esclusiva) (vedi Appendice 1).

La combinazione nivolumab + cabozantinib (Lee et al., 2022) (1) ha dimostrato una promettente efficacia nei pazienti con carcinoma renale metastatico non a cellule chiare e, in particolare, nell'istologia papillare. In tale studio di fase II a braccio singolo sono stati trattati 47 pazienti: 40 pazienti nella coorte 1 con istologia papillare, non classificato e RCC con traslocazione e 7 pazienti nella coorte 2 con istologia cromofoba. L'analisi più recente della coorte 1 (Fitzgerald et al., 2024) a 34 mesi di follow-up per i pazienti sopravvissuti (2) ha riportato una ORR del 47,5% (IC95% 31,5-63,9); tra i pazienti in risposta, la durata mediana è stata di 17 mesi (IC95% 10-20). La mediana della PFS è stata di 13 mesi (IC95% 7-16). I tassi stimati di PFS a 12 e 24 mesi sono stati rispettivamente del 51% (IC95% 34-65) e del 23% (IC95% 11-37). La mediana della OS è stata di 28 mesi (IC95% 23-43). I tassi stimati di OS a 18 e 36 mesi sono stati rispettivamente del 70% (IC95% 53-82) e del 44% (IC95% 28-60). Sedici pazienti (40%) hanno interrotto il cabozantinib a causa della tossicità.

Trentaquattro pazienti (88%) hanno richiesto una riduzione della dose di cabozantinib, che è stata successivamente ri-aumentata in 22 pazienti (63%). Sul totale, 16 pazienti (40%) hanno interrotto il nivolumab a causa della tossicità e 13 pazienti hanno interrotto entrambi i farmaci dello studio per tossicità (33%; IC95% 18-47). Eventi avversi di qualsiasi grado si sono verificati in 35 pazienti (88%); eventi avversi di grado 3-4 si sono verificati in 22 pazienti (55%). L'elevazione di AST e ALT di grado 3-4 si è verificata rispettivamente nel 18% e nel 23% dei pazienti. Altri eventi avversi comuni di grado 3-4 sono stati ipertensione in 5 pazienti (13%) e dolore in 4 pazienti (10%). Non sono stati osservati eventi avversi di grado 5 correlati al trattamento. Nella corte 2 non è stata osservata nessuna risposta parziale o completa di malattia e solo 1 paziente ha ottenuto una stabilità di malattia.

Sulla base dei benefici osservati della combinazione pembrolizumab + lenvatinib nello studio CLEAR/KEYNOTE-581/E7080-G000-307, tale combinazione è stata testata in prima linea in 158 pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato non a cellule chiare nello studio di fase II KEYNOTE-B61 (Albiges et al., 2023) (3). Un totale di 158 pazienti ha ricevuto pembrolizumab + lenvatinib. Le varianti istologiche più comuni erano papillare (n=93; 59%), cromofobo (n=29; 18%) e non classificato (n=20; 13%).

A un follow-up mediano di 23 mesi (Voss et al., 2024) (4), il tasso di risposta obiettiva (ORR) è stato del 51% (IC95% 43-59), con 13 risposte complete (8%) e 67 risposte parziali (42%); il tasso di controllo della malattia (DCR) è stato dell'82% (IC95% 75-88). La mediana della durata della risposta (DOR) è stata di 19,5 mesi (IC95% 15,3-NS). Si stima che il 51% delle risposte abbia avuto una durata di almeno 18 mesi. La mediana di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e quella di sopravvivenza globale (OS) sono state rispettivamente di 17,9 mesi (IC95% 15,1-22,1) e non stimabile (IC95% NS-NS); i tassi stimati di PFS e OS a 18 mesi sono stati rispettivamente del 48% e del 73%.

Eventi avversi correlati al trattamento (TRAE) si sono verificati in 151 pazienti (96%), con ipertensione (56%), diarrea (46%), ipotiroidismo (41%) e proteinuria (30%) come eventi più comuni. Eventi avversi di grado 3-4 si sono verificati in 92 pazienti (58%), con ipertensione (25%) e, in misura minore, diarrea, proteinuria e calo ponderale (5% ciascuno) come eventi più frequenti. Non sono stati riportati decessi dovuti a TRAE. L'interruzione del trattamento a causa di TRAE si è verificata nel 15% dei pazienti per pembrolizumab, nel 13% per lenvatinib e nel 4% per entrambi i farmaci (4).

Lo studio NEMESIA (Stellato et al., 2024) (5) ha recentemente riportato l'efficacia e la tollerabilità della combinazione pembrolizumab + axitinib nei pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico cromofobo e papillare arruolati nello studio osservazionale in corso I-RARE (Italian Registry on rAre genitor-uRinary nEoplasms) (Meet-URO 23). Le caratteristiche basali, il tasso di risposta obiettiva (ORR), il tasso di controllo della malattia (DCR), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e le tossicità sono stati raccolti retrospettivamente e prospetticamente da pazienti trattati in 14 centri di riferimento italiani aderenti al gruppo Meet-URO, tra dicembre 2020 e aprile 2022. Sono stati identificati 32 pazienti che hanno ricevuto pembrolizumab + axitinib come trattamento di prima linea, di cui 13 (40%) con istologia cromofoba e 19 (60%) classificati come carcinoma a cellule renali papillare. Il DCR è stato del 78,1%, mentre l'ORR è stato del 43,7% (11 pazienti hanno ottenuto una malattia stabile e 14 hanno ottenuto una risposta parziale: 9/19 papillare, 5/13 cromofobo). Sei pazienti (18,7%) erano primariamente refrattari. La PFS mediana è stata di 10,8 mesi (IC95% 1,7-11,5); 11 pazienti (34,3%) hanno interrotto il trattamento completo a causa di eventi avversi immuno-correlati (irAE): epatite di grado 3 (n=5), ipofisite di grado 3 (n=1), diarrea di grado 3 (n=1), pancreatite di grado 3 (n=1), astenia di grado 3 (n=1); 12 pazienti (37,5%) hanno interrotto temporaneamente solo l'axitinib a causa di sindrome mano-piede di grado 2 persistente o ipertensione di grado 2.

Lo studio SUNNIFORECAST (Bergmann et al., 2024) (6) ha randomizzato 309 pazienti con carcinoma a cellule renali non a cellule chiare (nccRCC) a nivolumab in combinazione con ipilimumab vs terapia standard (SOC) a scelta dello sperimentatore, fino alla progressione della malattia o all'insorgenza di intolleranza al trattamento. I pazienti sono stati stratificati in base all'istologia (papillare vs non papillare) e al punteggio di rischio IMDC. Sono stati assegnati a nivolumab-ipilimumab 157 pazienti, e 152 a SOC (124 VEGFr-TKI, 17 IO + VEGFR-TKI, 2 altri trattamenti; 9 pazienti non hanno ricevuto alcun farmaco dello studio). Dei pazienti arruolati, 178 (57,6%) avevano un carcinoma papillare, 60 (19,4%) un carcinoma cromofobo, 12 (3,9%) MIT, 9 (2,9%) un carcinoma del dotto collettore e 50 avevano altri sottotipi. In base ai criteri IMDC, il 23,9% era a basso rischio, il 51,8% a rischio intermedio e il 24,3% ad alto rischio.

A un follow-up mediano di 24,3 mesi, il tasso di OS a 12 mesi per l'intera popolazione era dell'82,5%. Il tasso di OS a 12 mesi per il gruppo nivolumab + ipilimumab era dell'86,9% (IC95% 80,2-91,5), superiore rispetto alla SOC, che aveva un tasso del 76,8% (IC95% 68,6-83,1). La mediana di OS era di 42,4 mesi nel braccio nivolumab + ipilimumab e di 33,9 mesi nel braccio SOC, con HR 0,83 (IC95% 0,59-1,17). Il tasso di risposta

obiettivo (ORR) era del 25,4% (IC95% 15,8-37,1) rispetto al 23,3% (IC95% 15,1-33,4), e la mediana di PFS era di 5,09 mesi (IC95% 2,91-6,05) rispetto a 5,55 mesi (IC95% 5,29-7,21), con HR 0,99 (IC95% 0,76-1,18). La combinazione è stata generalmente meglio tollerata rispetto alla SOC, la quale è stata particolarmente gravata da ipertensione, fatigue, reazioni cutanee emucositi di grado 3-4.

Un'analisi retrospettiva condotta sul database dell'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) (Graham et al., 2022) (7) è stata condotta per valutare gli esiti dei pazienti con carcinoma a cellule renali non a cellule chiare (nccRCC) avanzato. I pazienti sono stati classificati in tre gruppi in base alla terapia di prima linea ricevuta: terapia basata su inibitori del checkpoint immunitario (ICI) (in monoterapia o in combinazione), inibitore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) in monoterapia, o inibitore del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR) in monoterapia.

Sono stati identificati 1145 pazienti con nccRCC metastatico. Il sottotipo più comune era il carcinoma a cellule renali papillare (54,9%). Per la terapia di prima linea, il 74,3% ha ricevuto monoterapia con VEGF, il 15% monoterapia con mTOR e il 10,7% terapia basata su ICI. La OS mediana nel gruppo ICI è stata di 28,6 mesi, rispetto a 16,4 mesi nel gruppo VEGF e 12,2 mesi nel gruppo mTOR. Il TTF mediano nel gruppo ICI è stato di 6,9 mesi, rispetto a 5 mesi nel gruppo VEGF e 3,9 mesi nel gruppo mTOR. L'ORR è stato del 27,2% nel gruppo ICI, 14,5% nel gruppo VEGF e 9% nel gruppo mTOR. Dopo aggiustamento per gruppo di rischio IMDC, sottotipo istologico ed età, l'HR per la OS è stato 0,57 (IC95% 0,42-0,78) per ICI rispetto a VEGF e 0,50 (IC95% 0,36-0,71) per ICI rispetto a mTOR.

Infine, un'analisi retrospettiva multicentrica basata su real world data in 40 centri distribuiti in 12 Paesi inclusi nel progetto ARON-1 (8) ha riguardato 200 pazienti con carcinoma a cellule renali papillare (pRCC) che hanno ricevuto un trattamento di prima linea con inibitori della tirosin-chinasi (TKI) o combinazioni basate sull'immunoterapia (IO). La terapia di prima linea consisteva in una combinazione a base di IO per 73 pazienti (36%) e in un trattamento con TKI per 127 pazienti (64%).

Il follow-up mediano è stato di 18,7 mesi (IC95% 15,2-44,8) per la terapia IO + TKI e di 26,1 mesi (IC95% 16,7-55) per la terapia IO + IO. La sopravvivenza globale (OS) mediana è stata di 25,2 mesi (IC95% 17,3-56,7), 25,7 mesi (IC95% 19,1-36,8) e 22,1 mesi (IC95% 13,2-48,2; $p=0,654$) rispettivamente per i pazienti con caratteristiche di rischio favorevole, intermedio e sfavorevole. Non è stata riscontrata una differenza degna di nota nella OS mediana tra i sottogruppi IO + TKI (24,8 mesi; IC95% 20,7-36,5) e IO + IO (28,8 mesi; IC95%

14,8-28,8). La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana nei pazienti con caratteristiche di rischio favorevole, intermedio o sfavorevole è stata rispettivamente di 9,9 mesi (IC95% 5,8-39,7), 9,3 mesi (IC95% 6,9-45,8) e 6,2 mesi (IC95% 3,6-10,4). La PFS mediana è stata generalmente maggiore per il trattamento con IO rispetto a TKI nei tre sottogruppi di rischio: favorevole (39,7 mesi; IC95% 16,5-39,7 vs 5,8 mesi; IC95% 4,2-8,7), intermedio (12,2 mesi; IC95% 7,1-45,8 vs 7,3 mesi; IC95% 4,8-45,7) e sfavorevole (12,2 mesi; IC95% 2,3-12,2 vs 6,2 mesi; IC95% 3,2-15,8). Analogamente a quanto riportato per OS, la PFS mediana non differiva in modo significativo tra i sottogruppi IO + TKI (16,5 mesi; IC95% 11,4-39,7) e IO + IO (19,7 mesi; IC95% 8,8-45,8).

Limiti: Gli studi considerati sono viziati da selection bias (per gli studi senza braccio di controllo randomizzato) e da detection e performance bias in conseguenza del disegno non comparativo. Vi è inoltre una comune indirectness rispetto al braccio di controllo. Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi molto bassa.

Bilancio beneficio/danno: Quando testate in una situazione sperimentale non comparativa, le combinazioni IO + TKI riportate sembrano offrire un sufficiente controllo della malattia con una tossicità governabile. Le casistiche comparative non randomizzate indicano una maggiore efficacia delle combinazioni IO + TKI e IO + IO rispetto al trattamento con VEGFr-TKI. L'unico studio randomizzato disponibile suggerisce tuttavia un beneficio solo moderato della combinazione IO + IO nei confronti dei VEGFr-TKI. Il bilancio tra benefici e danni può quindi essere considerato come moderatamente favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico non a cellule chiare (istologia papillare a rischio intermedio-alto) una combinazione immuno-basata (IO + TKI o IO + IO) può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia inerente al quesito 17

1. Lee CH, Vos MH, Carlo MI, et al. Phase II trial of cabozantinib plus nivolumab in patients with non-clear-cell renal cell carcinoma and genomic correlates. J Clin Oncol. 2022; 40:2333-41.
2. Fitzgerald KN, Lee CH, Voss MH, et al. Cabozantinib plus nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma: updated results from a phase 2 trial. Eur Urol. 2024; 86(2):90-4. Erratum in: Eur Urol. 2025; 87(1):96.
3. Albiges L, Gurney H, Atduev V, et al. Pembrolizumab plus lenvatinib as first-line therapy for advanced non-clear-cell carcinoma (KEYNOTE-B61): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2023; 24(8):881-91.

4. Voss MH, Gurney H, Atduev V, et al. First-line pembrolizumab plus lenvatinib for non-clear cell renal carcinomas (nccRCC): extended follow-up of the phase 2 KEYNOTE-B61 study. *J Clin Oncol.* 2024; 42(4 suppl).
5. Stellato M, Buti S, Maruzzo M, et al. Pembrolizumab plus axitinib for metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma: NEMESIA (Non Clear MEtaStatic Renal Cell Carcinoma Pembrolizumab Axitinib) study, a subgroup analysis of I-RARE observational study (Meet-URO 23a). *Int J Mol Sci.* 2023; 24(2):1096.
6. Bergmann L, Ahrens M, Albiges L, et al. Prospective randomised phase-II trial of ipilimumab/nivolumab versus standard of care in non-clear cell renal cell cancer: results of the SUNNIFORECAST trial. *Ann Oncol.* 2024; 35(suppl 2):1-72.
7. Graham J, Wells JC, Dudani S, et al. Outcomes of patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma treated with first-line immune checkpoint inhibitor therapy. *Eur J Cancer.* 2022; 171:124-32.
8. Massari F, Mollica V, Fiala O, et al. Papillary renal cell carcinoma: outcomes for patients receiving first-line immune-based combinations or tyrosine kinase inhibitors from the ARON-1 study. *Eur Urol Oncol.* 2024; 7(5):1123-31.

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 (1). 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 (2). 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 (3). 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 (4). Un recente studio di fase II (BONSAI trial) ha riportato un tasso di risposte obiettive del 35% ed una mOS di 7 mesi in 23 pazienti affetti da carcinoma metastatico dei dotti del Bellini dopo trattamento di prima linea con cabozantinib. Questi risultati confermano il possibile utilizzo in prima linea di cabozantinib quale valida alternativa al trattamento chemioterapico in tale istologia (5).

Bibliografia

1. Procopio G, Testa I, Iacovelli R, et al. Treatment of collecting duct carcinoma: current status and future perspectives. *Anticancer Res.* 2014; 34:1027-30.
2. Oudard S, Banu E, Vieillefond A, et al. 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; 177:1698-702.
3. Pecuchet N, Bigot F, Gachet J, et al. Triple combination of bevacizumab, gemcitabine and platinum salt in metastatic collecting duct carcinoma. *Ann Oncol.* 2013; 24:2963-7.
4. Shah AY, Karam JA, Malouf GG, et al. Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. *BJU Int.* 2017; 120(6):782-92.
5. Procopio G, Sepe P, Claps M, et al. Cabozantinib as first-line treatment in patients with metastatic collecting duct renal cell carcinoma results of the BONSAI Trial for the Italian Network for Research in Urologic-Oncology (Meet-URO 2 Study). *JAMA Oncol.* 2022; 8(6):910-3.

5.5 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 (ad 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 rappresentare 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):353-7.
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; 148:157-66.
3. Arcangeli S, Jerezek-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.
4. Arcangeli S, Jerezek-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; 134:104-19.
5. Franzese C, Franceschini D, Di Brina L, et al. Role of stereotactic body radiation therapy for the management of oligometastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 2019; 201(1):70-5.

6. Buti S, Bersanelli M, Viansone A, et al. Treatment outcome of metastatic lesions from renal cell carcinoma under Going Extra-cranial stereotactic body radioTHERapy: the together retrospective study. *Cancer Treat Res Commun.* 2020; 22:100161.
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; 127(3):501-6.

Quesito 18. Nei pazienti con malattia oligometastatica [P] è raccomandabile un trattamento diretto sulle metastasi (radioterapia stereotassica, chirurgia) [I] rispetto a nessun trattamento diretto sulle metastasi [C] in termini di controllo locale, sopravvivenza globale e tossicità [O]?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 2 voci bibliografiche (vedi Appendice 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 endpoint primari dell'analisi sono stati il controllo locale (LC) e la sopravvivenza globale (OS) a 1 anno, mentre l'endpoint secondario è stata la tossicità. Per quanto riguarda il LC la metanalisi ha riportato un tasso di LC a 1 anno dell'89,1% (IC95% 83,6-93,7; $I^2=71\%$) per le metastasi extracraniche e del 90,1% (IC95% 83,5-95,3; $I^2=74\%$) per le metastasi intracraniche. L'OS a 1 anno è stata dell'89,9% (IC95% 62-99,8; $I^2=95\%$) per i pazienti con malattia extracranica e 49,7% (IC95% 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% (IC95% 0-2,1; $I^2=0\%$) per le metastasi extracraniche e dell'1,1% (IC95% 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; IC95% 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.

Una revisione sistematica pubblicata da Hsieh et al. nel 2021 (3) ha identificato 294 articoli, di cui 17 soddisfacevano i criteri di inclusione. La metastasectomia (MTS) ha mostrato un vantaggio competitivo in termini di sopravvivenza globale (OS), in quanto il gruppo non-MTS è risultato associato a un peggior tasso di sopravvivenza globale (HR [non-MTS vs MTS] 2,15; IC95% 1,59-2,92). Inoltre, i pazienti trattati con la terapia mirata più recentemente disponibile senza MTS hanno mostrato un rischio significativamente aumentato rispetto al gruppo MTS (HR 1,82; IC95% 1,23-2,70). Inoltre, la metanalisi ha rivelato un aumento dell'HR nei pazienti con metastasi non esclusivamente polmonari (HR 1,87; IC95% 1,55-2,26), metastasi sincrone (HR 1,28; IC95% 1,10-1,49) e metastasi multiple (HR 2,06; IC95% 1,64-2,59).

Infine, Maisel et al. (4) hanno recentemente valutato avvalendosi della *propensity score analysis* la sopravvivenza globale (OS) in 106 pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico (mRCC) e metastasi metacrone, di cui 36 (34%) trattati con metastasectomia e 70 (66%) con la sola terapia medica. A un follow-up mediano di 6,2 anni e 63 decessi, le stime di OS a 5 anni erano del 41% nel gruppo metastasectomia e del 22% nel gruppo terapia medica (HR 0,38; IC95% 0,21-0,68). I pazienti sottoposti a metastasectomia presentavano una prevalenza significativamente più alta di fattori prognostici favorevoli, come un minor numero di metastasi polmonari bilaterali e intervalli liberi da malattia più lunghi tra nefrectomia e diagnosi di metastasi. Dopo applicazione del *propensity score* per tali disparità è stata comunque confermata – seppure con minore dimensione dell'effetto – l'efficacia della metastasectomia (HR 0,62; IC95% 0,39-1,00).

Quesito 18 GRADE. Nei pazienti con malattia oligometastatica [P] è raccomandabile un trattamento diretto sulle metastasi (radioterapia stereotassica, chirurgia) [I] rispetto a nessun trattamento diretto sulle metastasi [C] in termini di controllo locale, sopravvivenza globale e tossicità [O]? (vedi SoF e sinossi EtD nell'Appendice 1)

Raccomandazione clinica: Nei pazienti con malattia oligometastatica ≤ 5 metastasi, il trattamento diretto sulle metastasi (radioterapia stereotassica, chirurgia) può essere preso in considerazione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

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.

Qualità globale delle prove:

La qualità delle prove è stata considerata **MOLTO BASSA** in quanto basata su studi non comparativi/non randomizzati e in presenza di indirectness di popolazione e di una rilevante eterogeneità degli effetti tra i diversi studi.

COI: nessun conflitto dichiarato

Bibliografia inerente al quesito 18

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):515-23.
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):44-9.
3. Hsieh PY, Hung SC, Li JR, et al. The effect of metastasectomy on overall survival in metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Urol Oncol. 2021; 39(7):422-30.
4. Maisel F, Smolle MA, Mollnar S, et al. Benefit of metastasectomy in renal cell carcinoma: a propensity score analysis. Clin Genitourin Cancer. 2022; 20(4):344-53.

6. Gestione del paziente fragile

6.1 Trattamento del paziente con insufficienza renale

Introduzione

La relazione tra funzionalità renale e neoplasia renale può essere considerata come “circolare” (1); infatti, se da una parte la presenza di 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 un’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 (HR) di sviluppare un tumore renale o uroteliale (3); con un filtrato glomerulare <60 ml/min/1,73 m² l’HR è pari a 1,58 e arriva a 2,28 quando è presente un filtrato glomerulare <30 ml/min/1,73 m².

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 et al., una IRC in stadio III (eGFR <60 ml/min) o maggiore è stata evidenziata nel 22% dei 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 et al., 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 4 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, esame 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 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/1,73 m²) è pari all'80% (IC95% 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/1,73 m²) (5). Nei pazienti affetti da carcinoma renale e sottoposti a nefrectomia è riportata una riduzione dell'eGFR, ad 1 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 morbidità dei pazienti con neoplasia renale. Tuttavia, l'associazione causale tra nefrectomia e mortalità e morbidità associata a IRC post-nefrectomia è tuttora controversa.

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 (8) hanno 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 e 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 dalla 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, è deceduto, 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; IC95% 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 ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nel corso di un follow-up medio di 6,7 anni, mentre la differenza nell'incidenza di una IRC severa ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) tra i due gruppi è risultata pari al 3,7% (9).

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 e 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 mdc potenzialmente nefrotossico; nel caso di un paziente ad alto rischio, in cui il mdc venga ritenuto essenziale, bisognerà applicare protocolli di iperidratazione pre- e post-procedura, come da Linee guida della Società Italiana di Nefrologia (SIN) (10).

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 (TKI: sunitinib, cabozantinib, pazopanib, axitinib e lenvatinib). 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. Anche per gli immunocheckpoint-inibitori da soli come terapia di seconda o terza linea o in combinazione in prima linea non abbiamo dati prospettici se somministrati nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato/severo, in quanto venivano esclusi dall'arruolamento degli studi di fase III. È noto però che anche gli immunocheckpoint inibitori possono determinare un peggioramento della funzionalità renale a causa della comparsa di nefriti acute interstiziali; pertanto è necessario un periodico monitoraggio della funzionalità renale in corso di tali trattamenti.

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.

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). 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 – ancorché 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 m², 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 m². Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/minuto/1,73 m² 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 (11).

Inibitori tirosin-chinasici in monoterapia 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 e clearance della creatinina <60 ml/min/1,73 m² per almeno 3 mesi prima del trattamento) (12). 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 un'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), sia per quanto riguarda 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.

Immunocheckpoint inibitori ed insufficienza renale

Come tutti gli anticorpi monoclonali, anche gli immune checkpoint inhibitors 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.

È fondamentale saper riconoscere le tossicità renali legati a tali trattamenti, in quanto potrebbe peggiorare il quadro di pre-esistente insufficienza renale producendo la necessità di interrompere il trattamento precocemente.

L'evento avverso renale più frequentemente osservato con questi farmaci è l'insufficienza renale acuta, che si manifesta nel 2,2% dei pazienti (13). Trattasi di un evento avverso immuno-mediato, istologicamente

inquadabile 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'iponatriemia che riconosce verosimilmente come causa l'ipofisite.

