



# Linee guida

## TUMORI DEL RENE

**Edizione 2017**

Aggiornamento 27 ottobre 2017



<b>Coordinatore</b>	Giacomo Carteni	Oncologia Medica - A.O.R.N.Cardarelli – Napoli
<b>Segretario</b>	Maria Giuseppa Vitale	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico di Modena
<b>Estensori</b>	Sergio Bracarda	AIOM Oncologia Medica - Azienda USL 8 – Arezzo
	Laura Cosmai	Nefrologia e Dialisi - Istituti Ospedalieri – Cremona
	Emanuele Crocetti	Registro Tumori della Romagna, IRCCS Meldola- Forlì
	Giuseppe Di Lorenzo	Endocrinologia ed Oncologia Clinica e Molecolare - Università Federico II – Napoli
	Alberto Lapini	SIURO Urologia e Chirurgia Andrologica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze
	Alberto Mandressi	AURO Urologia - Humanitas Mater Domini - Castellanza (VA)
	Giuseppe Martorana	SIU Clinica Urologica - Azienda Ospedaliero Università di Bologna – Bologna
	Cristina Masini	AIOM Oncologia Medica - Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS - Reggio Emilia
	Rodolfo Montironi	Anatomia patologica - Azienda Ospedaliero-Universitaria - Torrette di Ancona – Ancona
	Cinzia Ortega	AIOM S.O.C. Oncologia ASLCN2 – Alba e BRA
	Rodolfo Passalacqua	AIOM Oncologia Medica - Azienda Istituti Ospitalieri – Cremona
	Camillo Porta	AIOM Oncologia Medica - Policlinico S. Matteo IRCCS – Pavia
	Giuseppe Procopio	AIOM Oncologia Medica 2 - Fondazione Istituto Nazionale Tumori – Milano
	Luigia Romano	Radiologia Generale e di Pronto Soccorso - Azienda Ospedaliera A. O.R.N.Cardarelli – Napoli
<b>Revisori</b>	Giario Conti	SIURO, AURO Urologia - Azienda Ospedaliero S. Anna – Como
	Michele Guida	Ospedale Oncologico Giovanni Paolo II IRCCS – Bari
	Franco Nolè	Oncologia Medica Urogenitale e Cervico Facciale- Istituto Oncologico Europeo – Milano
	Sandro Pignata	AIOM Oncologia Medica Uro-ginecologica - Fondazione Pascale Istituto Nazionale Tumori – Napoli

---

## Indice


1. Epidemiologia e fattori patogenetici .....	7
1.1 I numeri.....	7
1.2 Fattori di rischio .....	8
2. Diagnosi e stadiazione.....	9
2.1 Diagnostica per immagini.....	10
2.2 Anatomia Patologica .....	11
3. Fattori prognostici e predittivi .....	14
4. Trattamento della malattia localizzata .....	19
4.1 Trattamento chirurgico della malattia localizzata.....	19
4.2 Trattamento medico della malattia localizzata .....	24
4.3 Follow-up dopo chirurgia radicale .....	28
5. Trattamento della malattia avanzata .....	33
5.1 Trattamento chirurgico della malattia avanzata.....	33
5.2 Trattamento medico della malattia avanzata .....	35
6. Gestione del paziente fragile .....	57
6.1 Trattamento del paziente con insufficienza renale.....	57
6.2 Trattamento del paziente anziano .....	62
7. Gestione delle tossicità associate ai farmaci biologici ed immunoterapici ( <i>Figure 3-5</i> ).....	66
8. Figure .....	74
9. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE .....	79

*Allegato: Tabelle GRADE evidence profile*

## Come leggere le raccomandazioni \*

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

Nel caso in cui la qualità delle evidenze è stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico alla fine di ogni linea guida).

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

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

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

#### Livelli di Evidenza SIGN

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

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la **“fiducia”** nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

*Qualità Globale delle Evidenze SIGN*

<b>A</b>	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>B</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+
<b>C</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 2++
<b>D</b>	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

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

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

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>ALTA</b>	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)	<b>Positiva forte</b>

**(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA**

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

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Positiva Forte</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> 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)
<b>Positiva Debole</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Negativa Debole</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx <b>non dovrebbe</b> 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)
<b>Negativa Forte</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx <b>non deve</b> 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)

### (3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

\* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito [www.aiom.it](http://www.aiom.it)

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE.

## 1. Epidemiologia e fattori patogenetici

### 1.1 I numeri

In Italia il tumore del rene e delle vie urinarie si colloca al decimo posto in termini di frequenza, con circa 13.600 nuovi casi attesi nel 2017, 9.000 tra gli uomini (5% di tutti i tumori incidenti, esclusi gli epitelomi cutanei) e 4.600 tra le donne (3%). Nella maggioranza (85% del totale) si tratta di tumori a carico del parenchima renale (circa 11.600 nuovi casi), mentre la stima relativa ai tumori delle vie urinarie indica circa 2000 nuovi casi [1]. L'incidenza aumenta con l'età, con un picco nell'ottava decade della vita quando la frequenza della malattia è di circa 1 nuovo caso ogni 1.000 uomini all'anno e meno della metà per le donne [2]. In termini di peso percentuale il tumore del rene rappresenta il 5% di tutti i tumori diagnosticati tra gli uomini tra 0 e 49 anni, il 4% nella fascia 50-69 anni e il 3% nei soggetti di età maggiore di 70 anni, per le donne le percentuali sono rispettivamente l'1%, il 2% ed il 3%. L'incidenza è sensibilmente più elevata nel sesso maschile, questo è evidente anche considerando che è necessario seguire, nel corso della loro vita, 39 uomini perché uno di questi abbia la probabilità teorica di avere questa diagnosi, mentre per le donne, considerata la minor frequenza, la numerosità del gruppo da seguire sale a 91 soggetti. Nel nostro Paese l'incidenza è più elevata e simile nelle regioni del nord e del centro Italia e più bassa nelle regioni del Sud [1]. L'incidenza sia del tumore del rene che di quello delle vie urinarie mostra in entrambi i sessi un andamento sostanzialmente stabile nel tempo [1].

Secondo i dati dell'Istat, nel 2014, si sono verificati in Italia 3.371 i decessi per tumore del rene: 2.184 fra gli uomini e 1.187 fra le donne, corrispondenti al 3% e al 2% del totale dei decessi per tumore. Anche la mortalità come osservato per l'incidenza presenta una sostanziale stabilità nel tempo e un modesto gradiente Nord-Sud, con valori più elevati nel settentrione, sia tra gli uomini che tra le donne.

La sopravvivenza a 5 anni 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 dal 87% nella classe di età 15-44 anni a 56% nelle persone più anziane (>75). La probabilità condizionata di sopravvivere altri 5 anni, essendo già trascorso un anno dalla diagnosi, è pari all'84% nei maschi e all'85% nelle femmine, mentre dopo 5 anni la probabilità è pari al 92% nei maschi e 89% nelle femmine [3]. Mediamente nel sud Italia la sopravvivenza a 5 anni è più bassa rispetto al centro-nord, sia nei maschi (66%) che nelle femmine (69%).

Rispetto agli altri paesi europei, la prognosi del tumore del rene in Italia è migliore in quanto si posiziona tra quelli a più elevata sopravvivenza [4].

E' stimato che in Italia nel 2017 vi fossero quasi 