Nello studio di fase III (KEYNOTE-426), un danno renale acuto è stato evidenziato in 5 pazienti su 429 pazienti (1,2%) e la nefrite in 8 pazienti (1,9%) (14). È importante sottolineare che non si è verificata una maggiore incidenza di nefrotossicità rispetto al sunitinib in monoterapia.

Nello studio CheckMate 9ER meno dell'1% dei pazienti è andato incontro a nefrite, mentre il 13% dei pazienti ha presentato un incremento dei livelli sierici di creatinina di ogni grado (15).

Nello studio CLEAR la tossicità renale più frequentemente riscontrata è stata la proteinuria (29,7%) di ogni grado ed il 7,7% di grado ≥ 3 (16).

Pazienti in trattamento dialitico con carcinoma renale avanzato

I TKI, 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 TKI 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 6 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 (17).

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, 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.

Per quanto riguarda nivolumab in monoterapia sono state pubblicate alcune serie di casi, la più numerosa è quella raccolta a livello italiano (18), che hanno dimostrato essere una terapia sicura ed efficace anche in questa popolazione speciale di pazienti.

Recentemente alcuni case report di pazienti trattati con terapie di combinazione in dialisi sono stati pubblicati: si tratta di piccole casistiche di pazienti trattati con nivolumab + ipilimumab (19) e con pembrolizumab ed axitinib (20). Tali trattamenti risultano fattibili, ma è necessaria una più costante attenzione per le tossicità immunorelate; i pazienti in dialisi hanno una maggiore fragilità cardiovascolare, suscettibilità ad infezione, malnutrizione e sindrome da aterosclerosi che a volte richiedono la riduzione di dose del TKI come segnalato in tali esperienze.

6.2 Trattamento del paziente anziano

Circa la metà delle nuove diagnosi di carcinoma renale viene posta in pazienti di età superiore a 65 anni, in particolare in un 25% dei casi tra i 65 e i 74 anni ed in un altro 25% dei casi oltre i 75 anni (21-22).

Per quanto riguarda le modalità di esordio della neoplasia renale, in letteratura esistono dati contrastanti relativamente a questo setting di pazienti. Gillett et al. 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 (23-24). Di contro, Sánchez-Ortiz et al. hanno evidenziato che i pazienti giovani con RCC hanno un'istologia più sfavorevole ed una maggiore incidenza di metastasi linfonodali rispetto alla coorte dei pazienti più anziani (25).

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 una "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 (26).

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 (27).

Oggi 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. In alcuni casi è necessaria anche una valutazione geriatrica multidimensionale in quanto non tutti i pazienti anziani oggi sono considerati fit per un trattamento oncologico attivo.

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. (28) affermano che la morbidità 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 cm), 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 (29-30).

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 cm.

Nei pazienti anziani o *unfit* con una ridotta aspettanza di vita è ragionevole proporre una sorveglianza attiva, posticipando un eventuale intervento per quei tumori che mostrano una rapida crescita durante il follow-up (31-32).

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, 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 (33).

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 imprescindibile ostacolo (34).

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 (35-36). In particolare nivolumab in monoterapia a fallimento da una precedente terapia con inibitori tirosin-chinasici si è dimostrato efficace nei pazienti anziani, anche con età ≥ 70 e 75 anni, trattati all'interno del EAP italiano (37). Questa casistica real world, seppur con le sue limitazioni, è la più ampia pubblicata in letteratura e conferma la possibilità di utilizzare tale trattamento nel paziente fortemente anziano.

Inibitori del VEGF, VEGFR e MET ed inibitori di mTOR

Nello studio registrativo di sunitinib (38) 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 (39), 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.

Sono stati poi pubblicati i risultati finali dell'expanded-access trial italiano: il 40% dei pazienti aveva 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 (40).

In uno studio registrativo (41), 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 (42), 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 (43).

Recentemente è stata pubblicata una pooled analysis di pazienti con carcinoma renale metastatico trattati in trial clinici di fase II e III con terapie targeted tra cui sunitinib, axitinib, sorafenib, bevacizumab + IFN- α , temsirolimus + IFN- α nella quale è stato valutato l'impatto dell'età e del sesso sull'outcome ai trattamenti (44). Sebbene tale analisi abbia considerato trial clinici che prendano in considerazione farmaci che oramai sono poco utilizzati in pratica clinica, è stato dimostrato che non vi sono differenze statisticamente significative in termini di overall survival e response rates tra pazienti giovani (<50 anni), intermedi (50-70 anni) e anziani (>70 anni), mentre si è addirittura evidenziata una ridotta PFS per i pazienti con età inferiore ai 50 anni. Inoltre, nonostante gli eventi avversi di tutti i gradi siano più comuni nel gruppo dei pazienti 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 obiettivi dei pazienti più giovani nonostante le riduzioni di dosi per tossicità siano più frequenti con cabozantinib rispetto ad everolimus (età ≥ 75 , 85% vs 36%) (35).

Nello studio RECORD-1, in cui everolimus è stato confrontato a placebo nei pazienti resistenti ad almeno un inibitore tirosin-chinasico (45), la PFS ottenuta nei pazienti con età ≥ 65 anni è risultata sovrapponibile a quella dei pazienti con età inferiore ai 65 anni.

Immunocheckpoint inibitori e terapie di combinazione

Nello studio CheckMate 025, nivolumab (anti-PD-1) ha dimostrato una superiorità di efficacia nei pazienti con età compresa tra 65 e 75 anni rispetto ad everolimus. Riprendiamo in considerazione i dati dell'EAP italiano (37) nel quale rispettivamente il 32% dei pazienti trattati aveva più di 70 anni e addirittura un 18% più

di 75 anni: da questa analisi emerge che a 6 e 12 mesi i tassi di sopravvivenza di questi due gruppi di pazienti era dell'83,6% e 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.

Nello studio di fase III CheckMate 214 che confronta la combinazione di nivolumab + 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 prima linea si evince che i tassi di risposte obiettive si mantengono superiori nei pazienti anziani intermediate/poor risk con la combinazione nivolumab + 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% vs 46%), mentre nel braccio con sunitinib è superiore nel paziente con età >65 anni (70% vs 55%) (46). Negli studi di fase III KEYNOTE-426, CheckMate 9ER e CLEAR, nel braccio sperimentale trattato con la terapia di combinazione IO-TKI i pazienti con età superiore ai 65 erano rispettivamente il 40% (14), 41% (15) e 45% (16).

In una recente network metanalisi sono stati analizzati e confrontati i dati dei pazienti con età ≥ 65 anni nei trial clinici randomizzati di prima linea: rispetto a sunitinib, pembrolizumab + axitinib (HR 0,68; IC95% 0,48-0,97) e pembrolizumab + lenvatinib (HR 0,61; IC95% 0,4-0,94) si associano ad un miglioramento dell'OS. Pembrolizumab + lenvatinib, nivolumab + cabozantinib, pembrolizumab + axitinib e cabozantinib da solo hanno dimostrato di essere in grado di migliorare la PFS rispetto a sunitinib. Tra questi, pembrolizumab + lenvatinib ha mostrato una migliore PFS rispetto a pembrolizumab + axitinib (HR 0,58; IC95% 0,37-0,91), ma nessuna differenza in termini di PFS rispetto a nivolumab + cabozantinib (HR 0,63; IC95% 0,39-1,03) e cabozantinib da solo (HR 0,84; IC95% 0,40-1,77). Pembrolizumab + lenvatinib sembra determinare il maggiore beneficio in termini di OS e PFS per i pazienti anziani (47). Pertanto la terapia di combinazione IO-TKI non deve essere evitata nei pazienti anziani fit. Sarebbe necessaria un'ulteriore validazione di tali risultati utilizzando dati reali o studi prospettici per confermare l'efficacia e soprattutto la sicurezza dei regimi di prima linea di combinazione per la popolazione geriatrica con RCC avanzato.

Bibliografia

1. Porta C, Cosmai L, Gallieni M, Pedrazzoli P, Malberti F. Renal effects of targeted anticancer therapies. Nat Rev Nephrol. 2015; 11(6):354-70.

2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(7):e0158765.
3. Kim 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; 15:181.
4. Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25(10):2327-34.
5. Canter D, Kutikov A, Sirohi M, et al. Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients presenting with solid renal tumors. *Urology*. 2011; 77(4):781-5.
6. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006; 7(9):735-40.
7. Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet*. 1992; 340(8823):807-10.
8. Kim SP, Murad MH, Thompson RH, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2012; 188:51-7.
9. Zini L, Perrotte P, Capitanio U, et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer*. 2009; 115(7):1465-71.
10. Guastoni C, Turri C, Di Toma LF, et al. Prevenzione del danno renale da mezzo di contrasto (CIN).
11. Mielczarek L, Brodziak A, Sobczuk P, et al. Renal toxicity of targeted therapies for renal cell carcinoma in patients with normal and impaired kidney function. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021; 87(6):723-42.
12. Khan G, Golshayan A, Elson P, et al. Sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma patients with renal insufficiency. *Ann Oncol*. 2010; 21(8):1618-22.
13. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol*. 2017; 45(2):160-9.
14. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. 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; 21(12):1563-73.
15. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(7):888-98.
16. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021; 384(14):1289-300.
17. Izzedine H, Etienne-Grimaldi MC, Renée N, Vignot S, Milano G. Pharmacokinetics of sunitinib in hemodialysis. *Ann Oncol*. 2009; 20(1):190-2.
18. Vitale MG, Baldessari C, Milella M, et al. Immunotherapy in dialysis-dependent cancer patients: our experience in patients with metastatic renal cell carcinoma and a review of the literature. *Clin Genitourin Cancer*. 2019; 17:e903-8.
19. Takishit M, Yamazato Y, Kakinoki H, Ud K, Tobu S, Noguchi M. Two cases of nivolumab plus ipilimumab therapy for dialysis patients with advanced bone metastasis from renal cell carcinoma. *CEN Case Reports*. 2023; 12:237-41.
20. Katsumata Y, Kawasakia Y, Tanakab K, et al. Combination therapy of pembrolizumab plus axitinib for a patient on hemodialysis with metastatic renal cell carcinoma: a case report. *Case Rep Oncol*. 2021; 14:1522-9.
21. 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; 72(1):83-9.
22. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(19):1407-27.
23. Gillett MD, Chevile JC, Karnes RJ, et al. Comparison of presentation and outcome for patients 18 to 40 and 60 to 70 years old with solid renal masses. *J Urol*. 2005; 173(6):1893-6.
24. Denzinger S, Otto W, Burger M, et al. Sporadic renal cell carcinoma in young and elderly patients: are there different clinicopathological features and disease specific survival rates? *World J Surg Oncol*. 2007; 5:16.
25. 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; 171(6 Pt 1):2160-5.
26. Van den Brom RR, van Es SC, Leliveld AM, et al. Balancing treatment efficacy, toxicity and complication risk in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2016; 46:63-72.
27. Ziya Kirkali. Kidney cancer in the elderly. *Urologic oncology: seminars and original investigations* 27. 2009; 673-6.
28. Berdjis N, Hakenberg OW, Novotny V, Froehner M, Wirth MP. Treating renal cell cancer in the elderly. *BJU Int*. 2006; 97(4):703-5.
29. 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; 75(12):1236-42.
30. Fergany AF, Saad IR, Woo L, Novick AC. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases. *J Urol*. 2006; 175(5):1630-3; discussion 1633.
31. Volpe A. The role of active surveillance of small renal masses. *Int J Surg*. 2016; 36(Pt C):518-524.

32. 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; 55(6):1419-27.
33. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 379(5):417-27.
34. 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.
35. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7):917-27.
36. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19):1803-13.
37. Vitale MG, Scagliarini S, Galli L, et al. Efficacy and safety data in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma included in the nivolumab Expanded Access Program (EAP) in Italy. *PLoS One.* 2018; 13(7):e0199642.
38. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356(2):115-24.
39. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10(8):757-63.
40. Sternberg CN, Calabrò F, Bracarda S, et al. 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.
41. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(6):1061-8.
42. Schmidinger M, Bamias A, Procopio G, et al. Prospective observational study of pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma (PRINCIPAL Study). *Oncologist.* 2019; 24(4):491-7.
43. 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; 378(9807):1931-9. Erratum in: *Lancet.* 2012; 380(9856):1818.
44. Panian J, Lin X, Simantov R, Derweesh I, Choueiri TK, McKay RR. The impact of age and gender on outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with targeted therapy. *Clin Genitourin Cancer.* 2020; S1558-7673(20)30059-8.
45. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008; 372(9637):449-56.
46. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(14):1277-90.
47. Fujiwara Y, H Miyashita, Liaw BC. First-line therapy for elderly patients with advanced renal cell carcinoma in the immuno-oncology era: a network meta-analysis. *CII.* 2023; 72:1355-64.

7. Gestione delle tossicità associate ai farmaci biologici ed immunoterapici

L'introduzione dei farmaci biologici ed immunologici nell'armamentario terapeutico del carcinoma renale metastatico (mRCC) ha determinato notevoli risultati in termini di efficacia, ma ha anche documentato una serie di effetti collaterali nuovi o inusuali che meritano una corretta gestione (1-2).

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 tirosin-chinasici ed anti-VEGF, MET e AXL (tabella 7.1), tossicità dei farmaci inibitori del complesso mTOR (tabella 7.2) (6-11) e tossicità da immunoterapia e terapie di combinazione (12-15). Dopo la rimborsabilità delle terapie di combinazione IO-TKI e IO-IO nel trattamento di prima linea del carcinoma renale metastatico è importante definire come gestire la tossicità quando si utilizzano i farmaci insieme per evitare l'interruzione precoce di uno o entrambi i trattamenti.

Le raccomandazioni per il management degli effetti collaterali sono basate su *expert opinion* dal momento che i livelli di evidenza sono bassi.

Tabella 7.1: Principali effetti collaterali correlati agli inibitori tirosin-chinasici ed emersi dagli studi clinici registrativi nel carcinoma renale metastatico

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%	anemia 79%	ipertensione 12%	neutropenia 18%
	fatigue 54%	leucopenia 78%	fatigue 11%	linfopenia 18%
	nausea 52%	neutropenia 77%	diarrea 9%	aumento lipasi 18%
	disgeusia 46%	aumento creatinina 70%	HFS 9%	aumento acido urico 14%
	anoressia 34%	trombocitopenia 68%	astenia 7-8%	trombocitopenia 9%
	dispepsia 31%	aumento lipasi 56%	nausea 5%	leucopenia 8%
	vomito 31%	aumento AST 56%		anemia 8%
	ipertensione 30%	aumento ALT 51%		aumento amilasi 6%
	stomatite 30%	aumento CK 49%		ipofosfatemia 6-7%
		aumento ALP 46%		
		aumento amilasi 35%		
		ipofosfatemia 31%		

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%	ipertransaminasemia 2% anemia 5% ipomagnesemia 5% ipopotassiemia 4%
Axitinib	diarrea 55% ipertensione 40% fatigue 39% nausea 32% disfonia 31% HFSR 29%	aumento 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 7.2: Principali effetti collaterali correlati agli mTOR inibitori

Tutti i gradi ≥30% con mTOR inibitori			Grado 3-4 ≥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 creatinina 50% ipofosfatemia 37%	infezione 10% dispnea 7% fatigue 5%	leucopenia 18% anemia 13% iperglicemia 15% ipofosfatemia 6%
Abbreviation: mTOR, mammalian target of rapamycin.				

Cardiotossicità: ipertensione arteriosa ed insufficienza cardiaca congestizia

Di solito l'ipertensione compare nelle prime 3 settimane ed è gestibile con i comuni farmaci antipertensivi (16-17). 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, le terapie concomitanti e la 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 perché inibitori del citocromo CYP3A4 e pertanto in grado di interagire con il farmaco biologico utilizzato.

Alcuni 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 (18).

Per quanto riguarda l'insufficienza cardiaca congestizia sono riportate in letteratura incidenze inferiori al 10%. Si assiste a riduzione della frazione d'eiezione, a possibili disturbi della conduzione e raramente a scompenso cardiaco congestizio.

Rari sono i casi riportati di incidenti cerebro-vascolari e infarto del miocardio.

Di norma la tossicità cardiaca, sia prima dell'inizio del trattamento che 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 un'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 incoraggiarli a monitorare il proprio stato di salute;
- fornire ai pazienti consigli/figure professionali di supporto, se necessari.

Disfunzioni tiroidee

I farmaci inibitori tirosin-chinasici 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 subclinico deve essere gestito con una terapia di sostituzione dell'ormone tiroideo partendo dal dosaggio più basso. Un 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 è caratterizzato dalla comparsa di tossicità cutanea sotto forma 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 (ad es. manicure, pedicure) possono aiutare a controllare la tossicità cutanea.

Come profilassi: 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 mani-piedi possono essere adottate, tra cui l'impiego di creme a base di urea, acido salicilico e cortisonici topici (tabella 7.3).

Tabella 7.3: Management della sindrome mani-piedi associata al trattamento con TKI

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

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 un'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 nello 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 (8). 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.

Tossicità da immunoterapia e da terapie di combinazione con immunocheckpoint-inibitori ed inibitori tirosin-chinasici

Come riportato dallo studio CheckMate 025, i principali eventi avversi di nivolumab sono stati la fatigue (33%), la nausea (14%) ed il prurito (14%) (11). Le tossicità di grado 3-4 ricorrevano in 76 dei 406 pazienti (19%): il più comune di grado 3-4 è stata la fatigue nel 2% dei pazienti.

Con nivolumab sono stati descritti eventi avversi immuno-correlati (tabella 7.4) 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 interrotto in maniera definitiva ed è utile utilizzare corticosteroidi sistemici anche a dosaggi elevati.

I dati dello studio CheckMate 214 mostrano che la terapia di combinazione con nivolumab ed ipilimumab in prima linea ha determinato le seguenti tossicità: fatigue (38%), prurito (31%) e diarrea (28%) per la maggior parte di grado lieve-moderato, presentandosi prevalentemente nei primi 4 mesi di trattamento. Tossicità di grado $\geq 3-4$ si sono verificate nel 48% dei pazienti trattati con tale terapia; in particolare fatigue (4%), diarrea (4%) e rash (2%). Il 23% dei pazienti ha dovuto discontinuare il trattamento per eventi avversi ed il 29% è stato trattato per tali tossicità con terapia steroidea ad elevati dosaggi (12).

Nello studio KEYNOTE-426 la terapia di combinazione pembrolizumab ed axitinib ha determinato le seguenti tossicità più comuni: diarrea (54%), ipertensione (44%), ipotiroidismo (37%), fatigue (33%), HFS (30%). Tossicità di grado $\geq 3-4$ si sono verificate nel 68% dei pazienti trattati con tale terapia; in particolare ipertensione (22%), incremento delle ALT (13%) e diarrea (11%). Il 21% dei pazienti ha dovuto interrompere pembrolizumab, il 20% axitinib ed il 7% dei pazienti entrambi i trattamenti (13).

Nello studio CheckMate 9ER la terapia di combinazione nivolumab e cabozantinib ha determinato le seguenti tossicità più comuni: diarrea (58%), HFS (38%), ipotiroidismo (35%), ipertensione (31%), fatigue (27%). Tossicità di grado $\geq 3-4$ si sono verificate nel 62% dei pazienti trattati con tale terapia; in particolare ipertensione (12%), HFS (8%) e diarrea (7%). Il 10% dei pazienti ha interrotto nivolumab, il 7% cabozantinib ed il 7% dei pazienti entrambi i trattamenti a seguito di tossicità di grado elevato; il 21% è stato trattato per la gestione di tali tossicità con terapia steroidea ad elevati dosaggi (14).

Infine nello studio CLEAR la terapia di combinazione pembrolizumab e lenvatinib ha determinato le seguenti tossicità più comuni: diarrea (55%), ipertensione (52%), ipotiroidismo (43%), calo dell'appetito (35%) e stomatite (32%). Tossicità di grado $\geq 3-4$ si sono verificate nel 72% dei pazienti trattati con tale terapia; in particolare ipertensione (25%), incremento delle lipasi (10%) e diarrea (8%). Il 26% dei pazienti ha dovuto interrompere lenvatinib, il 29% pembrolizumab ed il 13% dei pazienti entrambi i trattamenti a seguito di tossicità di grado elevato (15).

Tabella 7.4: Classificazione degli eventi avversi immuno-mediati per organo/sede/apparato

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 nervoso	Neuropatia Mielopatia Sindrome di Guillain-Barré Encefalite/meningite Miastenia
Sangue	Anemia emolitica Trombocitopenia Neutropenia Emofilia
Sistema muscolare	Miosite

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 - Considera 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 un'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.

È importante nella gestione della tossicità delle terapie di combinazione definire quale dei due farmaci ha determinato la tossicità: in alcuni casi è semplice in quanto alcune tossicità sono tipicamente ascrivibili ad una delle due terapie (ad es. ipertensione e HFS [*hand-foot syndrome*] per gli inibitori tirosin-chinasici, polmonite per l'immunoterapia), mentre in altri casi la tossicità potrebbe essere legata ad entrambi i trattamenti (ad es. la diarrea, la fatigue e l'epatotossicità). In questi casi la prima accortezza da mettere in atto è la sospensione temporanea dell'inibitore tirosin-chinasico; a seguire se la tossicità non rientra ad un grado $\leq 0-1$ occorre

valutare l'introduzione della terapia steroidea a favore di un evento avverso correlato pertanto all'immunoterapia.

Bibliografia

1. Ravaud A, Wallerand H, Culine S, et al. Update on the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2008; 54(2):315-25.
2. Di Lorenzo G, Autorino R, Sternberg CN. Metastatic renal cell carcinoma: recent advances in the targeted therapy era. *Eur Urol.* 2009; 56(6):959-71.
3. Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2008; 53(5):917-30.
4. Guevremont C, Alasker A, Karakiewicz PI. Management of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009; 3(3):170-9.
5. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol.* 2010; 58(3):398-406.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356(2):115-24.
7. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(6):1061-8.
8. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008; 372(9637):449-56.
9. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19):1814-23.
10. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7):917-27.
11. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19):1803-13.
12. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al.; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(14):1277-90.
13. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. 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; 21(12):1563-73.
14. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(7):888-98.
15. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 384(14):1289-300.
16. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol.* 2009; 20(9):1535-42.
17. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(9):763-73.
18. Rini BI, Schiller JH, Fruehauf JP, et al. Diastolic blood pressure as a biomarker of axitinib efficacy in solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(11):3841-9.

Appendice 1

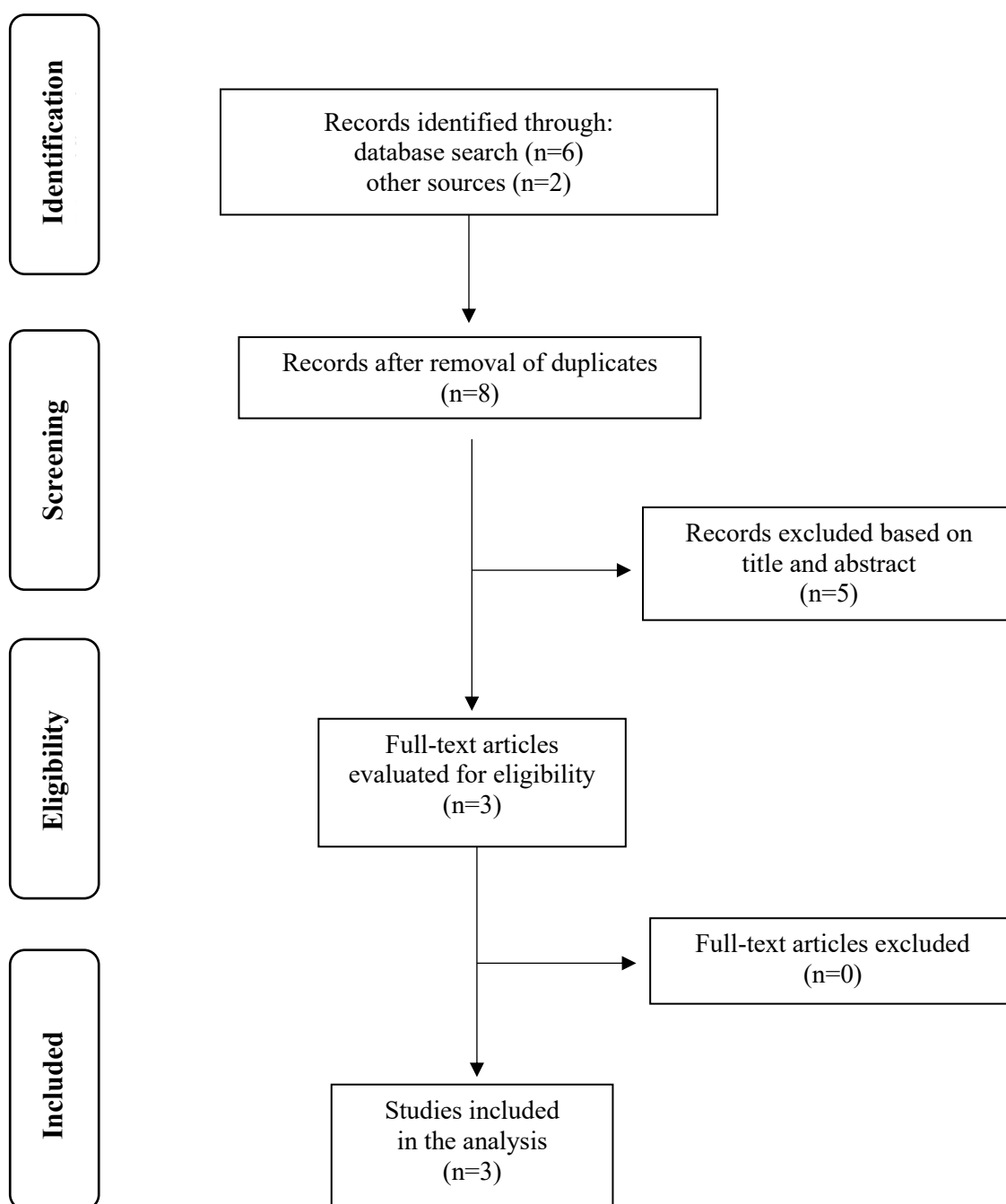
Sintassi di ricerca, flowchart PRISMA ed (eventuale) EtD per singolo quesito

Quesito n°01 (nephrectomia parziale robot-assisted)

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 ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [1-1-2019]/sd NOT [1-1-2025]/sd ha condotto alla selezione di 6 voci.

Sono stati inoltre aggiunti 2 lavori pubblicato in estenso, non riscontrati tra i risultati della strategia di ricerca ma ritenuti necessari per rispondere al quesito e formulare la raccomandazione clinica

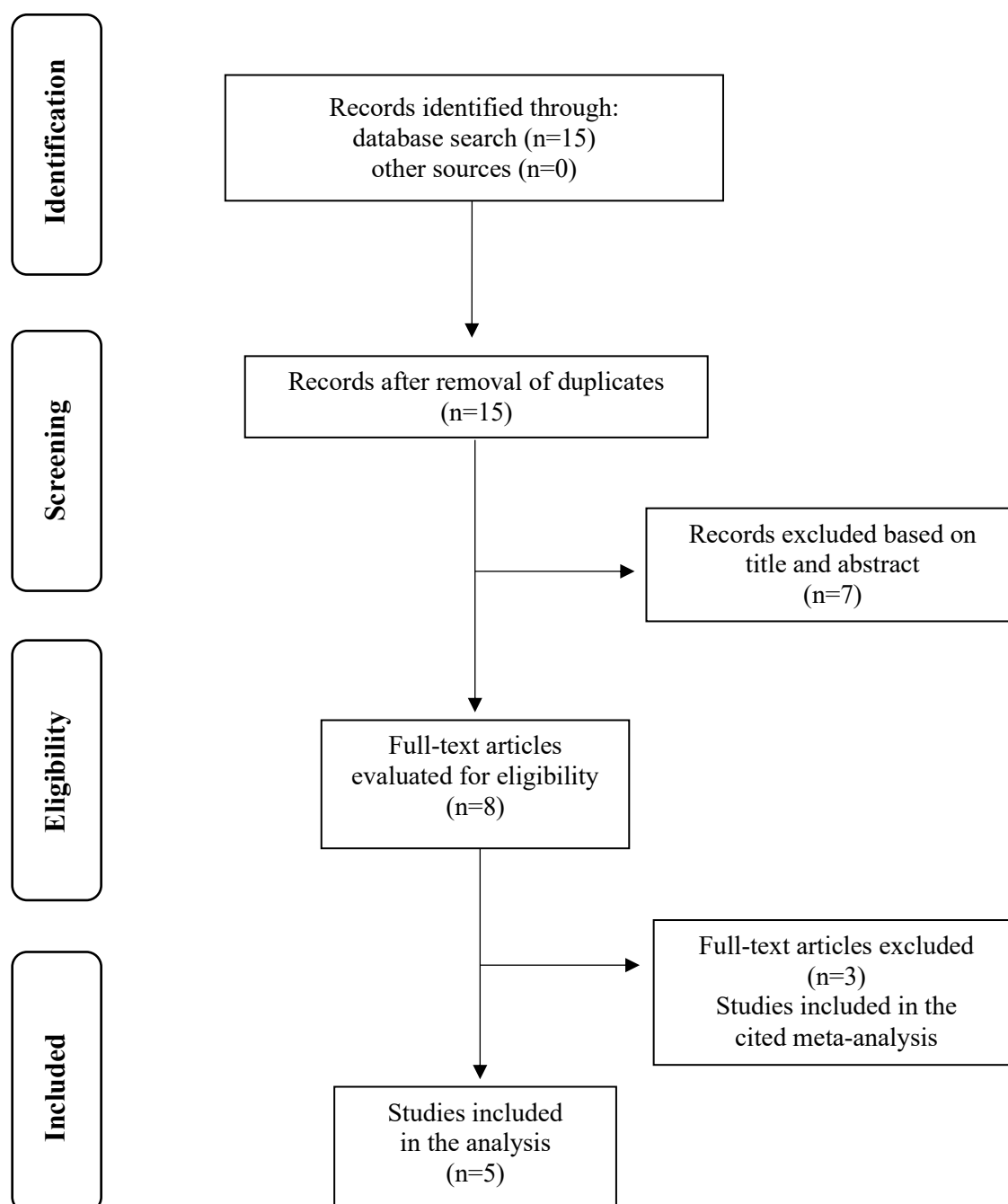
Data della ricerca bibliografica: Novembre 2024



Quesito n°02 (dissezione linfonodale)

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 ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR 'propensity score') AND ('article'/it OR 'review'/it) AND [1-1-2017]/sd NOT [1-1-2025]/sd ha condotto alla selezione di 15 voci.

Data della ricerca bibliografica: Novembre 2024

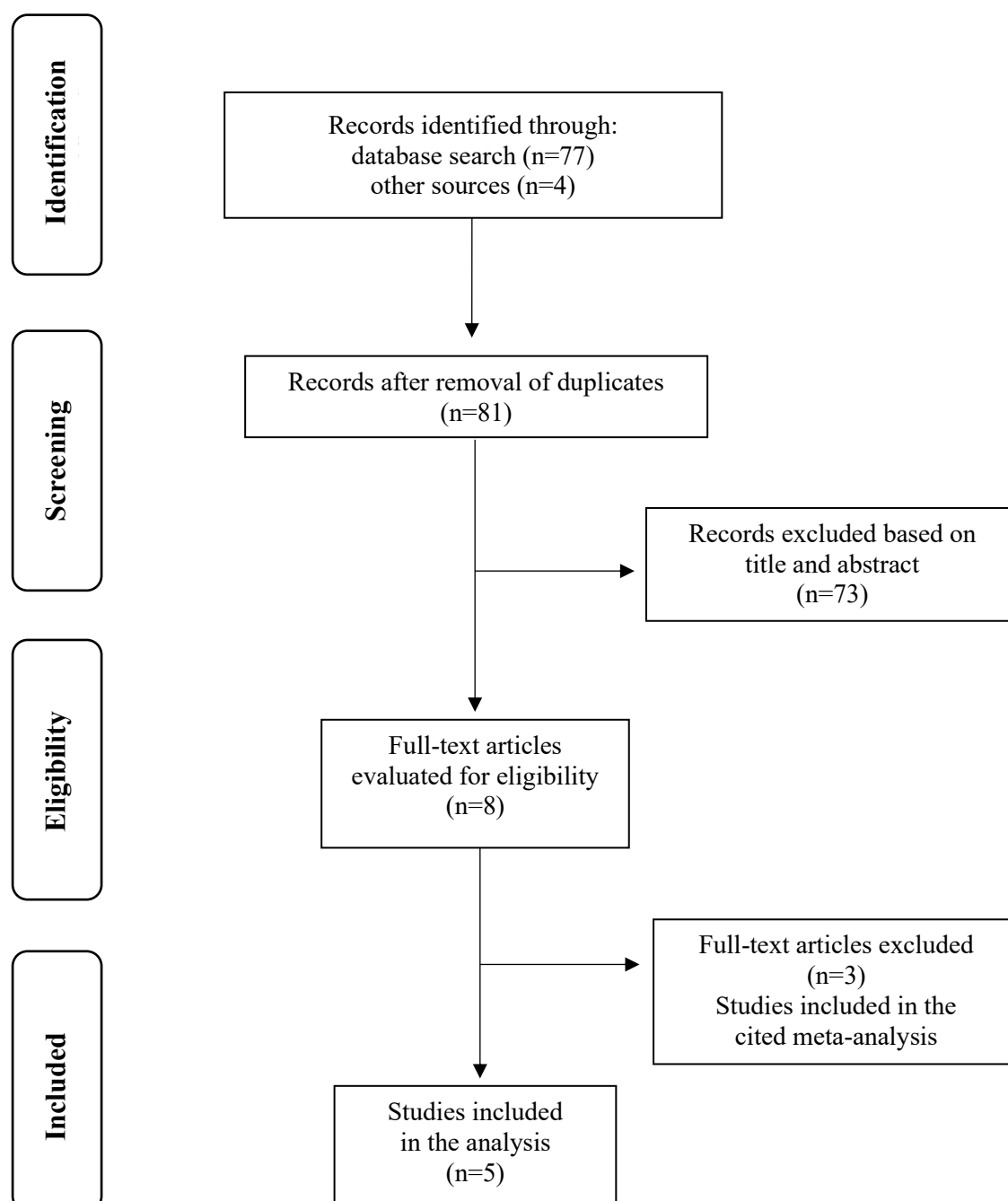


Quesito N° 03 (surrenectomia)

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 ('article'/it OR 'review'/it) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-1-2025]/sd ha condotto alla selezione di 77 voci.

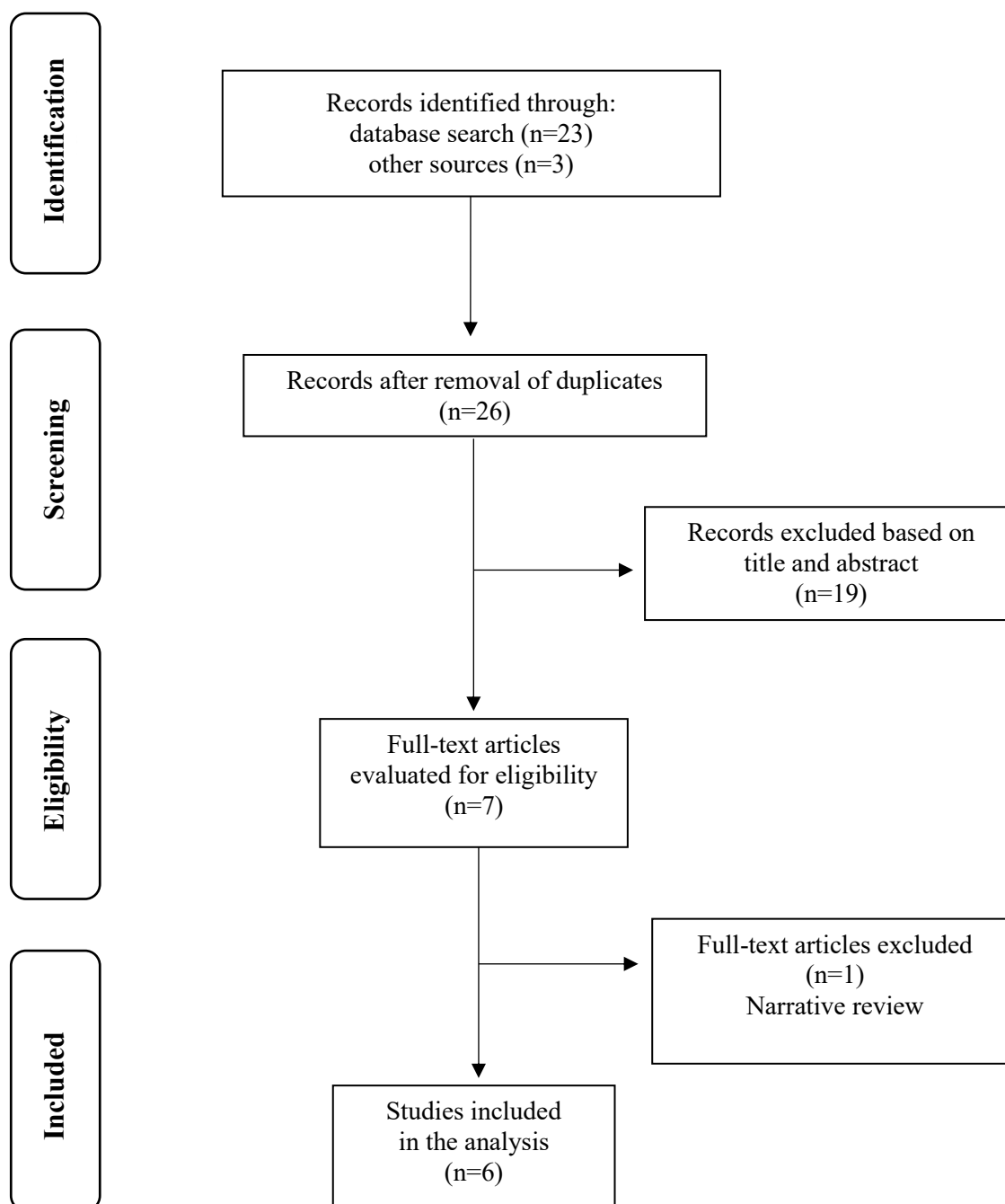
Sono stati inoltre aggiunti 4 lavori pubblicati in estenso, non riscontrati tra i risultati della strategia di ricerca ma ritenuti necessari per rispondere al quesito e formulare la raccomandazione clinica.

Data della ricerca bibliografica: Novembre 2024



Quesito N°4 (embolizzazione arteria renale)

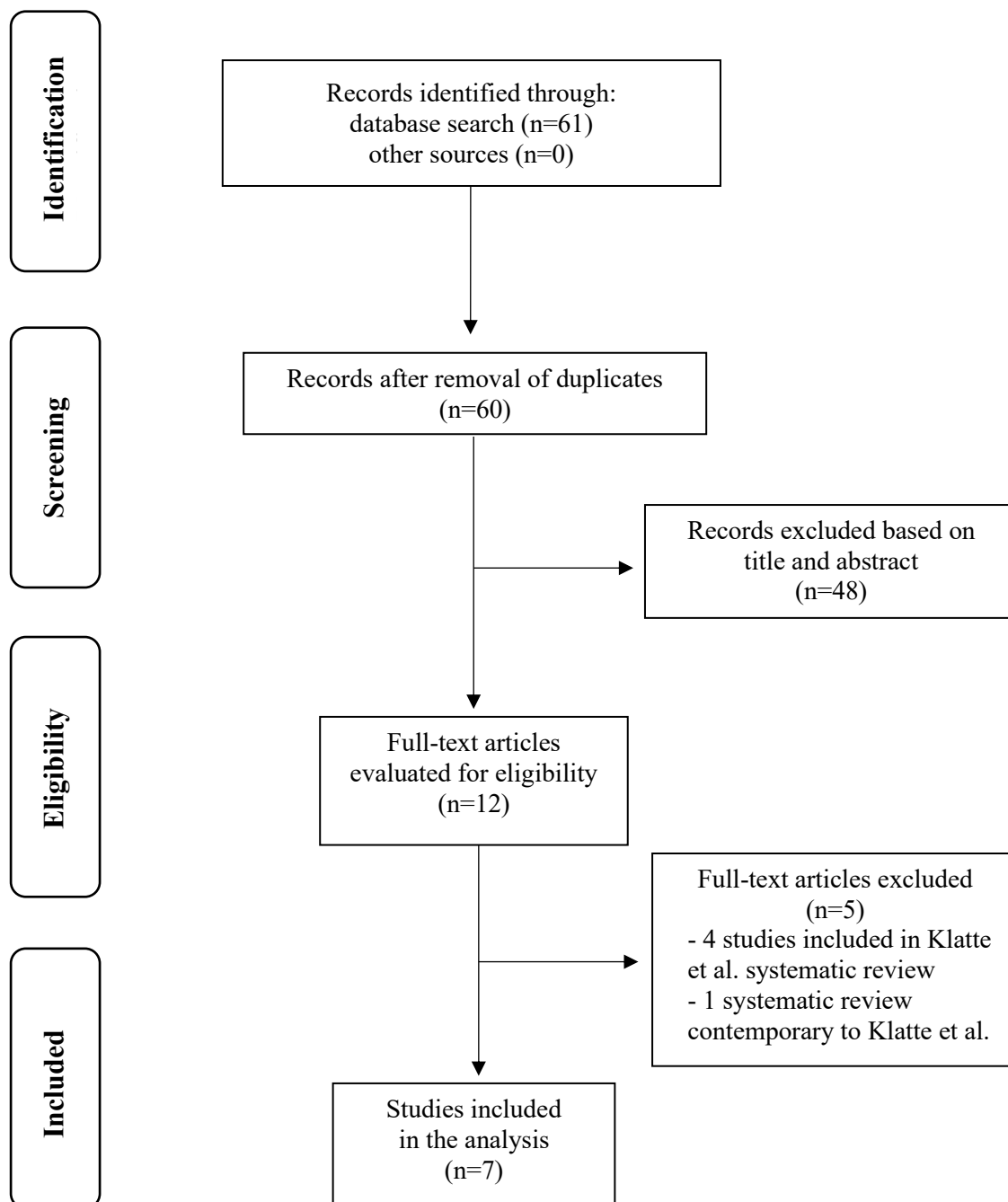
La ricerca bibliografica (Embase + Medline + PubMed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND ('artificial embolization'/mj OR 'ethanol ablation') AND ('palliation' OR 'palliative' OR 'symptomatic' OR 'unresectable') AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND ('article'/it OR 'review'/it) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-1-2025]/sd ha condotto alla selezione di 23 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. Data della ricerca bibliografica: Novembre 2024



Quesito N°5 (sorveglianza attiva)

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 ('article'/it OR 'review'/it) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-1-2025]/sd ha condotto alla selezione di 61 voci.

Data della ricerca bibliografica: Novembre 2024

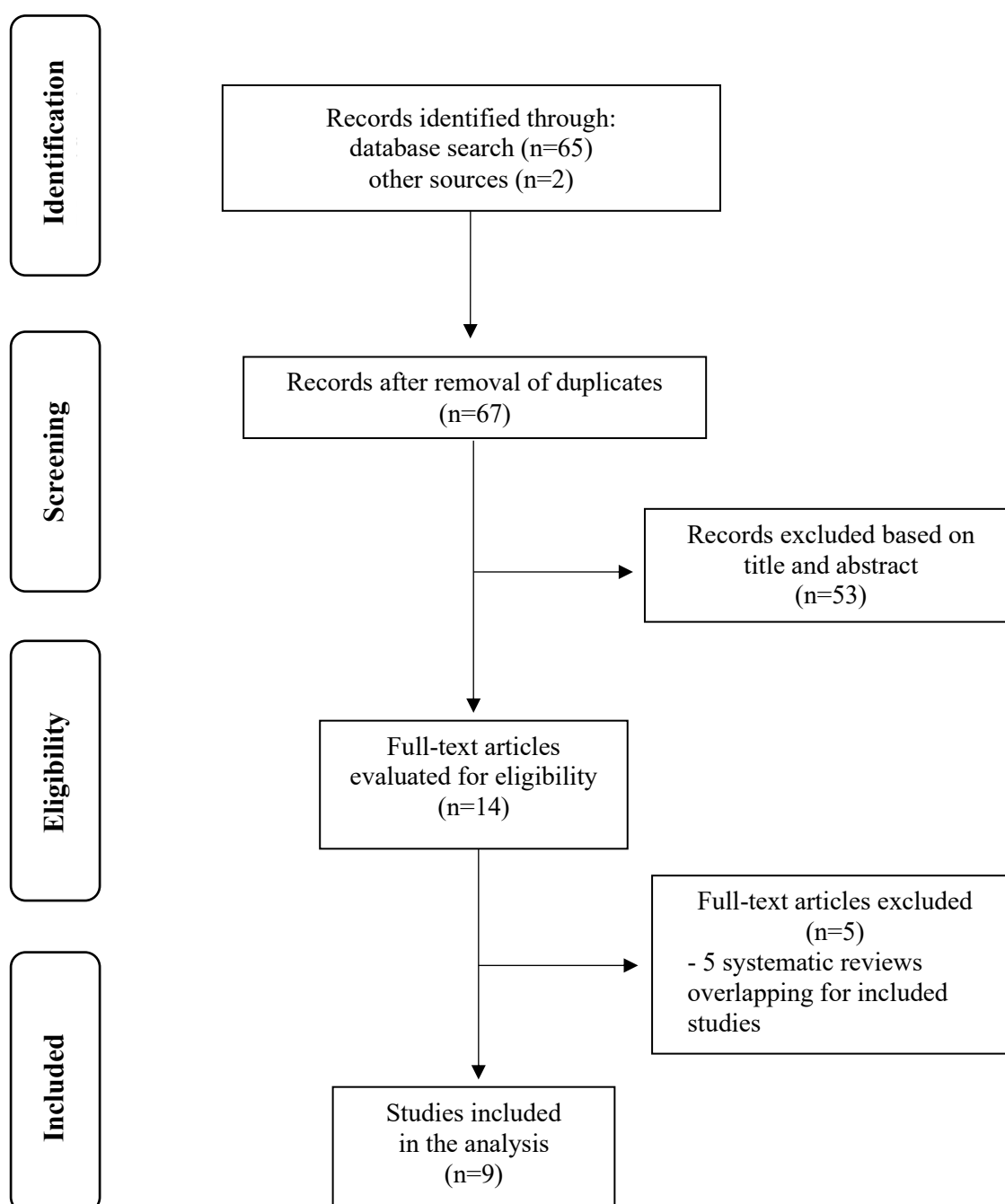


Quesito N°6 (terapie ablative / radioterapia stereotassica)

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' OR 'ablative') AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND ('article'/it OR 'review'/it) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2025]/sd ha condotto alla selezione di 65 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.

Data della ricerca bibliografica: Novembre 2024



Quesito Clinico N°6 (continua)

Summary of Findings terapie ablative (1)

Author(s): glp (18-Jul-2023)

Question: Ablative therapy compared to partial nephrectomy for small renal masses

Bibliography: Chan VW, et al. International Journal of Surgery 97 (2022) 106194.

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ablative therapy	partial nephrectomy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Local Recurrence-Free Survival (Chan VW, et al.) (assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)												
18	non-RND studies	very serious _{a,b}	not serious	not serious _c	not serious _d	none	1882	2005	HR 2.55 (1.68 to 3.88)	risk difference 9 more per 100 (from 4 more to 15 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
							-	baseline risk 6.0%				
Local Recurrence-Free Survival (studies with median f.u. times ≥5 years) (Chan VW, et al.) (assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)												
6	non-RND studies	very serious _{a,b}	not serious	not serious _c	serious _e	none	615	718	HR 1.54 (0.88 to 2.71)	risk difference 4 more per 100 (from 1 fewer to 11 more)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
							-	baseline risk 7.0%				
Disease-Free Survival (Chan VW, et al.) (assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)												
9	non-RND studies	very serious _{a,b}	not serious	not serious _c	not serious _d	none	683	637	HR 1.44 (0.85 to 2.46)	risk difference 2 more per 100 (from 1 fewer to 6 more)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
							-	baseline risk 4.0%				
Metastasis-Free Survival (Chan VW, et al.) (assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)												
11	non-RND studies	very serious _{a,b}	not serious	not serious _c	serious _f	none	1526	1550	HR 1.01 (0.37 to 2.94)	risk difference 0 fewer per 100 (from 3 fewer to 7 more)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
							-	baseline risk 4.0%				
Overall Survival (Chan VW, et al.) (assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)												
18	non-RND studies	serious _a	not serious	not serious _c	not serious _d	none	8445	8557	HR 1.64 (1.39 to 1.95)	risk difference 11 more per 100 (from 7 more to 15 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT
							-	baseline risk 20.0%				

a. serious risk of selection bias

b. serious risk of detection and performance bias

c. partial nephrectomy as adequate comparator

d. wide 95%CI of absolute effect, but consistent with a unique clinical interpretation; may not be downgrade

e. 95%CLs consistent with different clinical interpretations

f. 95%CLs consistent with opposite clinical interpretations

Quesito Clinico N°6 (continua)

Summary of Findings terapie ablative (2)

Author(s): glp (18-Jul-2023)

Question: Ablative therapy compared to partial nephrectomy for small renal masses

Bibliography: Chan VW, et al. International Journal of Surgery 97 (2022) 106194.

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ablative therapy	partial nephrectomy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall postoperative complications (Chan VW, et al.) (assessed with cumulative incidence estimate)												
16	non-RND studies	very serious _{a,b}	not serious	not serious _c	serious _d	none	225/1561 (14.4%)	780/3254 (24.0%)	RR 0.72 (0.55 to 0.94)	risk difference 7 fewer per 100 (from 11 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
Minor postoperative complications (Chan VW, et al.) (assessed with cumulative incidence estimate)												
8	non-RND studies	very serious _{a,b}	not serious	not serious _c	serious _e	none	89/768 (11.6%)	116/852 (13.6%)	RR 0.84 (0.52 to 1.34)	risk difference 2 fewer per 100 (from 7 fewer to 5 more)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
Major postoperative complications (Chan VW, et al.) (assessed with cumulative incidence estimate)												
13	non-RND studies	very serious _{a,b}	not serious	not serious _c	not serious _f	none	40/1222 (3.3%)	120/2926 (4.1%)	RR 0.89 (0.59 to 1.33)	risk difference 0 fewer per 100 (from 2 fewer to 1 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
Post-operatively change in eGFR (Chan VW, et al.) (assessed with cumulative incidence estimate)												
9	non-RND studies	serious _a	not serious	not serious _c	serious _d	none	485	402	-	mean difference 7.42 ml/min/1.73m ² lower (13.1 lower to 1.7 lower)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

a. serious risk of selection bias

b. serious risk of detection and performance bias

c. partial nephrectomy as adequate comparator

d. 95%CLs consistent with different clinical interpretations

e. 95%CLs consistent with opposite clinical interpretations

f. wide 95%CI of absolute effect, but consistent with a unique clinical interpretation; may not be downgraded

Quesito Clinico N°6 (continua)

EtD terapie ablative

Problem

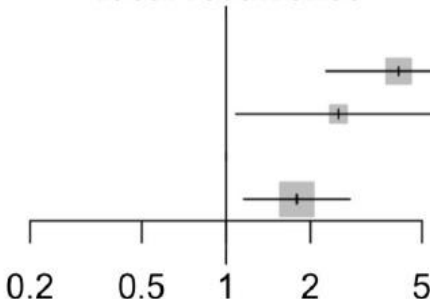
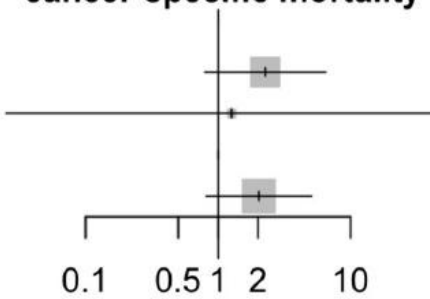
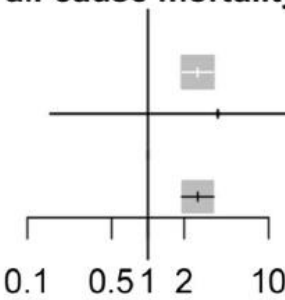
Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ● Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know		

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

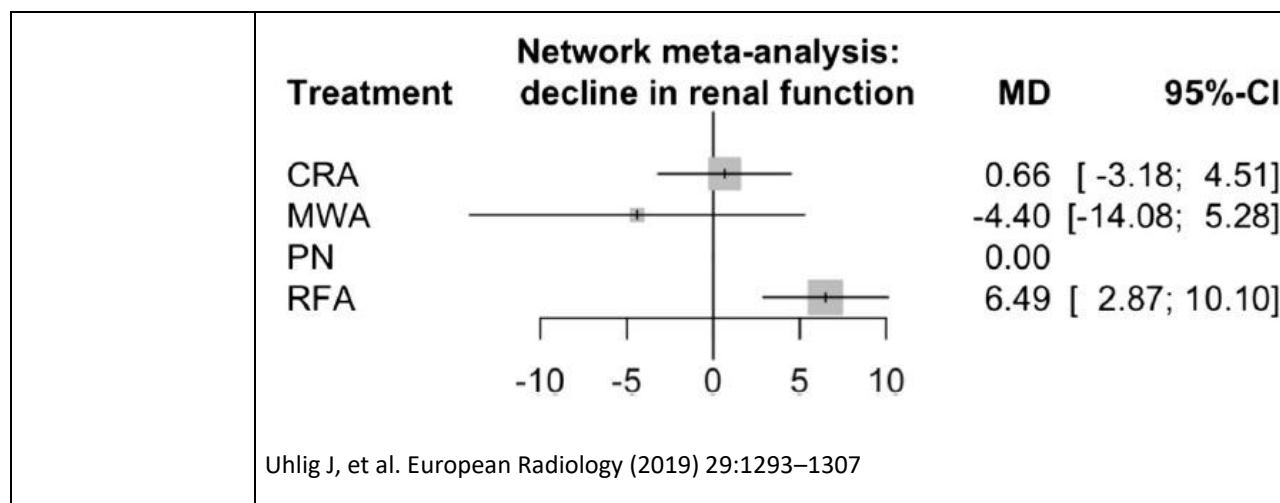
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS			
● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know					
	</				

	Network meta-analysis: local recurrence <table><tr><th>Treatment</th><th>IRR</th><th>95%-CI</th></tr><tr><td>CRA</td><td>4.13</td><td>[2.28; 7.47]</td></tr><tr><td>MWA</td><td>2.52</td><td>[1.09; 5.83]</td></tr><tr><td>PN</td><td>1.00</td><td></td></tr><tr><td>RFA</td><td>1.79</td><td>[1.16; 2.76]</td></tr></table> 	Treatment	IRR	95%-CI	CRA	4.13	[2.28; 7.47]	MWA	2.52	[1.09; 5.83]	PN	1.00		RFA	1.79	[1.16; 2.76]
Treatment	IRR	95%-CI														
CRA	4.13	[2.28; 7.47]														
MWA	2.52	[1.09; 5.83]														
PN	1.00															
RFA	1.79	[1.16; 2.76]														
	Network meta-analysis: cancer-specific mortality <table><tr><th>Treatment</th><th>IRR</th><th>95%-CI</th></tr><tr><td>CRA</td><td>2.27</td><td>[0.79; 6.49]</td></tr><tr><td>MWA</td><td>1.27</td><td>[0.03; 63.78]</td></tr><tr><td>PN</td><td>1.00</td><td></td></tr><tr><td>RFA</td><td>2.03</td><td>[0.81; 5.08]</td></tr></table> 	Treatment	IRR	95%-CI	CRA	2.27	[0.79; 6.49]	MWA	1.27	[0.03; 63.78]	PN	1.00		RFA	2.03	[0.81; 5.08]
Treatment	IRR	95%-CI														
CRA	2.27	[0.79; 6.49]														
MWA	1.27	[0.03; 63.78]														
PN	1.00															
RFA	2.03	[0.81; 5.08]														
	Network meta-analysis: all-cause mortality <table><tr><th>Treatment</th><th>IRR</th><th>95%-CI</th></tr><tr><td>CRA</td><td>2.58</td><td>[1.92; 3.46]</td></tr><tr><td>MWA</td><td>3.80</td><td>[0.15; 93.20]</td></tr><tr><td>PN</td><td>1.00</td><td></td></tr><tr><td>RFA</td><td>2.58</td><td>[1.90; 3.51]</td></tr></table> 	Treatment	IRR	95%-CI	CRA	2.58	[1.92; 3.46]	MWA	3.80	[0.15; 93.20]	PN	1.00		RFA	2.58	[1.90; 3.51]
Treatment	IRR	95%-CI														
CRA	2.58	[1.92; 3.46]														
MWA	3.80	[0.15; 93.20]														
PN	1.00															
RFA	2.58	[1.90; 3.51]														
	Uhlig J, et al. European Radiology (2019) 29:1293–1307															

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE		ADDITIONAL CONSIDERATIONS																	
○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Outcomes	With partial nephrectomy	With ablative therapy	Difference	Relative effect (95% CI)															
	Overall postoperative complications (Chan VW, et al.) assessed with: cumulative incidence estimate	24 per 100	17 per 100 (13 to 23)	7 fewer per 100 (11 fewer to 1 fewer)	RR 0.72 (0.55 to 0.94)															
	Minor postoperative complications (Chan VW, et al.)	14 per 100	11 per 100 (7 to 18)	2 fewer per 100 (7 fewer to 5 more)	RR 0.84 (0.52 to 1.34)															
	Major postoperative complications (Chan VW, et al.) assessed with: cumulative incidence estimate	4 per 100	4 per 100 (2 to 5)	0 fewer per 100 (2 fewer to 1 more)	RR 0.89 (0.59 to 1.33)															
	Post-operatively change in eGFR (Chan VW, et al.) assessed with: LS mean estimate	The mean post-operatively change in eGFR (Chan VW, et al.) was 0 ml/min/1.73m^2	The mean post-operatively change in eGFR (Chan VW, et al.) in the intervention group was 7,42 ml/min/1.73m^2 lower (13,1 lower to 1,7 lower)	MD 7.42 ml/min/1.73 m^2 lower (13.1 lower to 1.7 lower)	-															
Chan VW, et al. International Journal of Surgery 97 (2022) 106194																				
Network meta-analysis: complications Treatment CRA MWA PN RFA <table><tr><th>Treatment</th><th>OR</th><th>95%-CI</th></tr><tr><td>CRA</td><td>0.67</td><td>[0.48; 0.92]</td></tr><tr><td>MWA</td><td>0.26</td><td>[0.11; 0.60]</td></tr><tr><td>PN</td><td>1.00</td><td></td></tr><tr><td>RFA</td><td>0.89</td><td>[0.59; 1.33]</td></tr></table>						Treatment	OR	95%-CI	CRA	0.67	[0.48; 0.92]	MWA	0.26	[0.11; 0.60]	PN	1.00		RFA	0.89	[0.59; 1.33]
Treatment	OR	95%-CI																		
CRA	0.67	[0.48; 0.92]																		
MWA	0.26	[0.11; 0.60]																		
PN	1.00																			
RFA	0.89	[0.59; 1.33]																		



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				
	Outcomes		Importance	Certainty of the evidence (GRADE)
	Local Recurrence-Free Survival (Chan VW, et al.) assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate		CRITICAL	⊕⊕○○ Low ^{a,b,c,d}
	Major postoperative complications (Chan VW, et al.) assessed with: cumulative incidence estimate		CRITICAL	⊕⊕○○ Low ^{a,b,c,d}
	Post-operatively change in eGFR (Chan VW, et al.) assessed with: LS mean estimate		CRITICAL	⊕⊕○○ Low ^{a,c,e}
a. serious risk of selection bias b. serious risk of detection and performance bias c. partial nephrectomy as adequate comparator d. wide 95%CI of absolute effect, but consistent with a unique clinical interpretation; may not be downgrade e. 95%CLs consistent with different clinical interpretations				
Chan VW, et al. International Journal of Surgery 97 (2022) 106194				

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	

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	

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?"

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE / ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large costs ○ Moderate costs ● Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	

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	

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	

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	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key interest-holders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE / ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE / ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
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 either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	---	---	--	---

Quesito Clinico N°6 (continua)

Summary of Findings radioterapia stereotassica

Author(s): glp (18.07.2023)

Question: Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for primary renal cell carcinoma

Bibliography: Siva S, et al. Lancet Oncol 2022; 23: 1508–16

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Freedom from local failure (follow-up: median 5 years; assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)									
1 ^a	non-RND studies	very serious b,c	not serious	serious d	not serious e	none	5-year estimate: 93.7% (95%CI: 88.5-96.6)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
Freedom from distant failure (follow-up: median 5 years; assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)									
1 ^a	non-RND studies	very serious b,c	not serious	serious d	not serious e	none	5-year estimate: 87.3% (95%CI: 80.3-92.0)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
Progression-free Survival (follow-up: median 5 years; assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)									
1 ^a	non-RND studies	very serious b,c	not serious	serious d	not serious e	none	median estimate: 6.7 years (95%CI: 5.5-7.5) 5-year estimate: 63.6% (95%CI: 55.6-70.6)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
Cancer-specific Survival (follow-up: median 5 years; assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)									
1 ^a	non-RND studies	very serious b,c	not serious	serious d	not serious e	none	5-year estimate: 92.0% (95%CI: 85.2-95.8)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
Pre-SABR Vs post-SABR CKD (assessed with cumulative incidence estimate)									
1 ^a	non-RND studies	very serious b,c	not serious	serious d	not serious f	none	worsened: 78/167 (46.7%; 95%CI: 39.0-54.6) stable: 80/167 (47.9%; 95%CI: 40.1-55.8) improved: 5/167 (3.0%; 95%CI: 1.0-6.8)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
Median change from baseline in eGFR (assessed with median estimate)									
1 ^a	non-RND studies	serious b	not serious	serious d	serious g	none	-5.5 mL/min per 1.73 m ² (IQR: 0.0-14.2) at 1 year -10.3 mL/min per 1.73 m ² (IQR: 3.2-18.8) at 3 years -14.2 mL/min per 1.73 m ² (IQR: 5.4-22.5) at 5 years	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
Any TEAE (assessed with cumulative incidence estimate)									
1 ^a	non-RND studies	very serious b,c	not serious	serious d	not serious e	none	Grade 1-2: 70/190 (36.8%; 95%CI: 30.0-44.13) Grade 4*: 1/190 (0.5%; 95%CI: (0.0-2.9) * acute grade 4 duodenal ulcer and late grade 4 gastritis	⊕○○○ Very low	CRITICAL

a. IPD meta-analysis across 12 institutions

b. serious risk of selection bias

c. serious risk of detection / performance bias

d. noncomparative, historical control, series

e. 95%CI of estimate consistent with a unique clinical interpretation

f. wide 95%CI of estimate, but consistent with a unique clinical interpretation

g. IQR consistent with different clinical interpretations

Quesito Clinico N°6 (continua)

EtD radioterapia stereotassica

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	soprattutto in presenza di una lesione >2cm	

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Outcomes Impact	
	Freedom from local failure assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 5 years	5-year estimate: 93.7% (95%CI: 88.5–96.6)
	Freedom from distant failure assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 5 years	5-year estimate: 87.3% (95%CI: 80.3–92.0)
	Progression-free Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 5 years	median estimate: 6.7 years (95%CI: 5.5–7.5) 5-year estimate: 63.6% (95%CI: 55.6–70.6)
	Cancer-specific Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 5 years	5-year estimate: 92.0% (95%CI: 85.2–95.8)

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Outcomes	Impact
	Pre-SABR Vs post-SABR CKD assessed with: cumulative incidence estimate	worsened: 78/167 (46.7%; 95%CI: 39.0-54.6) stable: 80/167 (47.9%; 95%CI: 40.1-55.8) improved: 5/167 (3.0%; 95%CI: 1.0-6.8)
	Median change from baseline in eGFR assessed with: median estimate	-5.5 mL/min per 1.73 m ² (IQR: 0.0-14.2) at 1 year -10.3 mL/min per 1.73 m ² (IQR: 3.2-18.8) at 3 years -14.2 mL/min per 1.73 m ² (IQR: 5.4-22.5) at 5 years
	Any TEAE assessed with: cumulative incidence estimate	Grade 1-2: 70/190 (36.8%; 95%CI: 30.0-44.13) Grade 4*: 1/190 (0.5%; 95%CI: (0.0-2.9) * acute grade 4 duodenal ulcer and late grade 4 gastritis

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			

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		

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	giudizio basato solo sul bilancio tra benefici e danni non riferimenti a comparator (non dati a supporto)	

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?"

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large costs ○ Moderate costs ● Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know		

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		

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		

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		

Acceptability

Is the intervention acceptable to key interest-holders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know		

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know		

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
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

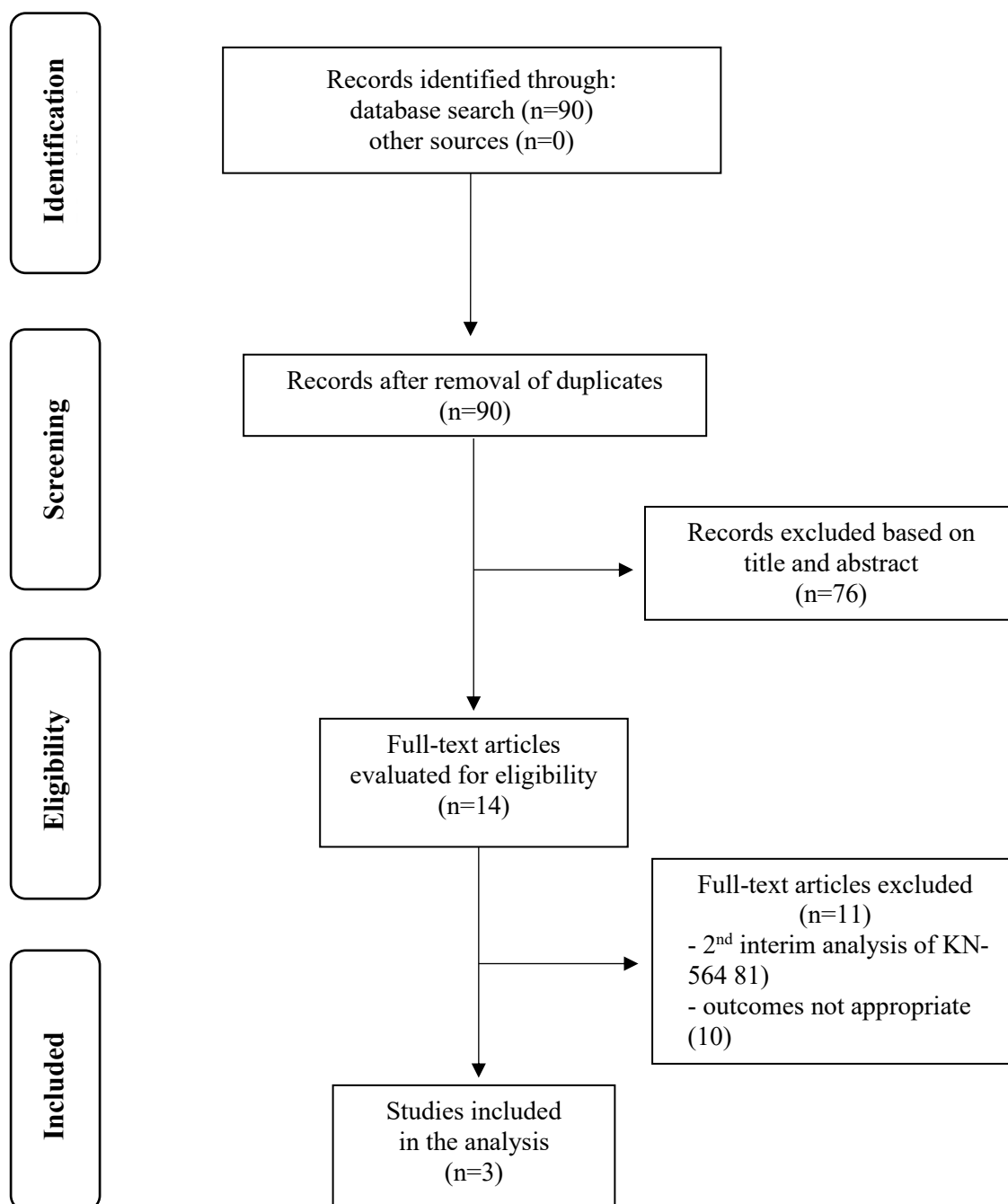
TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

Quesito N°7 (terapia adiuvante/post-nefrectomia)

La ricerca bibliografica (Embase + Medline + PubMed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND 'adjuvant therapy' NOT 'radiation' AND ('checkpoint inhibitor' OR 'immunotherapy') AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND 'article'/it AND [1-1-2020]/sd NOT [1-1-2025]/sd ha condotto alla selezione di 90 voci.

Data della ricerca bibliografica: Novembre 2024



Quesito Clinico N°7 (continua)

Summary of Findings terapia adiuvante (pembrolizumab) (1)

Author(s): glp (19-Jan-2024)

Question: Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy compared to placebo for renal-cell carcinoma

Bibliography: Choueiri TK, et al. N Engl J Med. 2021 Aug 19;385(8):683-694 & Choueiri TK, et al. N Engl J Med. 2024 Apr 18;390(15):1359-1371.

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Pembrolizumab after nephrectomy	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Disease-Free Survival (Primary Censoring Rule) Based on Investigator Assessment (follow-up: median 57.2 months in control arm; assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)

1	RCT	not serious a	not applicable b	not serious c	not serious d,e	not applicable b	496	498	HR 0.72 (0.59 to 0.87)	risk difference 10 fewer per 100 (from 15 fewer to 4 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
							-	baseline risk 45.0%				

Event-Free Survival (EFS) by BICR^f (follow-up: median 57.2 months in control arm; assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)

1	RCT	not serious a,g	not applicable b	not serious c	serious h	not applicable b	496	498	RR 0.77 (0.63 to 0.95)	risk difference 10 fewer per 100 (from 17 fewer to 2 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT
							-	baseline risk 45.0%				

Overall Survival (follow-up: median 57.2 months in control arm; assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)

1	RCT	not serious a	not applicable b	not serious c	not serious d,i	not applicable b	496	498	HR 0.62 (0.44 to 0.87)	risk difference 6 fewer per 100 (from 9 fewer to 2 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
							-	baseline risk 16.0%				

Change from Baseline in FKSI-DRS Score to Week 52 (assessed with LS mean)

1	RCT	not serious a	not applicable b	not serious c	not serious j	not applicable b	483	493	-	difference in mean 0.69 points lower (1.24 lower to 0.14 lower)	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
---	-----	------------------	---------------------	------------------	------------------	---------------------	-----	-----	---	--	--------------	-----------

Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL to Week 52 (assessed with LS mean)

1	RCT	not serious a	not applicable b	not serious c	not serious k	not applicable b	484	492	-	difference in mean 2.61 points lower (5.25 lower to 0.03 higher)	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
---	-----	------------------	---------------------	------------------	------------------	---------------------	-----	-----	---	---	--------------	-----------

a. double-blind design

b. a single study

c. no active treatment as adequate comparator

d. wide 95%CI of absolute effect, but consistent with a unique clinical interpretation; may not be downgraded

e. 398 events observed / 332 planned (119.9% information fraction)

f. time from randomization to the first disease recurrence by BICR among participants who were assessed by BICR with no evidence of disease (ie, NED) at baseline; or disease progression among participants who were assessed by BICR with evidence of disease (ie, non-NED) at baseline, or death due to any cause, whichever occurred first.

g. NED status at baseline assessed by BICR

h. 95%CLs of absolute effect consistent with both greater and marginally better efficacy

i. 141 events observed / 200 planned (70.5% information fraction)

j. 95%CI of absolute difference consistent with a unique recommendation [MID for FKSI-DRS: 3 points (Cella D, et al. Value Health 2007;10:285-93)]

k. 95%CI of absolute difference consistent with a unique recommendation [MID for EORTC QLQ-C30 GHS: 10 points (Snyder CF, et al. Qual Life Res 2015;24:1207-16)]

Quesito Clinico N°7 (continua)

Summary of Findings terapia adiuvante (pembrolizumab) (2)

Author(s): glp (19-May-2024)

Question: Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy compared to placebo for renal-cell carcinoma

Bibliography: Choueiri TK, et al. N Engl J Med. 2021 Aug 19;385(8):683-694 & Choueiri TK, et al. N Engl J Med. 2024 Apr 18;390(15):1359-1371.

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Pembrolizumab after nephrectomy	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Grade 3-5 Drug-related Adverse Events (assessed with cumulative incidence)

1	RCT	not serious ^a	not applicable ^b	not serious ^c	not serious ^d	not applicable ^b	92/488 (18.9%)	6/496 (1.2%)	RR 15.58 (6.88 to 35.25)	risk difference 18 more per 100 (from 14 more to 21 more) ^e	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
---	-----	--------------------------	-----------------------------	--------------------------	--------------------------	-----------------------------	----------------	--------------	--------------------------	--	-----------	-----------

Drug-related Adverse Events leading to Discontinuation of Any Drug (assessed with cumulative incidence)

1	RCT	not serious ^a	not applicable ^b	not serious ^c	not serious ^d	not applicable ^b	89/488 (18.2%)	4/496 (0.8%)	RR 22.61 (8.37 to 61.10)	risk difference 17 more per 100 (from 14 more to 21 more) ^e	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
---	-----	--------------------------	-----------------------------	--------------------------	--------------------------	-----------------------------	----------------	--------------	--------------------------	--	-----------	-----------

Drug-related Adverse Events leading to Death (assessed with cumulative incidence)

1	RCT	not serious ^a	not applicable ^b	not serious ^c	not serious ^d	not applicable ^b	0/488 (0.0%)	0/496 (0.0%)	not estimable	risk difference 0 fewer per 100 (from 1 fewer to 1 more) ^e	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
---	-----	--------------------------	-----------------------------	--------------------------	--------------------------	-----------------------------	--------------	--------------	---------------	---	-----------	-----------

Immune-mediated Adverse Events (assessed with cumulative incidence)

1	RCT	not serious ^a	not applicable ^b	not serious ^c	not serious ^d	not applicable ^b	174/488 (35.7%)	36/496 (7.3%)	RR 4.91 (3.51 to 6.88)	risk difference 28 more per 100 (from 24 more to 33 more) ^e	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
---	-----	--------------------------	-----------------------------	--------------------------	--------------------------	-----------------------------	-----------------	---------------	------------------------	--	-----------	-----------

Immune-mediated Hypothyroidism (assessed with cumulative incidence)

1	RCT	not serious ^a	not applicable ^b	not serious ^c	not serious ^f	not applicable ^b	103/488 (21.1%)	18/496 (3.6%)	RR 5.82 (3.58 to 9.44)	risk difference 17 more per 100 (from 14 more to 22 more) ^e	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
---	-----	--------------------------	-----------------------------	--------------------------	--------------------------	-----------------------------	-----------------	---------------	------------------------	--	-----------	-----------

Immune-mediated Hyperthyroidism (assessed with cumulative incidence)

1	RCT	not serious ^a	not applicable ^b	not serious ^c	not serious ^d	not applicable ^b	62/488 (12.7%)	1/496 (0.2%)	RR 63.02 (8.77 to 452.66)	risk difference 13 more per 100 (from 10 more to 16 more) ^e	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
---	-----	--------------------------	-----------------------------	--------------------------	--------------------------	-----------------------------	----------------	--------------	---------------------------	--	-----------	-----------

Immune-mediated Pneumonitis (assessed with cumulative incidence)

1	RCT	not serious ^a	not applicable ^b	not serious ^c	serious ^f	not applicable ^b	11/488 (2.3%)	5/496 (1.0%)	RR 2.24 (0.78 to 6.39)	risk difference 1 more per 100 (from 4 more to 3 fewer) ^e	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT
---	-----	--------------------------	-----------------------------	--------------------------	----------------------	-----------------------------	---------------	--------------	------------------------	--	---------------	-----------

Immune-mediated Adrenal Insufficiency (assessed with cumulative incidence)

1	RCT	not serious ^a	not applicable ^b	not serious ^c	not serious ^d	not applicable ^b	10/488 (2.0%)	1/496 (0.2%)	RR 10.16 (1.31 to 79.10)	risk difference 2 more per 100 (from 1 more to 4 more) ^e	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
---	-----	--------------------------	-----------------------------	--------------------------	--------------------------	-----------------------------	---------------	--------------	--------------------------	---	-----------	-----------

a. double-blind design

b. a single study

c. no active treatment as adequate comparator

d. 95%CI of absolute effect consistent with a unique clinical interpretation

e. Miettinen O & Nurminen M. Statistics in Medicine 1985; 4: 213-226

f. 95%CLs of absolute effect consistent with opposite clinical interpretations

Quesito Clinico N°7 (continua)

EtD terapia adiuvante (pembrolizumab)

Problem Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Renal cell carcinoma (RCC) is the third most common urological malignancy [1,2] Worldwide, RCC account as 16th tumor in incidence and mortality with 431,288 and 179,386 new cases and new deaths, respectively, with his incidence rising in the last years. Most patients are diagnosed with localized and regional disease, with only 15 to 25% of the patients diagnosed as metastatic disease [2,3]. Unfortunately, 40 to 80% of patients with nonmetastatic high-risk disease relapse after surgery [4]. Clinical and pathological features as tumor stage, histological subtype, grade, and lymph node status are associated with risk of relapse and death [5]. To reduce the risk of recurrence and/or to improve overall survival (OS), adjuvant trials using “old” immunotherapy with interferon and/or interleukin-2, with or without chemotherapy and vaccines failed to show any improvement in disease free survival (DFS) and/or OS [6]. Studies evaluating adjuvant treatment with antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors (TKI) as sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, and the m-TOR inhibitor everolimus were disappointing with five out six trials been negative [4,7,8]. 1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world-wide for 36 cancers in 185 countries. <i>CA Cancer J Clin</i> . 2021;71:209–249 . 2. Huang J, Leung DK, Chen EO, Lok V, Leung S, Wong I, et al. A global trend analysis of kidney cancer incidence and mortality and their associations with smoking, alcohol consumption, and metabolic syndrome. <i>Eur Urol Focus</i> . 2022;8:200–209 . 3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. <i>CA Cancer J Clin</i> . 2022;72:7–33 . 4. Larroquette M, Peyraud F, Domblides C, Lefor F, Bernhard JC, Ravaud A, et al. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma: current knowledges and future perspectives. <i>Cancer Treat Rev</i> . 2021;97 . 5. Bazzi WM, Sjoberg DD, Feuerstein MA, Maschino A, Verma S, Bernstein M, et al. Long-term survival rates after resection for locally advanced kidney cancer: Memorial Sloan Kettering Cancer Center 1989 to 2012 experience. <i>J Urol</i> . 2015;193:1911–1916 . 6. Bandini M, Smith A, Marchioni M, Pompe RS, Martel TF, Cindolo L, et al. Adjuvant therapies in nonmetastatic renal-cell carcinoma: a review of the literature. <i>Clin Genitourin Cancer</i> . 2018;16:176–183 . 7. Ryan CW, Tangen C, Heath E, Stein M, Meng M, Alva A, et al. EVEREST: Everolimus for renal cancer ensuing surgical therapy—a phase III study (SWOG S0931, NCT01120249). <i>J Clin Oncol</i> . 2022;40(17_suppl):LBA4500–LBA4500 . 8. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. <i>N Engl J Med</i> . 2016;375:2246–2254 .	

Desirable effects

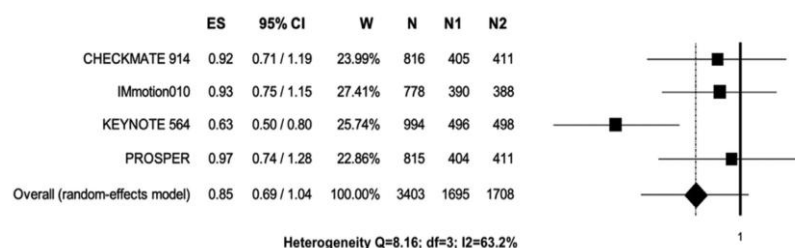
How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT

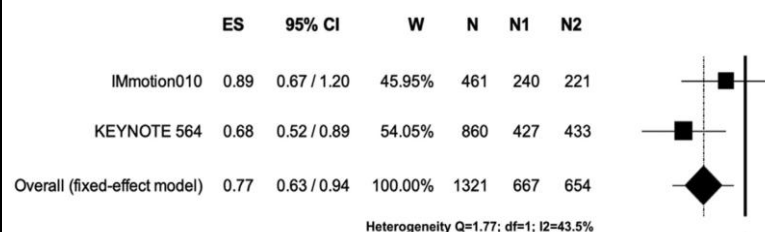
- Trivial
- Small
- Moderate
- Large
- Varies
- Don't know

RESEARCH EVIDENCE

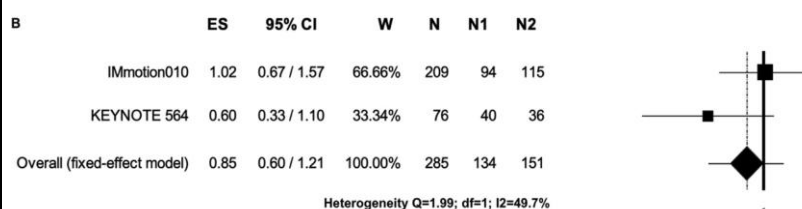
DFS ITT population



DFS Intermediate-high Risk population

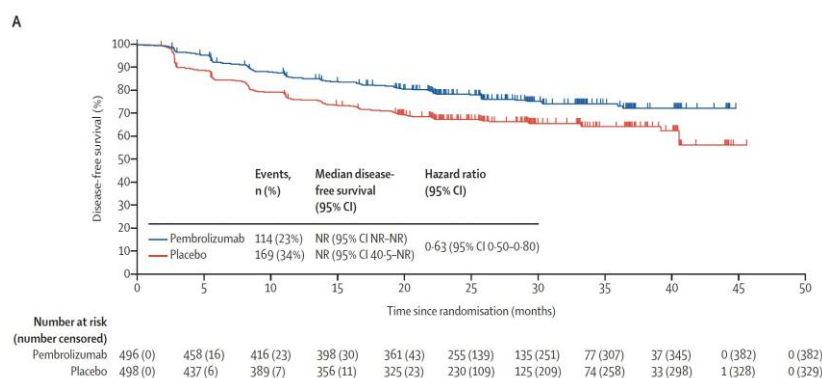


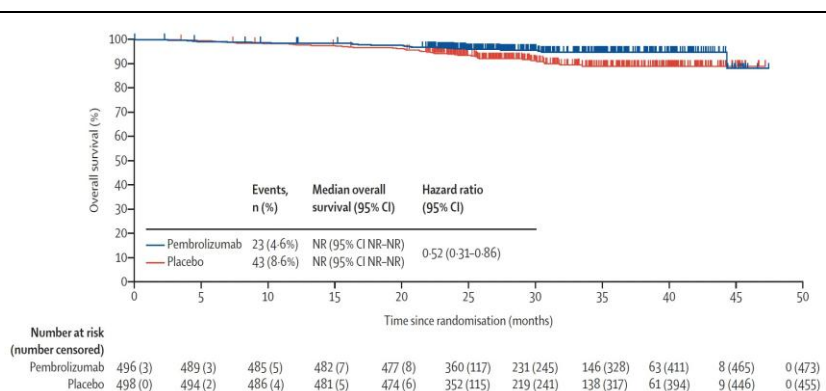
DFS M1 NED population



Monteiro FSM, et al Clin Genitourin Cancer. 2023 Jan 20:S1558-7673(23)00025-3

DFS & OS ITT population





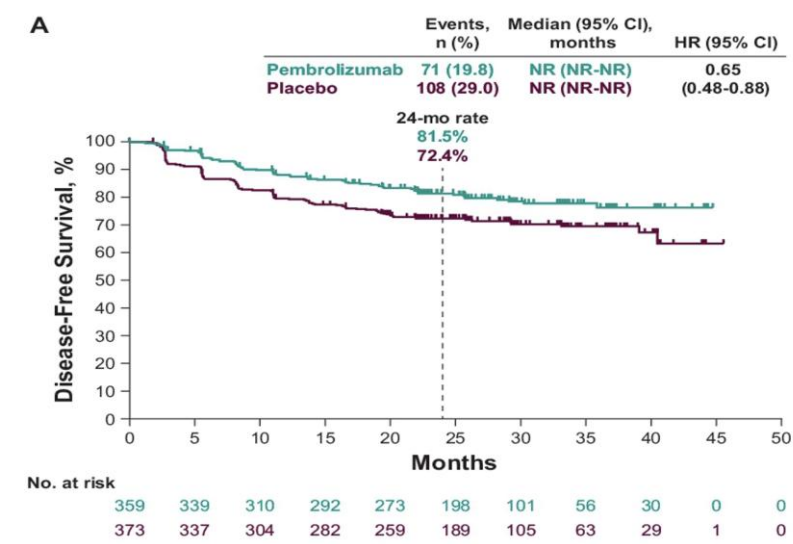
Outcomes	With placebo	With Pembrolizumab after nephrectomy	Difference	Relative effect (95% CI)
Disease-Free Survival (Primary Censoring Rule) Based on Investigator Assessment assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months in control arm	34 per 100	23 per 100 (19 to 28)	11 fewer per 100 (15 fewer to 6 fewer)	HR 0.63 (0.50 to 0.80) [Disease-Free Survival (Primary Censoring Rule) Based on Investigator Assessment]
Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months in control arm	8 per 100	4 per 100 (3 to 7)	4 fewer per 100 (5 fewer to 1 fewer)	HR 0.52 (0.31 to 0.86) [Overall Survival]

Powles T, et al. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1133–44

Outcomes	With placebo	With Pembrolizumab after nephrectomy	Difference	Relative effect (95% CI)
Change from Baseline in FKSI-DRS Score to Week 52 assessed with: LS mean	The mean change from Baseline in FKSI-DRS Score to Week 52 was 0 points	The mean change from Baseline in FKSI-DRS Score to Week 52 in the intervention group was 0,67 difference in mean points lower (1,23 lower to 0,12 lower)	difference in mean 0.67 points lower (1.23 lower to 0.12 lower)	-
Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL to Week 52 assessed with: LS mean	The mean change from Baseline in EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL to Week 52 was 0 points	The mean change from Baseline in EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL to Week 52 in the intervention group was 2,57 difference in mean points lower (5,22 lower to 0,08 higher)	difference in mean 2.57 points lower (5.22 lower to 0.08 higher)	-

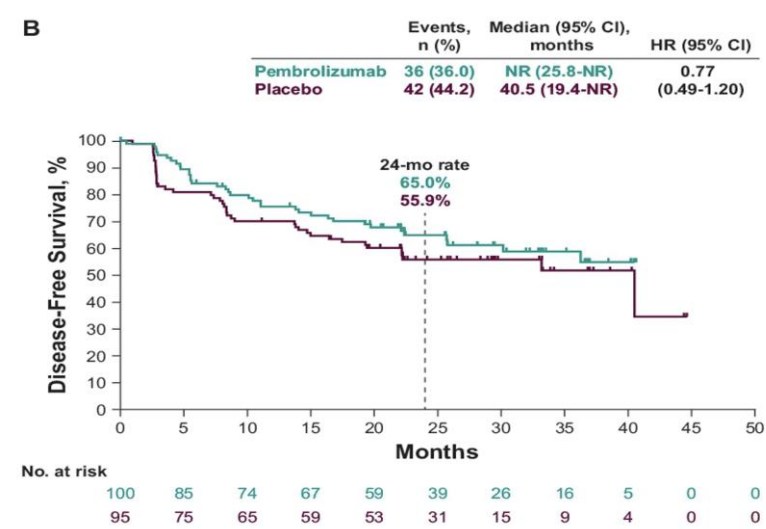
Choueiri TK, et al. *N Engl J Med* 2021;385:683-94

DFS Intermediate Risk population

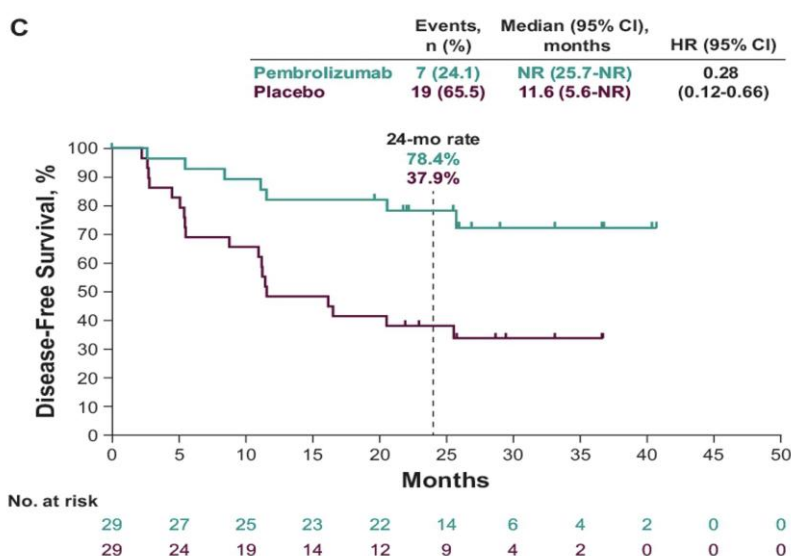


Outcomes	With placebo	With Pembrolizumab after nephrectomy	Difference	Relative effect (95% CI)
Disease-free Survival Intermediate risk assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months in control arm	30 per 100	21 per 100 (16 to 27)	9 fewer per 100 (14 fewer to 3 fewer)	HR 0.65 (0.48 to 0.88) [Disease-free Survival Intermediate risk]

DFS High Risk population



Outcomes	With placebo	With Pembrolizumab after nephrectomy	Difference	Relative effect (95% CI)
Disease-free Survival high risk assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months in control arm	66 per 100	56 per 100 (41 to 73)	10 fewer per 100 (25 fewer to 7 more)	HR 0.77 (0.49 to 1.20) [Disease-free Survival high risk]

DFS M1 NED population

Outcomes	With placebo	With Pembrolizumab after nephrectomy	Difference	Relative effect (95% CI)
Disease-free Survival M1 NED assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months ^a	66 per 100	26 per 100 (12 to 51)	40 fewer per 100 (54 fewer to 15 fewer)	HR 0.28 (0.12 to 0.66) [Disease-free Survival M1 NED]

- a. patients with M1 stage and no evidence of disease after resection of oligometastatic sites

Choueiri TK, et al. *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 6_suppl (February 20, 2023) 679-679.

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know						
	Outcomes	With placebo	With Pembrolizumab after nephrectomy	Difference	Relative effect (95% CI)	
	Grade 3-5 Drug-related Adverse Events assessed with: cumulative incidence	18 per 100	32 per 100 (26 to 40)	14 more per 100 (8 more to 23 more)	RR 1.81 (1.44 to 2.28)	
	Drug-related Adverse Events leading to Discontinuation of Any Drug assessed with: cumulative incidence	1 per 100	18 per 100 (7 to 49)	17 more per 100 (6 more to 48 more)	RR 22.61 (8.37 to 61.10)	
	Drug-related Adverse Events leading to Death assessed with: cumulative incidence	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)	0 fewer per 100 (0 fewer to 0 fewer)	not estimable	
	Immune-mediated Adverse Events assessed with: cumulative incidence	7 per 100	36 per 100 (25 to 50)	28 more per 100 (18 more to 43 more)	RR 4.91 (3.51 to 6.88)	
	Immune-mediated Hypothyroidism assessed with: cumulative incidence	4 per 100	21 per 100 (13 to 34)	17 more per 100 (9 more to 31 more)	RR 5.82 (3.58 to 9.44)	
	Immune-mediated Hyperthyroidism assessed with: cumulative incidence	0 per 100	13 per 100 (2 to 91)	13 more per 100 (2 more to 91 more)	RR 63.02 (8.77 to 452.66)	
	Immune-mediated Pneumonitis assessed with: cumulative incidence	1 per 100	2 per 100 (1 to 6)	1 more per 100 (0 fewer to 5 more)	RR 2.24 (0.78 to 6.39)	
	Immune-mediated Adrenal Insufficiency assessed with: cumulative incidence	0 per 100	2 per 100 (0 to 16)	2 more per 100 (0 fewer to 16 more)	RR 10.16 (1.31 to 79.10)	
<i>Choueiri TK, et al. N Engl J Med 2021;385:683-94</i>						

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	<table> <tr> <th>Outcomes</th><th>Importance</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr> <tr> <td>Disease-Free Survival (Primary Censoring Rule) Based on Investigator Assessment assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months in control arm</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕⊕⊕ High^{a,b,c,d}</td></tr> <tr> <td>Disease-free Survival Intermediate risk assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months in control arm</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕⊕○ Moderate^{a,b,c,e}</td></tr> <tr> <td>Disease-free Survival high risk assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months in control arm</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕○○ Low^{a,b,f,g}</td></tr> <tr> <td>Disease-free Survival M1 NED assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months^h</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕⊕⊕ High^{a,b,c,i}</td></tr> <tr> <td>Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months in control arm</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕⊕○ Moderate^{a,b,j,k}</td></tr> <tr> <td>Grade 3-5 Drug-related Adverse Events assessed with: cumulative incidence</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕⊕⊕ High^{a,b,c}</td></tr> <tr> <td>Drug-related Adverse Events leading to Discontinuation of Any Drug assessed with: cumulative incidence</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕⊕⊕ High^{a,b,l}</td></tr> <tr> <td>Drug-related Adverse Events leading to Death assessed with: cumulative incidence</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕⊕⊕ High^{a,b,l}</td></tr> </table> a. double-blind design b. a single study c. wide 95%CI of absolute effect, but consistent with a unique clinical interpretation; may not be downgraded d. 283 events observed / 332 planned (85% information fraction) e. intermediate risk feature not a stratification factor f. high risk feature not a stratification factor g. 95%CLs of absolute effect consistent with opposite clinical interpretations h. patients with M1 stage and no evidence of disease after resection of oligometastatic sites i. M1-NED as stratification factor j. 95%CLs of absolute effect consistent with both greater and comparable efficacy k. 66 events observed / 200 planned (33% information fraction) l. 95%CI of absolute effect consistent with a unique clinical interpretation	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)	Disease-Free Survival (Primary Censoring Rule) Based on Investigator Assessment assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months in control arm	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High ^{a,b,c,d}	Disease-free Survival Intermediate risk assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months in control arm	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate ^{a,b,c,e}	Disease-free Survival high risk assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months in control arm	CRITICAL	⊕⊕○○ Low ^{a,b,f,g}	Disease-free Survival M1 NED assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months ^h	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High ^{a,b,c,i}	Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months in control arm	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate ^{a,b,j,k}	Grade 3-5 Drug-related Adverse Events assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High ^{a,b,c}	Drug-related Adverse Events leading to Discontinuation of Any Drug assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High ^{a,b,l}	Drug-related Adverse Events leading to Death assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High ^{a,b,l}	
Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)																											
Disease-Free Survival (Primary Censoring Rule) Based on Investigator Assessment assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months in control arm	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High ^{a,b,c,d}																											
Disease-free Survival Intermediate risk assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months in control arm	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate ^{a,b,c,e}																											
Disease-free Survival high risk assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months in control arm	CRITICAL	⊕⊕○○ Low ^{a,b,f,g}																											
Disease-free Survival M1 NED assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months ^h	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High ^{a,b,c,i}																											
Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 29.2 months in control arm	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate ^{a,b,j,k}																											
Grade 3-5 Drug-related Adverse Events assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High ^{a,b,c}																											
Drug-related Adverse Events leading to Discontinuation of Any Drug assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High ^{a,b,l}																											
Drug-related Adverse Events leading to Death assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High ^{a,b,l}																											

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	Patient perceptions of benefits and risks of adjuvant therapy in renal cell carcinoma <i>Battle D, et al. jco 2023.41.6_suppl.663</i> <i>Staehler M, et al. J Urol 2023; 209 (suppl 4) e378</i> • Patients with high-risk localized disease estimate their recurrence risk to be higher than what their doctors assess their risk to be. • When weighing decisions about adjuvant therapy, patients rank risk of dying from cancer over risks related to toxicity. • An overestimation of benefits of adjuvant therapy is noted with one quarter of patients believing that adjuvant therapy will reduce their risk of recurrence by 50 percent or more. The findings highlight the importance of effective communication between patients and providers regarding the risks and benefits of adjuvant therapy to promote an informed and shared decision.

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	

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?"

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE / ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	

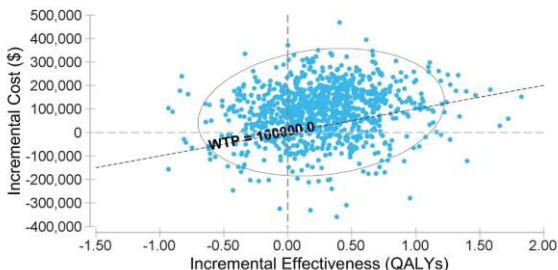
Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies		

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	Cost-effectiveness of Adjuvant Pembrolizumab After Nephrectomy for High-risk Renal Cell Carcinoma: Insights for Patient Selection From a Markov Model <i>Sharma V, et al. J Urol 2023 Jan;209(1):89-98.</i> Materials and methods: Decision-analytic Markov modeling was used to conduct a cost-utility analysis of adjuvant pembrolizumab versus observation after nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma, using data from KEYNOTE-564 to inform model probabilities. Primary outcomes were quality-adjusted life years, Medicare costs, and incremental cost-effectiveness ratios. The willingness-to-pay threshold utilized was \$100,000/quality-adjusted life year. Results: At 5 years, adjuvant treatment with pembrolizumab resulted in 0.3 additional quality-adjusted life years at an additional cost of \$99,484 relative to observation. Upon simulation, pembrolizumab was cost-effective for 29% of patients at 5 years. Specifically, we found that pembrolizumab would be cost-effective at 5 years for patients with at least a 59% 5 year risk of progression, which corresponds to a Mayo Progression-free Survival Score ≥ 10. B) Incremental Cost-Effectiveness: Pembro v. Placebo 

	Conclusions: At current prices, adjuvant pembrolizumab was found to be cost-effective only for the highest risk subset of clear cell renal cell carcinoma patients 5 years after treatment, including patients with complete metastasectomy, regional lymph node involvement, or ≥ 7cm pT3 tumors with sarcomatoid features. Longer-term trial data, including overall survival results, are necessary to confirm these extrapolations.
--	---

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		

Acceptability

Is the intervention acceptable to key interest-holders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know		

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know		

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
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

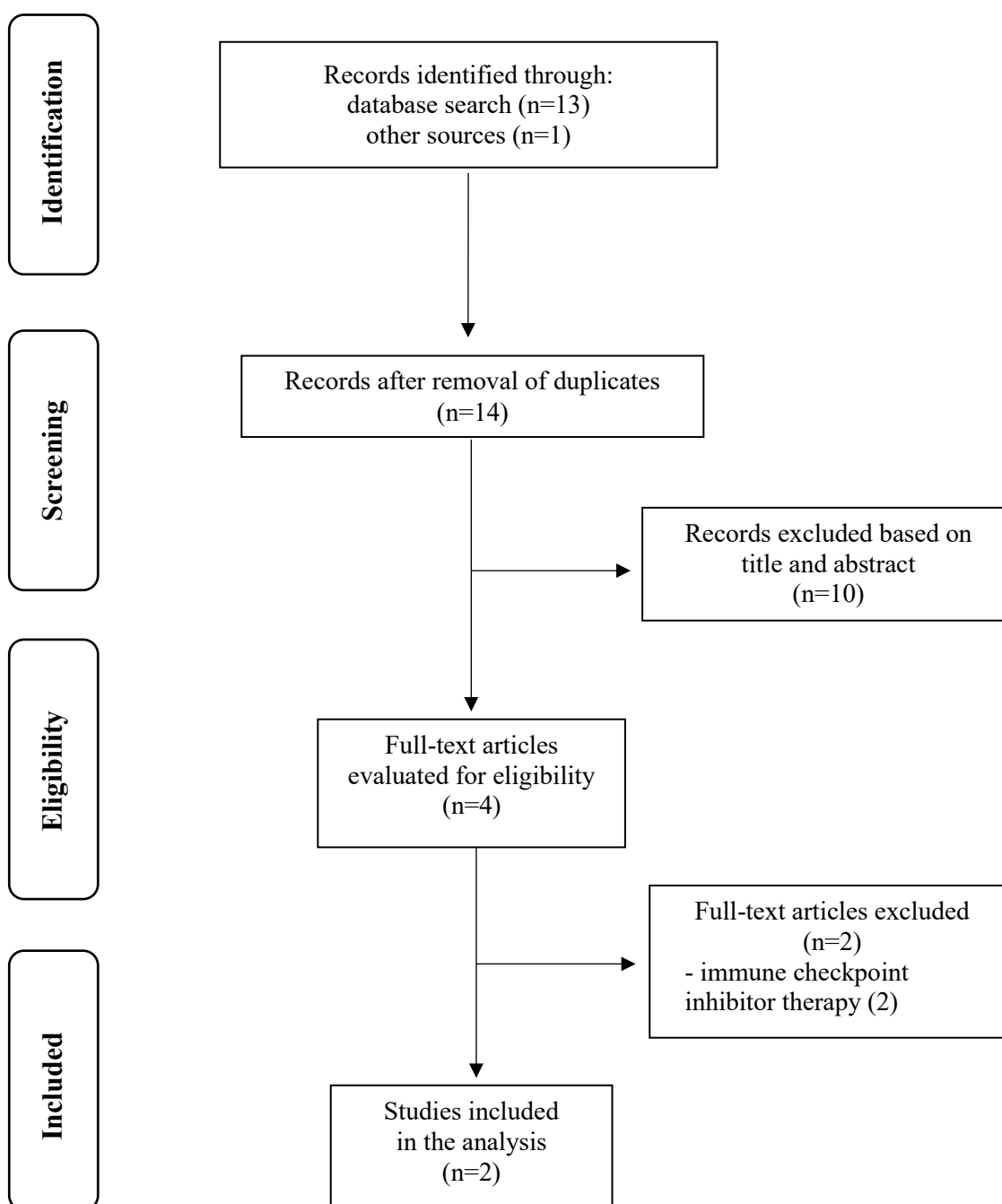
Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	---	--	---

Quesito N°8 (terapia neoadiuvante)

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 ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND ('article'/it OR 'review'/it) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-1-2025]/sd ha condotto alla selezione di 13 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

Data della ricerca bibliografica: Novembre 2024

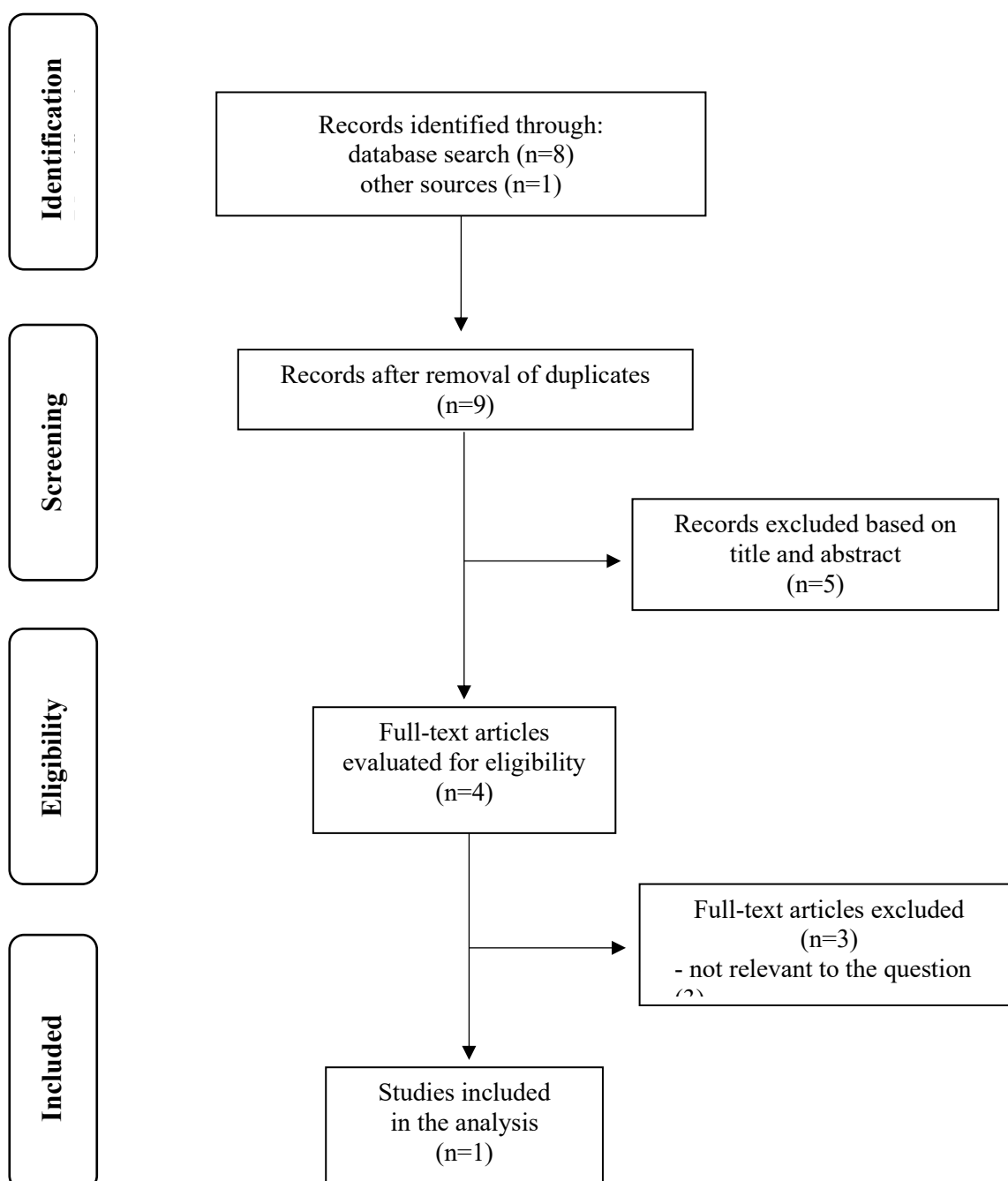


Quesito N°9 (nephrectomia citoriduttrice)

La ricerca bibliografica (Embase + Medline + PubMed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND 'metastatic' AND ('nephrectomy'/mj OR 'cytoreductive nephrectomy'/mj 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 ('article'/it) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2025]/sd ha condotto alla selezione di 8 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

Data della ricerca bibliografica: Novembre 2024

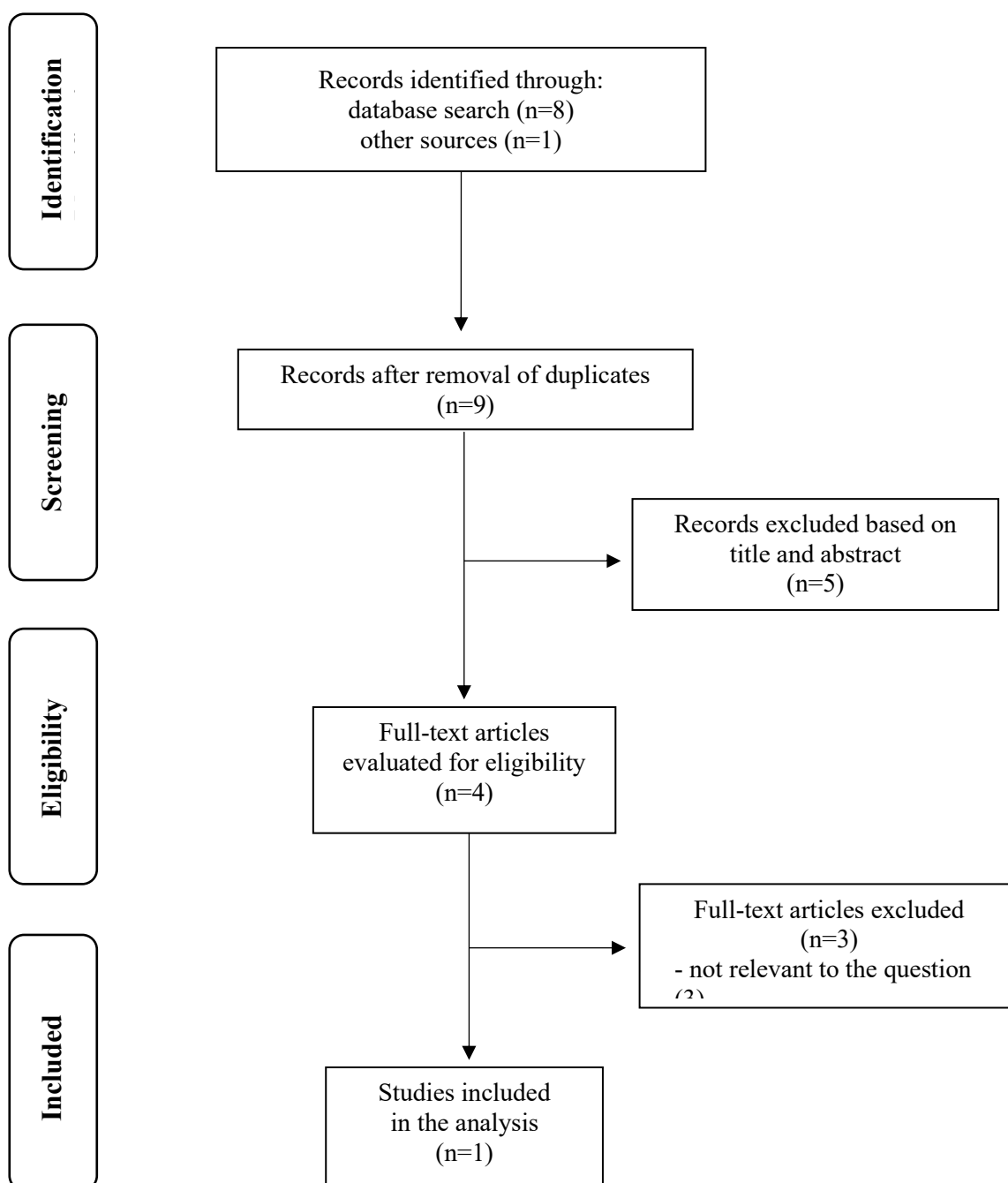


Quesito N°10 (nephrectomia differita)

La ricerca bibliografica (Embase + Medline + PubMed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND 'metastatic' AND ('deferred 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 ('article'/it) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2025]/sd ha condotto alla selezione di 8 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

Data della ricerca bibliografica: Novembre 2024

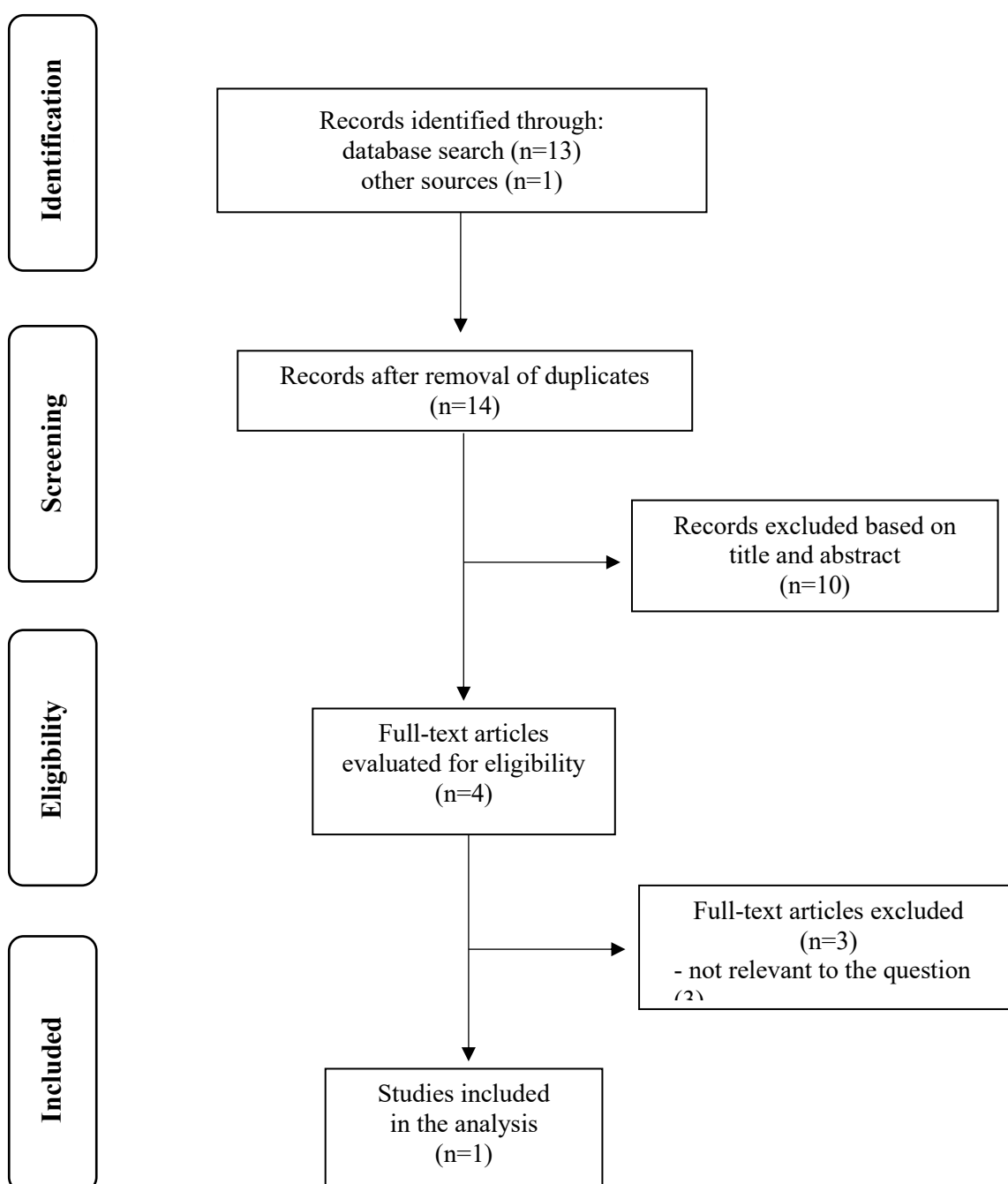


Quesito N°11 (1a linea rischio favorevole)

La ricerca bibliografica (Embase + Medline + PubMed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND ('metastatic' OR 'advanced') AND ('pazopanib' OR 'sunitinib' OR 'TKI') AND [english]/lim AND ('favorable' OR 'favourable') AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2025]/sd AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) ha condotto alla selezione di 13 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

Data della ricerca bibliografica: Novembre 2024

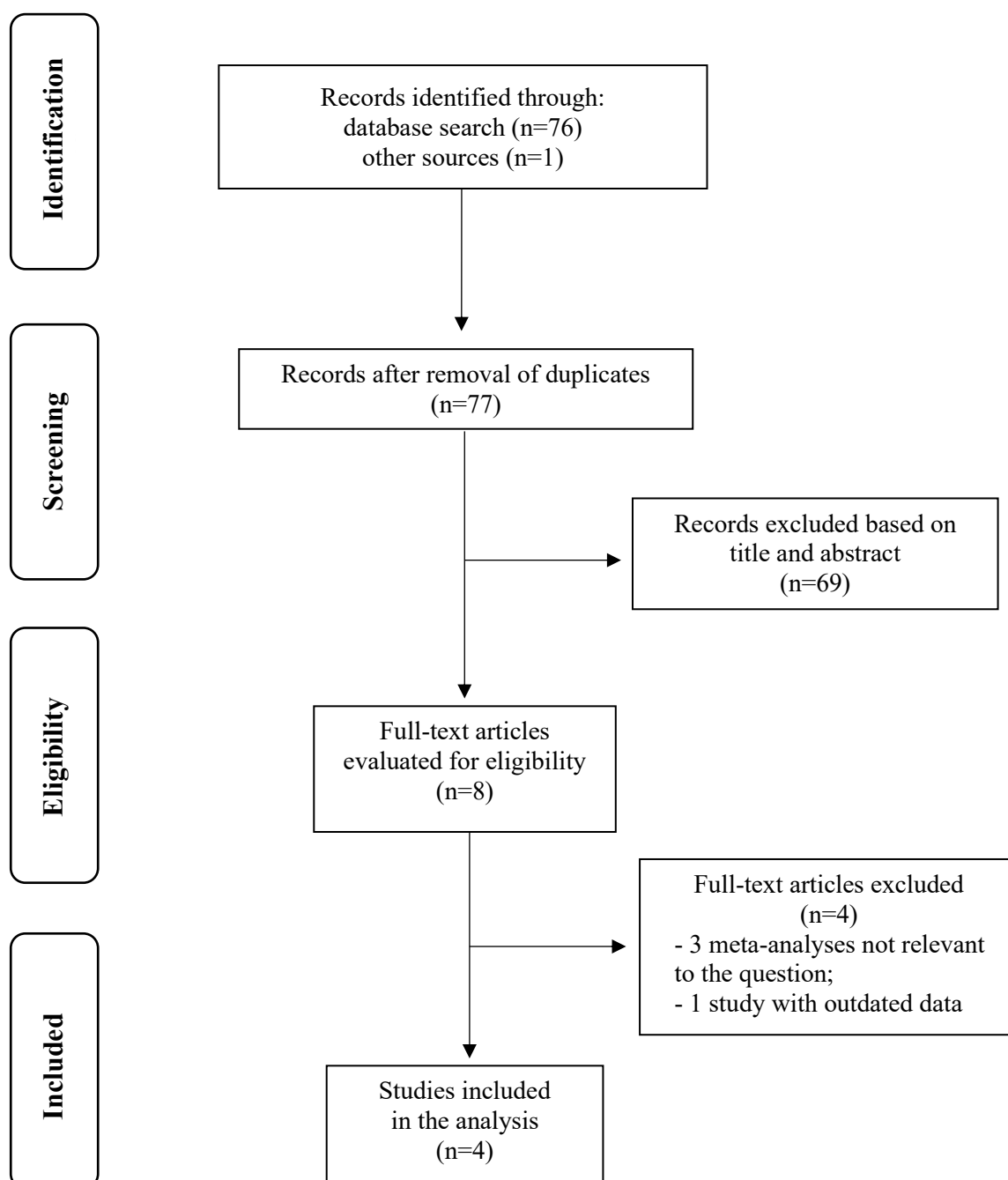


Quesito N°12 (cabozantinib 1a linea rischio intermedio-alto)

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 [1-1-2025]/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 76 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

Data della ricerca bibliografica: Novembre 2024

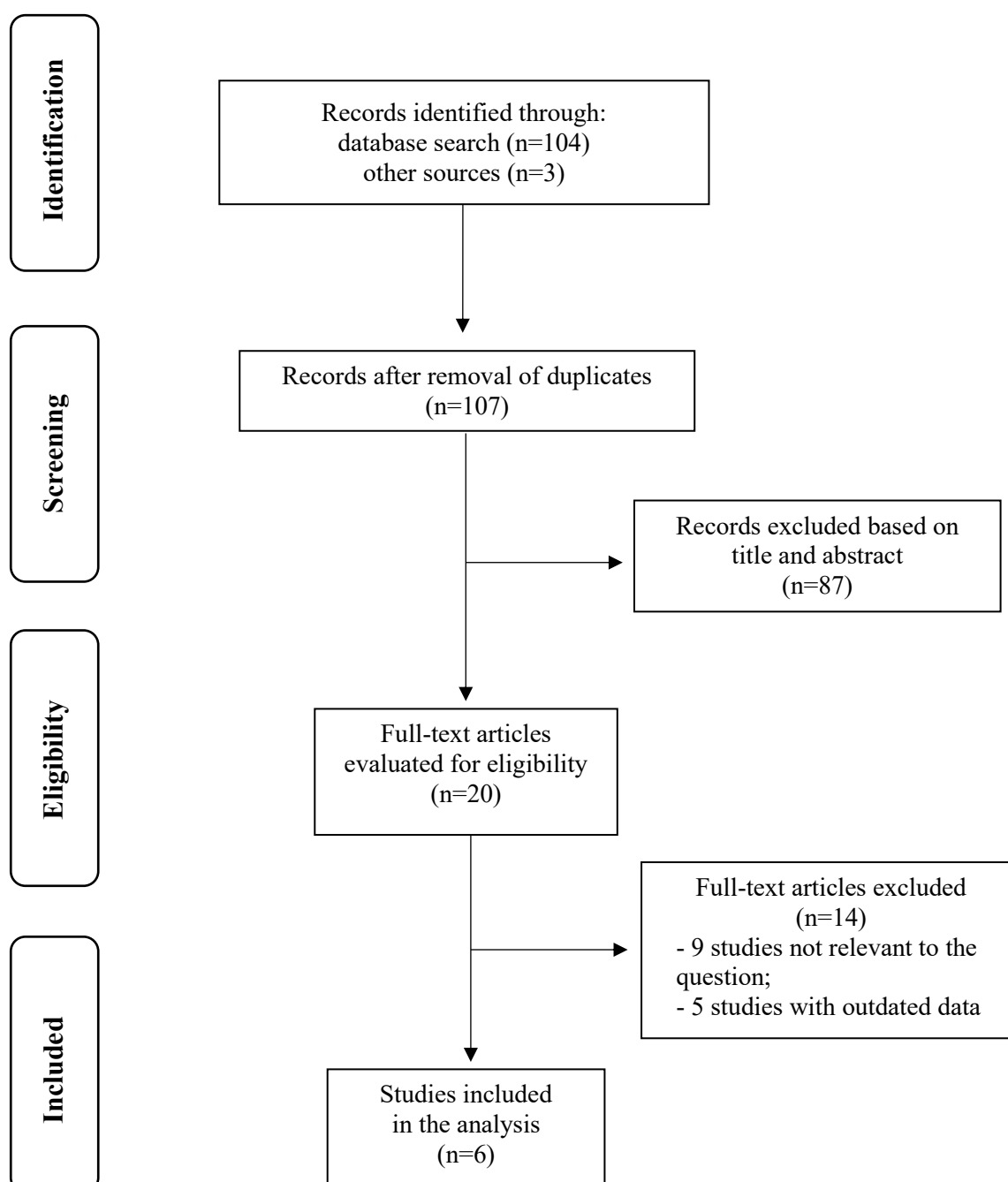


Quesito N°13 (IO+IO e IO+TKi in 1a linea, rischio intermedio-alto)

La ricerca bibliografica (Embase + Medline + PubMed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND ('metastatic' OR 'advanced') AND ('checkpoint' OR 'immunotherapy') AND 'intermediate' OR 'poor') AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-1-2025]/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 104 voci.

Sono stati inoltre aggiunti 3 lavori (1 pubblicato in estenso e 2 aggiornamenti in forma di abstract) non riscontrati tra i risultati della strategia di ricerca ma ritenuti necessari per rispondere al quesito e formulare la raccomandazione clinica.

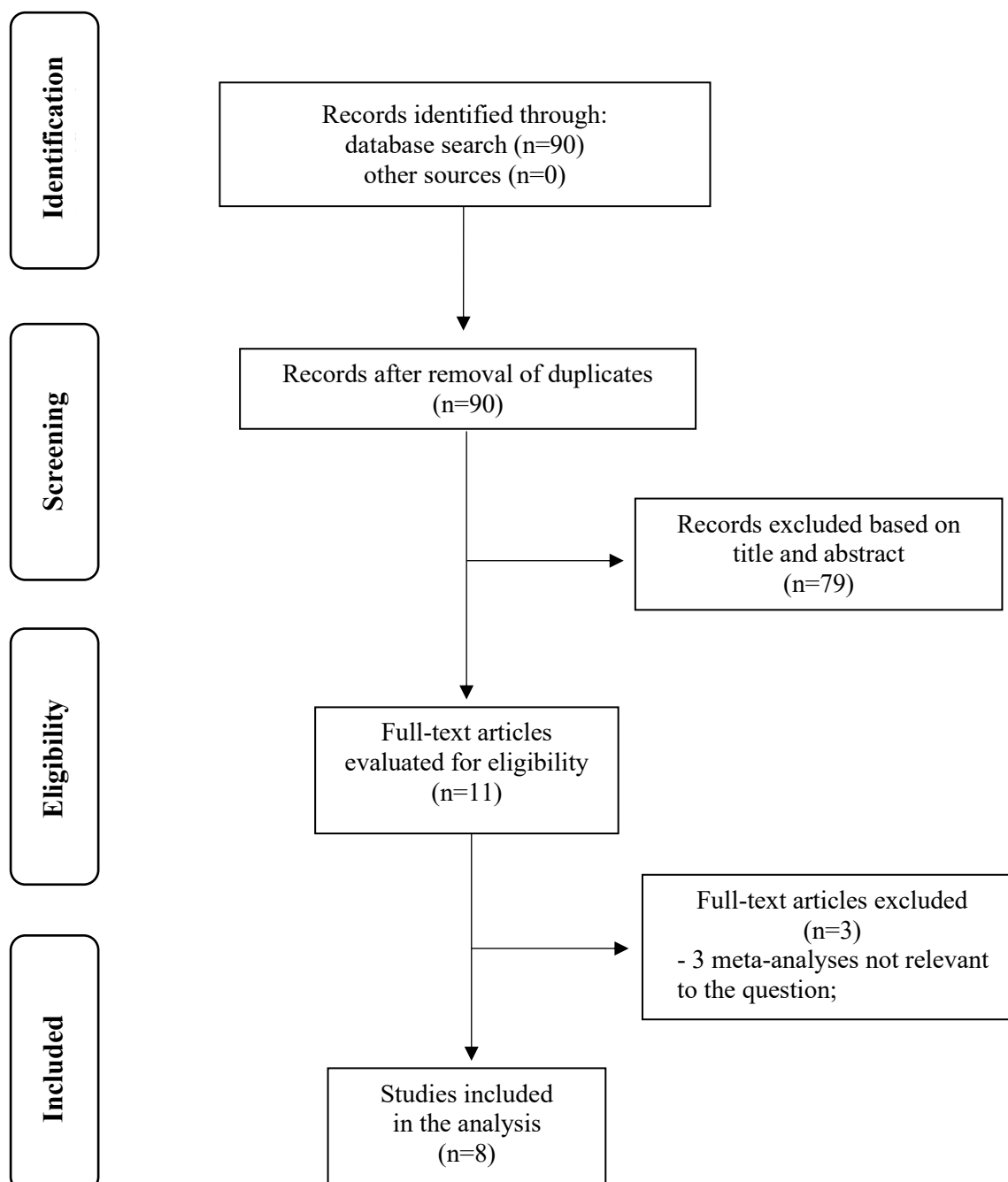
Data della ricerca bibliografica: Novembre 2024



Quesito N°14 (nivolumab 2a-3a linea dopo VEGFR-TKI)

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 [1-1-2022]/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 90 voci.

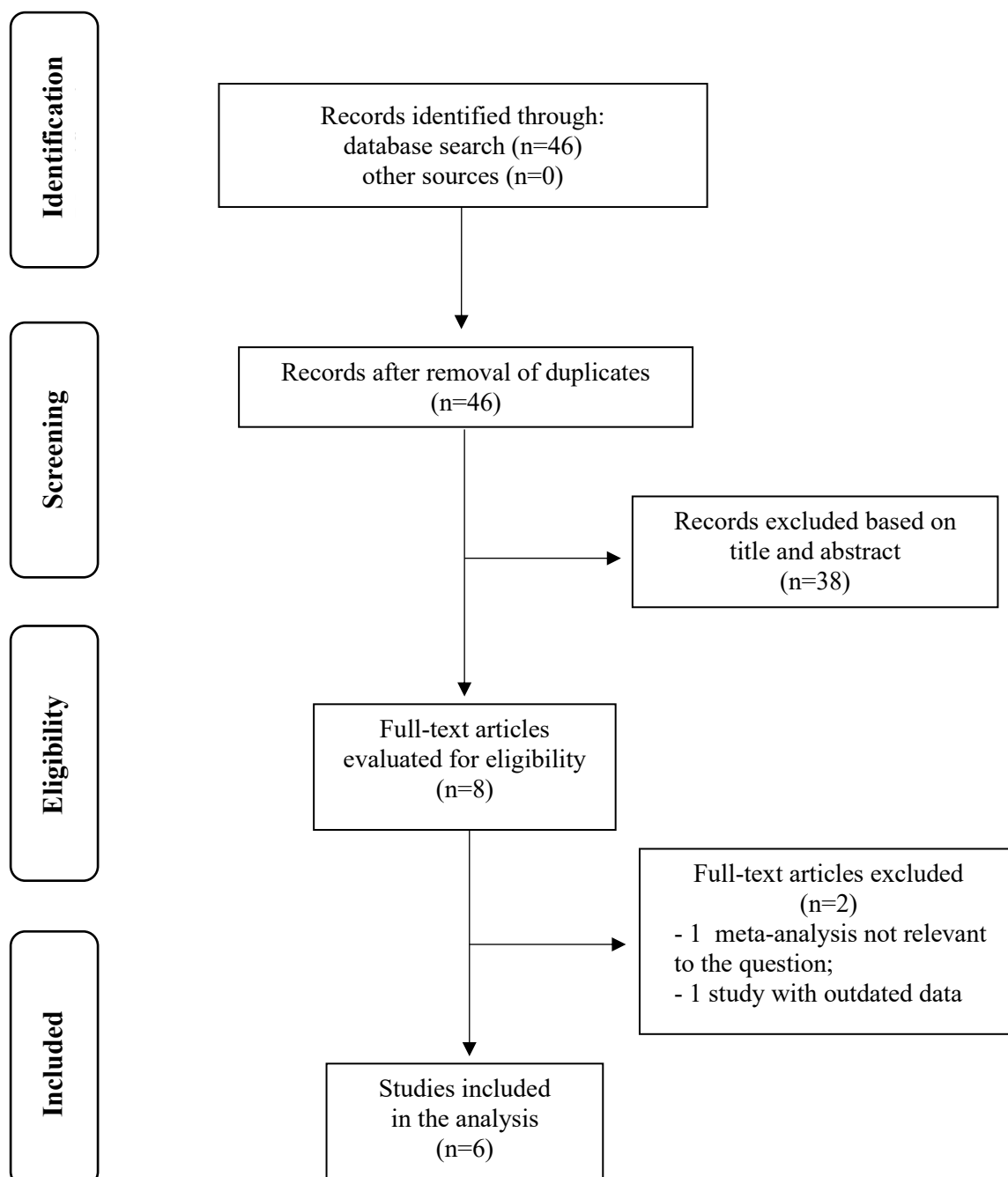
Data della ricerca bibliografica: Novembre 2024



Quesito N°15 (cabozantinib 2a-3a linea dopo VEGFR-TKI)

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 [1-1-2025]/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 46 voci.

Data della ricerca bibliografica: Novembre 2024

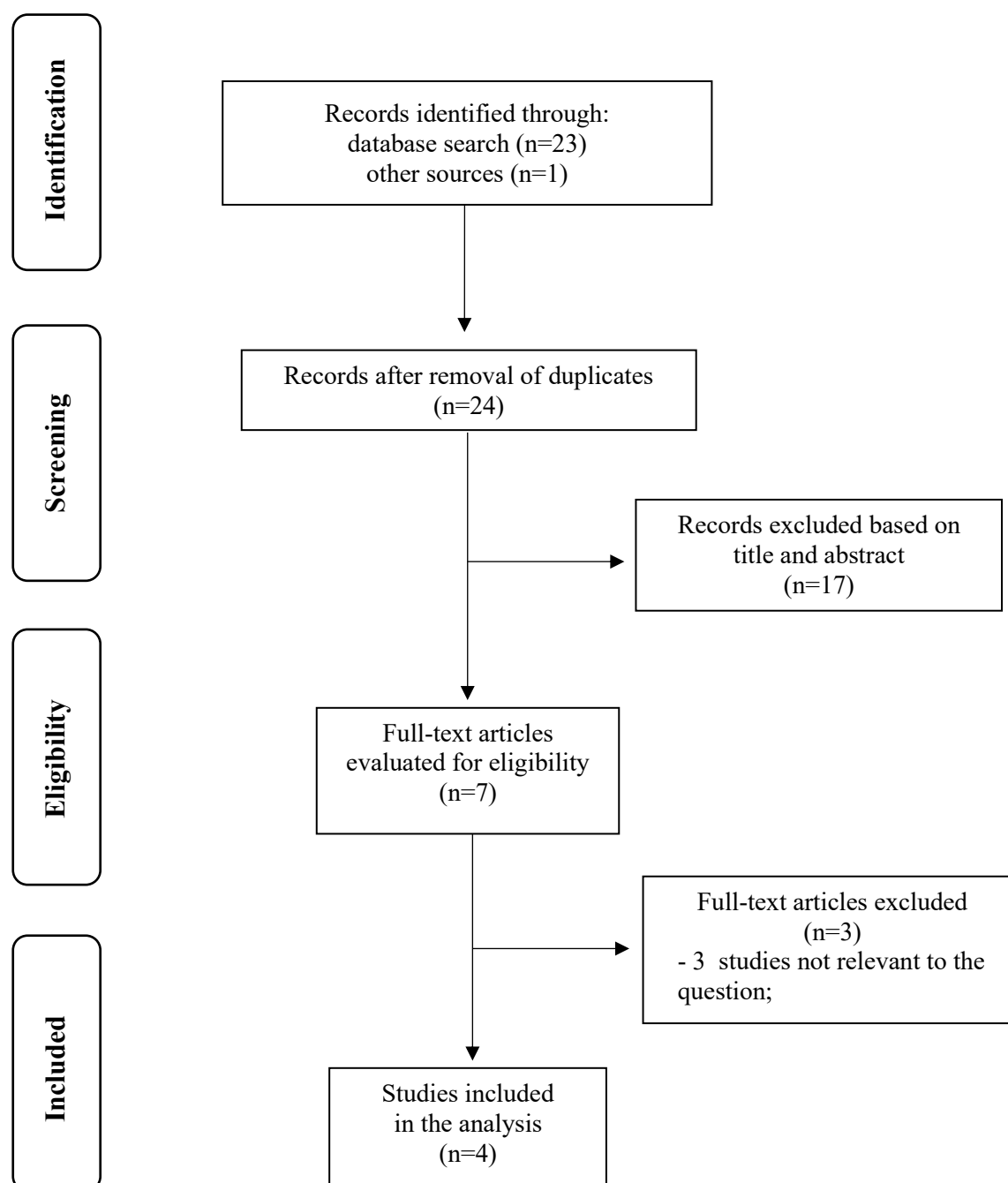


Quesito N°16 (cabozantinib dopo IO+TKI o IO+IO)

La ricerca bibliografica (Embase + Medline + PubMed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND ('vascular endothelial growth factor' OR 'vegf' OR 'tki') AND ('pretreated' OR 'prior') NOT 'untreated' AND ('immune checkpoint inhibitors' OR 'immunotherapy') AND ([randomized controlled trial]/lim OR [review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2020]/sd NOT [1-1-2025]/sd ha condotto alla selezione di 23 voci.

E' stato inoltre aggiunto 1 lavoro (aggiornamento in forma di abstract) non riscontrato tra i risultati della strategia di ricerca ma ritenuto necessario per rispondere al quesito e formulare la raccomandazione clinica.

Data della ricerca bibliografica: Novembre 2024

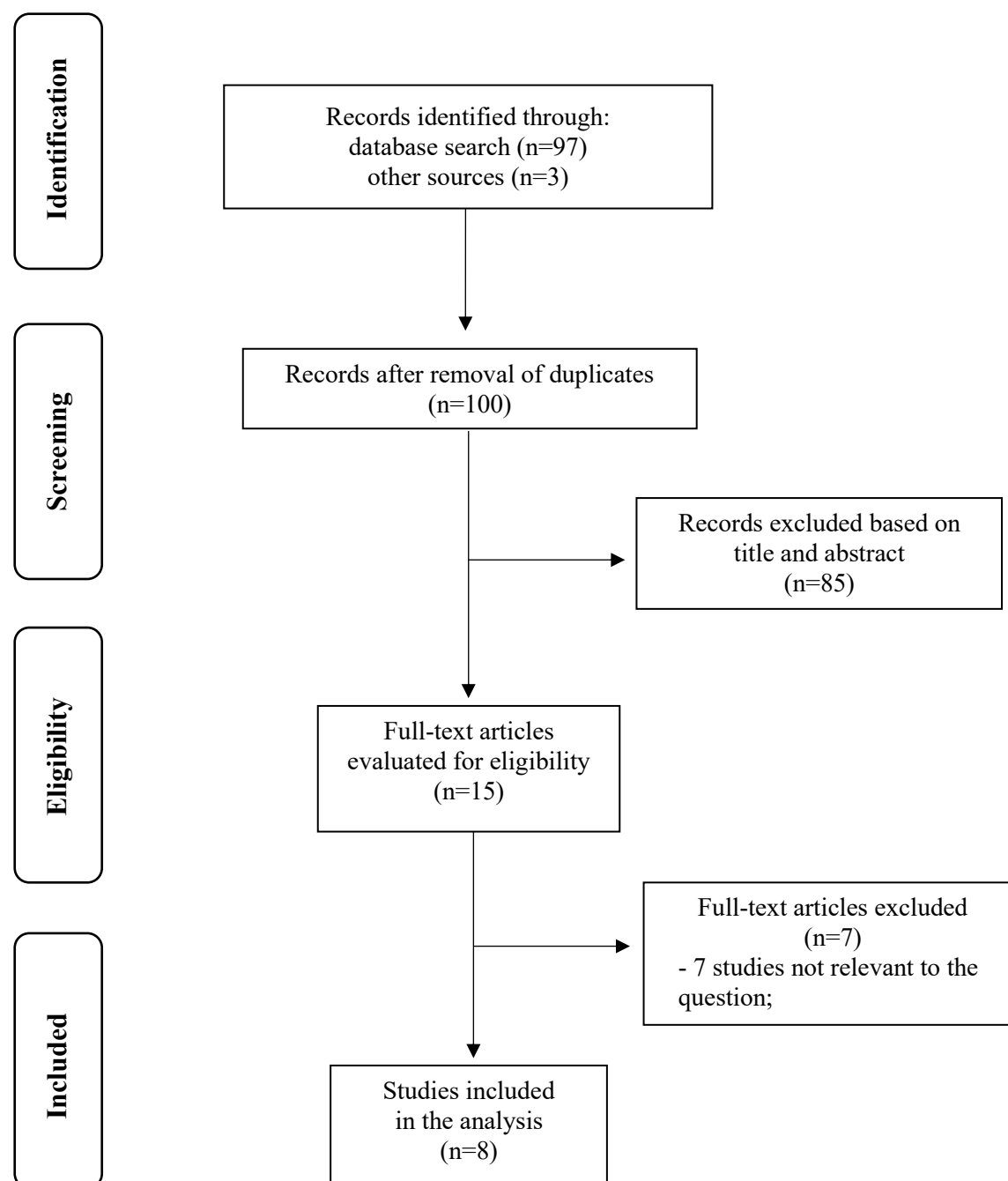


Quesito N°17 (IO+TKI e IO+IO istologia papillare)

La ricerca bibliografica (Embase + Medline + PubMed non presente su Medline): 'renal cell carcinoma' AND ('metastatic' OR 'advanced') AND ('non-clear cell' OR 'papillary') AND ('nivolumab' OR 'pembrolizumab' OR 'cabozantinib' OR 'lenvatinib') AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2022]/sd NOT [1-1-2025]/sd AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) ha condotto alla selezione di 97 voci.

Sono stati aggiunti 3 lavori (pubblicati in forma di abstract congressuale) ritenuti necessari per rispondere compiutamente al quesito e formulare la raccomandazione clinica.

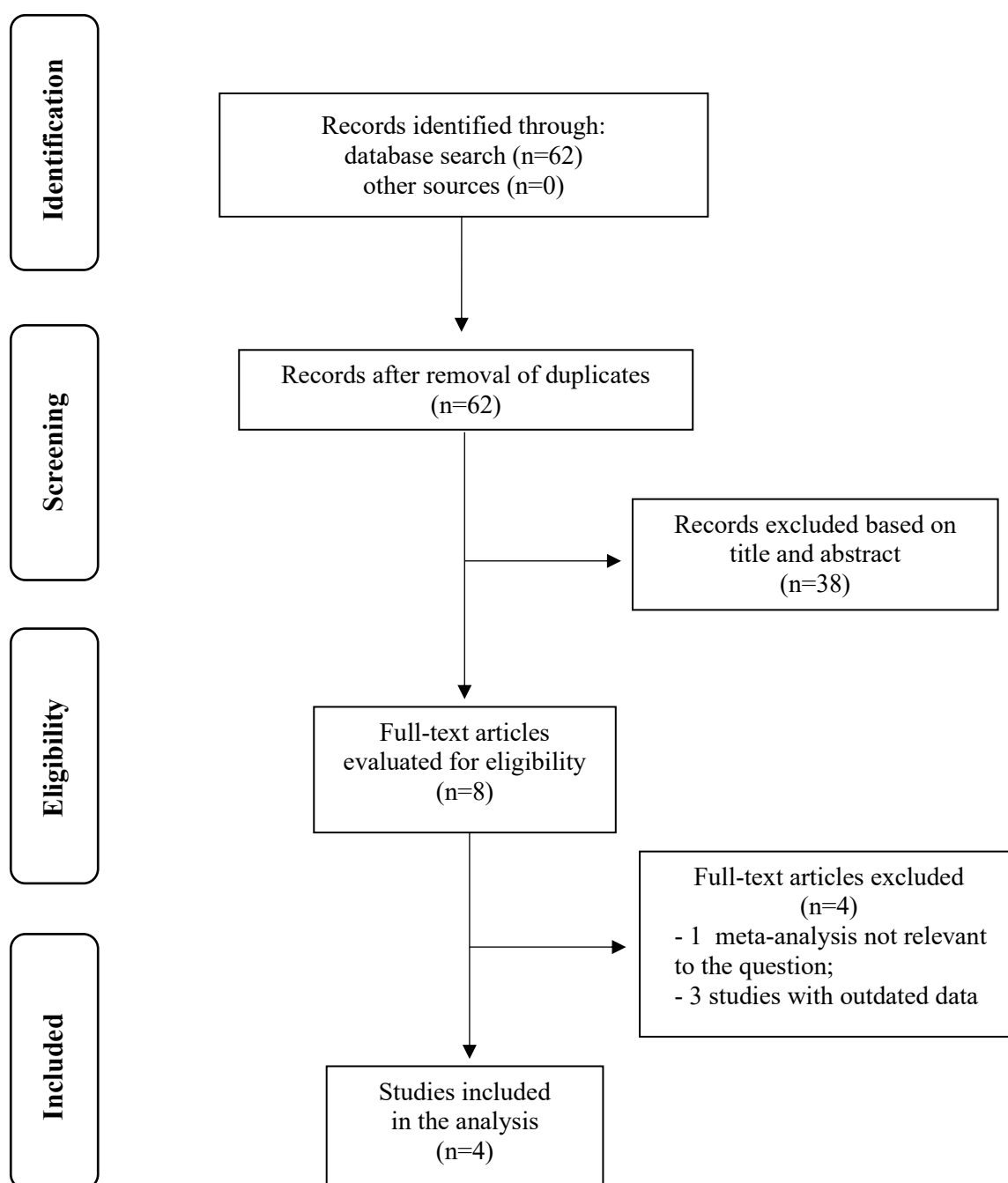
Data della ricerca bibliografica: Novembre 2024



Quesito N°18 (trattamento diretto sulle metastasi)

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 [1-1-2022]/sd AND ([randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) ha condotto alla selezione di 62 voci.

Data della ricerca bibliografica: Novembre 2024



Quesito Clinico N°18 (continua)

Summary of Findings

Author(s): glp (18-Jul-2023)

Question: Metastases-directed therapy compared to systemic therapy alone for oligometastatic renal cell carcinoma

Bibliography: Zaorsky NG, et al. Eur Urol Oncol. 2019;2(5):515-523 – Zaid HB, et al. J Urol. 2017;197(1):44-49 – Hsieh PY, et al. Urol Oncol. 2021 Jul;39(7):422-430 – Maisel F, et al. Clin Genitourin Cancer. 2022 Aug;20(4):344-353

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	metastases-directed therapy	systemic therapy alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Stereotactic Ablative Radiation - Overall Survival (Zaorsky et al. 2019) (assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)												
28	non-RND studies	serious _{a,b}	serious _c	not serious	not serious _d	none	1-yr survival rates: 86.8% (62.0, 99.8) in 679 extracranial disease 49.7% (41.1, 58.3) in 923 intracranial disease		⊕○○○ Very low		CRITICAL	
Stereotactic Ablative Radiation - Any Grade 3-4 toxicity (Zaorsky et al. 2019) (assessed with cumulative incidence)												
28	non-RND studies	very serious _e	not serious _f	not serious	not serious _g	none	G3-G4 toxicity 0.7% (0.0, 2.1) in 679 extracranial disease 1.1% (0.0, 7.4) in 923 intracranial disease		⊕○○○ Very low		IMPORTANT	
Metastasectomy - Overall Survival (Zaid et al. 2017) (assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)												
8	non-RND studies	serious _{a,b}	not serious _h	not serious	not serious _g	none	958 ⁱ	1309 ⁱ	HR 0.42 (0.35 to 0.49)	29 fewer per 100 (from 34 fewer to 25 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
							-	baseline risk 65.0%				
Metastasectomy - Overall Survival ^k (Hsieh et al. 2021) (assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)												
6	non-RND studies	serious _{a,b}	serious _l	not serious	serious _m	none	1874 ⁱ	2478 ⁱ	HR 0.55 (0.37 to 0.81)	19 fewer per 100 (from 29 fewer to 7 fewer)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
							-	baseline risk 55.0%				
Metastasectomy - Overall Survival (Maisel et al. 2022) (assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)												
1	non-RND studies	serious _{a,b,n}	not serious _o	not serious	serious _m	none	36 ⁱ	70 ^p	HR 0.62 (0.32 to 1.00)	17 fewer per 100 (from 35 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
							-	baseline risk 60.0%				

a. serious risk of selection bias

b. not serious risk of detection bias for OS outcome

c. I-square: 95% extracranial, 74% intracranial

d. wide 95%CI of absolute effect, but consistent with a unique interpretation; may not be downgraded

e. serious risk of detection bias

f. I-square: 0% extracranial, 53% intracranial

g. 95%CI of absolute effect consistent with a unique interpretation

h. I-square: 0%

i. complete metastasectomy

j. incomplete / no metastasectomy

k. "target therapy era"

l. I-square: 76%

m. 95%CLs of absolute effect consistent with different clinical interpretations

n. propensity score analysis

o. a single study

p. medical therapy alone

Quesito N°18 (continua)

EtD trattamento diretto sulle metastasi

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE / ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE / ADDITIONAL CONSIDERATIONS				
○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Stereotactic Ablative Radiation				
	Outcomes	With systemic therapy alone	With Metastases-directed therapy	Difference	Relative effect (95% CI)
	Stereotactic Ablative Radiation - Overall Survival (Zaorsky et al. 2019) assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate		1-yr survival rates:86.8% (62.0, 99.8) in 679 extracranial disease49.7% (41.1, 58.3) in 923 intracranial disease		
	Metastasectomy				
	Outcomes	With systemic therapy alone	With Metastases-directed therapy	Difference	Relative effect (95% CI)
	Metastasectomy - Overall Survival (Zaid et al. 2017) assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	65 per 100	36 per 100 (31 to 40)	29 fewer per 100 (34 fewer to 25 fewer)	HR 0.42 (0.35 to 0.49) [Metastasectomy - Overall Survival (Zaid et al. 2017)]
	Metastasectomy - Overall Survival (Hsieh et al. 2021) assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate ^a	55 per 100	36 per 100 (26 to 48)	19 fewer per 100 (29 fewer to 7 fewer)	HR 0.55 (0.37 to 0.81) [Metastasectomy - Overall Survival (Hsieh et al. 2021)]
	Metastasectomy - Overall Survival (Maisel et al. 2022) assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	60 per 100	43 per 100 (25 to 60)	17 fewer per 100 (35 fewer to 0 fewer)	HR 0.62 (0.32 to 1.00) [Metastasectomy - Overall Survival (Maisel et al. 2022)]
	a. "target therapy era"				

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS			
○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Stereotactic Ablative Radiation				
		With systemic therapy alone	With Metastases-directed therapy	Difference	Relative effect (95% CI)
	Stereotactic Ablative Radiation - Any Grade 3-4 toxicity (Zaorsky et al. 2019) assessed with: cumulative incidence	G3-G4 toxicity 0.7% (0.0, 2.1) in 679 extracranial disease 1.1% (0.0, 7.4) in 923 intracranial disease			
	Metastasectomy (dato non disponibile)				

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			

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	

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	

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?"

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE / ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	

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	

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	

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	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key interest-holders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE / ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE / ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
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 either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

Appendice 2



LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM

14 febbraio 2021

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE*Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti*

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse 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:

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. 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.

È 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 40 e la maggior parte è 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 alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una 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 2015-2019, 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 diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ 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*)

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

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 una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, 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 75% 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 basa 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, ecc.
- 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 mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un “good practice statement” solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
 - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all’attuale situazione dell’assistenza sanitaria;
 - la ricerca e la sintesi dell’evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
 - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l’implementazione di tali “good practice statement” avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
 - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali).
- 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
Forte a favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) 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)
Condizionata a favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) 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)
Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) 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)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) 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 Intercollegiate 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.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

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 MPE 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

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

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

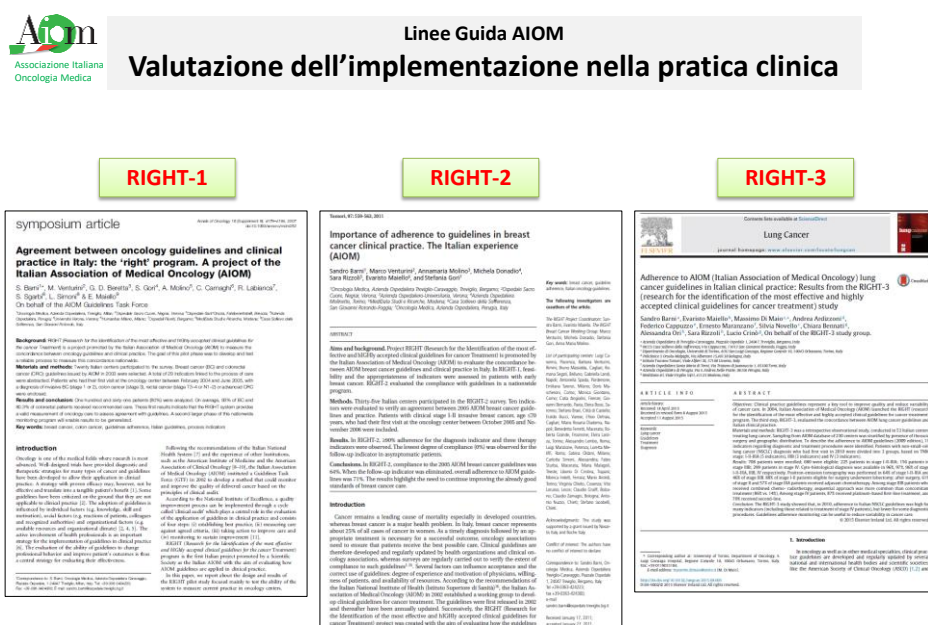
Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

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.



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 1. 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 perfezionabili.

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, ecc.) 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, ecc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	√		Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√		Esplícita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√		
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
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) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione		√	
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		√	
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica		√	Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
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
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
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 alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

- 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.
- Haynes BR. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24; 336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- 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 Clin Epidemiol. 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***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 Intercollegiate 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 (membri del panel di esperti - MPE) 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 "critici per 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 MPE, 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 nella **Tab. 1**.

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> 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 MPE 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 ecc., 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, ecc.), 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, ecc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) 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, 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, ecc.) (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

È 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)

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 vecchi (con valutazione SIGN), 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, ecc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, ecc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento “locale”, ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte “around the world”.

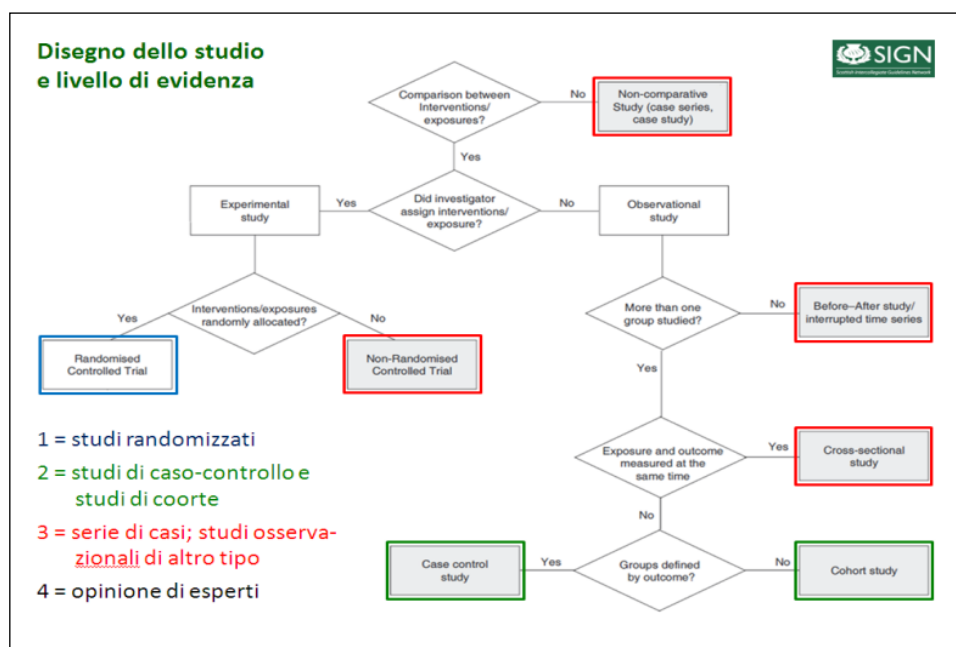
Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- 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.

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** (ad 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, ecc.) 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.

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.

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.

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. 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 <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

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, ecc.;
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica;
- differenze di etnia;
- ecc.

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** a **B**.

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*:
 - 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).

Nella **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 nella **Tab. 5**.

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 (<i>directness</i>) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da “bassa” a “moderata”)	1. Associazione intervento- <i>outcome</i> 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- <i>outcome</i> 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 certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l’effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l’effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l’effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell’effetto è limitata: l’effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell’effetto è molto limitata: è probabile che l’effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

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.

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, ecc. 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

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
Forte a favore	“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)
Condizionata a favore	“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
Condizionata a sfavore	“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)
Forte a sfavore	“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)

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 “condizionata”.
 - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c’è ancora una non trascurabile incertezza.
 - una raccomandazione “condizionata” 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 condizionata, 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)	Condizionata a favore

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**).

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.	Forte a favore

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.	Condizionata a favore

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 xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/Commenti al bilancio beneficio/danno: <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Certezza delle prove La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Certezza globale delle prove:

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 sì 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 $\geq 70\%$ dello strumento AGREE II e un punteggio $\geq 0\%$ nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati nelle **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)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È 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 mascheramento per motivi di fattibilità. Dovrebbero comunque essere messi 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 meta-analisi, 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	
Adeguate 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 confondimento 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 systematic reviews, 2007 Shea et al. 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 et 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.

4. 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.)

È 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: 2296

Appendice 3:

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 videoconferenza 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 4:

Conflitti di interesse

Il sottoscritto **Giuseppe Procopio**, nato a Cosenza il 12/03/1968, Medico specializzato in Oncologia, Professore Universitario di Prima Fascia e Responsabile della Struttura Semplice dipartimentale di Oncologia Medica Genito-urinaria in **Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano**

dichiara

☐ che negli ultimi due anni non ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

☒ che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- **Advisory Boards:** Ultimo DOI dichiarato: 04/11/2024

Financial Interests

ACCORD Healthcare Italia Srl, Steering Committee, Personal, consultant fees

Astellas, Advisory Board, Personal, consultant fees

Astrazeneca, Advisory Board, Personal, consultant fees

Amgen, Advisory Board, Personal, consultant fees

Boehringer, Advisory Board, Personal, consultant fees

Bayer, Advisory Board, Personal, consultant fees

Bristol Myers Squibb, Advisory Board, Personal, consultant fees

Ipsen, Advisory Board, Personal, consultant fees

Janssen, Advisory Board, Personal, consultant fees

Eisai, Advisory Board, Personal, consultant fees

Janssen Cilag, Advisory Board, Personal, consultant fees

Merck Sharp & Dohmes, Advisory Board, Personal, consultant fees

Merck, Advisory Board, Personal, consultant fees

Pfizer, Advisory Board, Personal, consultant fees

Roche, Advisory Board, Personal, consultant fees

Eli Lilly, Advisory Board, Personal, consultant fees

Menarini Group, Other, Personal, workgroup

Telix Pharmaceuticals Limited, Advisory Board, Personal, consultant fees

Ipsen, Research Grant, Institutional, research funding for no profit clinical trial Coordinating PI

Gilead, Research Grant, Institutional, research funding for no profit clinical trial

MSD, Research Grant, Institutional, research funding for no profit clinical trial

Janssen, Research Grant, Institutional, research funding for no profit clinical trial

e che detti rapporti non sono tali da poter influenzare l'attività di docenza espletata nell'ambito dell'Evento nel senso di pregiudicare la finalità esclusiva di educazione/formazione dei professionisti della Sanità nell'attività formativa.

Dr. Giuseppe Procopio

Milano, 04/11/2024

Firma



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Maria Giuseppa.....

Cognome.....Vitale.....

Qualifica.....Dirigente Medico.....

Ente di appartenenza.....Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

nessuno.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

nessuno.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Partecipazione ad advisory board e/o relazioni a meeting (BMS, EISAI, IPSEN, MSD, ANGELINI, ASTRAZENECA, ASTELLAS, ORION PHARMA-BAYER, RECORDATI, JOHNSON & JOHNSON, NOVARTIS, MERCK).....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

nessuno.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

nessuno.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

nessuno.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

nessuno.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....02/04/2025..... Data.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... FILIPPO
 Cognome..... ALONGI
 Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO
 Ente di appartenenza..... IRCCS OSPEDALE S. CROCE CUONTO DON CALABRIA e UNIVERSITA' DI BASILICA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

ASTA ZUCCA, JANSEN (Johansen e Johansen),
FERRING, REGENT, VARIAN, ELKITA,
IPSEN

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

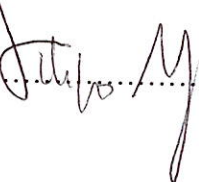
.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....



1/4/25

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome *Sebastiano*

Cognome *Buti*

Qualifica *Professore Associato e Dirigente Medico*

Ente di appartenenza *Università di Parma, Dipartimento di Medicina e Chirurgia – Azienda ospedaliero-Universitaria di Parma, U.O. Oncologia*

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Attività di consulente (partecipazione ad advisory boards e/o relazioni frontali e/o progetti editoriali) per BMS, MSD, Astellas, Pfizer, Merck, Ipsen, Gentili, Eisai, Astra Zeneca, Novartis; supporto economico per ricerca di base (pre-clinica) da parte di Novartis e Pfizer.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Supporto economico per ricerca di base (pre-clinica) da parte di Novartis e Pfizer.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Nessuno.

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.......... Data, 8/4/2025

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....MASSIMO.....
 Cognome.....DE FILIPPO.....
 Qualifica.....PROF. ORDINARIO (UNIV. PARMA) DIR. SC. RADIOLOGIA.....
 Ente di appartenenza.....UNIV. PARMA - AZIENDA OU PARMA.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...02/04/25.....

AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI PARMA
U.O. RADIOLOGIA DIAGNOSTICA E
INTERVENTISTICA EXTRASCOLARE
DIRETTORE: Dott. Prof. Massimo DE FILIPPO
C.F. DFL MSM 66C13 F9120



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Rocco.....

Cognome.....De Vivo.....

Qualifica..... Direttore f.f. UOC di Oncologia.....

Ente di appartenenza.....AULSS8 "BERICA"- Ospedale San Bortolo - Vicenza.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NESSUNO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NESSUNA.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Docenza a corsi di aggiornamento/advisory board sponsorizzati da:

GSK, IPSEN, MSD, Astra-Zeneca, BMS, Eisai, Janseen-Cilag, Recordati, AAA-Novartis, Bayer, ACCORD.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NESSUNA.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NESSUNA.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NESSUNO.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *(che)* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....

Data... 01/04/2025

Regione Veneto AULSS 8 Berica
U.O. Oncologia Medica - Vicenza
Dr. Rocco De Vivo
Specialista in Oncologia
VI - 5286

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Roberto

Cognome Iacovelli

Qualifica Professore Associato

Ente di appartenenza Universita' Cattolica Del Sacro Cuore

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

nessuno

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

nessuno

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
MSD, Pfizer, GSK, Eisai, J&J, Bayer, Genenta, BMS.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: nessuno.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

nessuno.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

nessuno.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

nessuno.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ALBERTO
Cognome..... LAPINI
Qualifica..... DIR MEDICO
Ente di appartenenza..... USL CENTROSGARA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

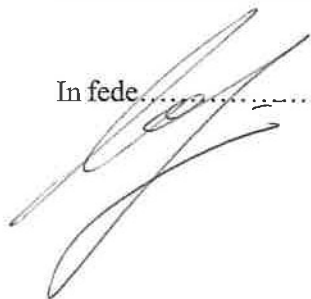
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data. 1.09.25



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... CRISTINA
 Cognome..... MARTINI
 Qualifica..... DIRETTORE MEDICO
 Ente di appartenenza..... ASL-IRCCS di REGGIO EMILIA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

ADVISORY BOARD (IPSEN, ASTRAZEA, JANSSEN, BMS)
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data.....

.....



allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Cognome..... MARTIGNONI.....

Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' DI VERONA - OSPEDALE PIZZI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- [illegible]

-

-

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....

fl. Muf

12/04/2025

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...ANDREA

Cognome...MINERVINI.....

Qualifica.....PROFESSORE ORDINARIO DI UROLOGIA – DIRETTORE SOD UROLOGIA E ANDROLOGIA; OSPEDALE CAREGGI (FIRENZE).....

Ente di appartenenza...UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FIRENZE.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
...ASTRA ZENECA; MSD
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
Data...04/04/2025...



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....CINZIA.....

Cognome.....ORTEGA.....

Qualifica.....DIRETTORE SC ONCOLOGIA.....

Ente di appartenenza.....ASLCN2 ALBA - BRA.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... PARTECIPAZIONE ADVISORY BOARD
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
PARTECIPAZIONE A CONGRESSO ASSO GU 2024
.....
.....
.....

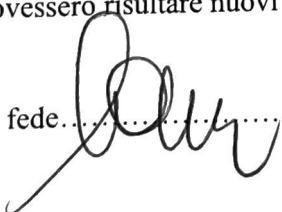
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....

 Data. 2/04/25

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Camillo.....

Cognome...Porta.....

Qualifica...Professore Ordinario di Oncologia Medica e Direttore della U.O.C. di Oncologia Medica...

Ente di appartenenza.....Università degli Studi di Bari "A. Moro" e A.O.U. Consorziale Policlinico di Bari.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...N.A.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

...N.A.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
...Consulente e/o Speaker per la seguenti ditte Farmaceutiche: Angelini, AstraZeneca, BMS, Eisai, Exelixis, Genenta, GenMab, Ipsen, Merck Serono, MSD; membro di Steering Committee di protocollo per Eisai e MSD; membro di Safety Monitoring Board di protocollo per Genenta.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: N.A.

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

...Borsa di studio da Merck Serono.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

...N.A.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

...N.A.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Ch. Dotti', written in a cursive style.

In fede,

Data.....02-04-2025.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....MIMMA.....
 Cognome.....RIZZO.....
 Qualifica.....DIRIGENTE MEDICO.....
 Ente di appartenenza.....ONCOLOGIA MEDICA UNIVERSITARIA, AZIENDA OSPEDALIERA
 UNIVERSITARIA CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
 PARTECIPAZIONE AD ADVISORY BOARD, RELATORE EVENTI SCIENTIFICI: MSD,
 BMS, EISAI, IPSEN, MERCK, ASTRAZENECA, GILEAD, ASTELLAS, J&J

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

PARTECIPAZIONE EVENTI SCIENTIFICI: MERCK, IPSEN, J&J, EISAI

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....



Data.....10 Aprile 2025.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GIUSEPPE
 Cognome..... SIBONE
 Qualifica..... DIRETTORE UOC UROLOGIA
 Ente di appartenenza..... IRCCS - ISTITUTO NAZIONALE TUMORI REGINA ELENA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

...IPSEN, JANSSEN, BAYER, ASTELLAS, MSD, MERCK,
 JOHNSON AND JOHNSON, RECORDATI, ASTRA ZENECA,
 ACCORD.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....



04.04.2025

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... EUENA
 Cognome..... VERZANI
 Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO
 Ente di appartenenza..... FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE dei Tumori di Milano

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Partecipazione al Advisory Board / consulenze:
ELSAI, PFIZER, ASTELLAS, BMS, IPSEN, JANSSEN, NOVARTIS

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data..... 8/04/2025

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Giorgio Ascenti

Qualifica Professore Ordinario di Radiologia

Ente di appartenenza AOU G Martino Messina

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- consulenza scientifica occasionale per Bracco SPA.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: Nessuno

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- sponsorizzazioni per partecipazioni a convegni scientifici in ambito radiologico

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Nessuno

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

Data 10/4/2025

In fede





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... FABIO
Cognome..... CALABRO'
Qualifica..... DIRETTORE UOC ONCOLOGIA MEDICA 1
Ente di appartenenza..... IRCCS ISTITUTO NAZIONALE TUMORI REGINA ELENA, ROMA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
..... JOHNSON & JOHNSON
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 4/4/2025

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MAURIZIO
 Cognome..... COLECCHIA
 Qualifica..... PROFESSORE ASSOCIATO UNIVERSITA' VITA SALUTE HSR
 Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' UNISR

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

COMPENSO	DA	RECORDATI	PARTECIPAZIONE	EVENTO
"AURORA"	ROMA	2023	ROMA	29/2/2024

.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
Data.....

Ulanzi Polizzi

3/3/2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ugo De Giorgi.....

Cognome.....

Qualifica.....medico oncologo.....

Ente di appartenenza Università del Salento, Ospedale Fazzi, Lecce

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....no.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....no.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

consultant fees per astrazeneca, pfizer, novartis, roche, astellas, janssen, bayer, MSD, BMS, Ipsen

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: nessuno

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....no.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....no.....

.....

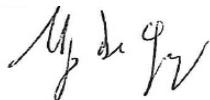
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....no.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede

... Data...14-4-2025.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... **ROBERTA**
Cognome..... **GIANELLI**
Qualifica..... **Direttore OO Oncologia FOR**
Ente di appartenenza..... **Ause Olsio Lomello**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

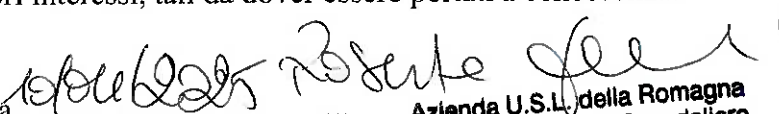
.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....


Azienda U.S.L. della Romagna
Medico Specialista Ospedaliero
Dott.ssa GUNELLI ROBERTA
C.F. GNL RRT 58R48 D704B
Direttore U.O. UROLOGIA - Forlì

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....GIUZIA.....
 Cognome.....FARUAY.....
 Qualifica.....MEDICO - RADIO TERAPISTA ONCOLOGO.....
 Ente di appartenenza.....UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO/IEO.....
 MILANO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....NO.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO
.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO
.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO
.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. F. L. Rossi Data 07/04/25

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Francesco

Cognome Massari

Qualifica Professore Associato, Dirigente Medico

Ente di appartenenza IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
-
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.
-
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
-

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
 -
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
 -

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

-

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 04.04.25

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Roberto
Cognome Sabbatini
Qualifica Dir Medico I Livello
Ente di appartenenza SC Oncologia, AOU Policlinico di Modena

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
NO
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
NO
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
Partecipazione ad Advisory Board: IPSEN, MSD, EISAI, BMS
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

Assegnazione Grant in qualità di vincitore di due bandi pubblici: MERCK e Pfizer

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 14 aprile 2025

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MAURIZIO
Cognome..... COLECCHIA
Qualifica..... PROFESSORE ASSOCIATO UNIVERSITA' VITA SALUTE HSR
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' UNISR

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

COMPENSO	DA	RECORDATI	PARTECIPAZIONE	EVENTO
"AURORA"	ROMA	2023	ROMA	29/2/2024
.....				
.....				

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
Data.....

Ulanzi Polizzi

3/3/2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ALESSANDRO
Cognome VOLPE
Qualifica PROFESSORE ORDINARIO DI UROLOGIA
DIRETTORE SC UROLOGIA
Ente di appartenenza UNIVERSITA' DEL PIEMONTE ORIENTALE
AOU MAGGIORE DELLA CARITA', NOVARA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
MSD, PHOTOCURE, TELIX (Partecipazione a advisory board)

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 12/05/2025

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Giovanni.....

Cognome...Pappagallo.....

Qualifica...Epidemiologo Clinico.....

Ente di appartenenza...IRCCS Sacro Cuore – Don Calabria, Negrar di Valpolicella VR.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Valutazioni clinico-epidemiologiche (dossier per il riconoscimento della innovatività) per:

AAA, Accord, Alexion, Alnylam, Astellas, Astra Zeneca, BMS, Daiichi-Sankyo, GSK, Ipsen, Janssen, MSD, Pfizer, Vertex

.....
.....
.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data...22 aprile 2025





Io sottoscritto, dott. Francesco Perrone, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamente del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dott. Francesco Perrone
Presidente AIOM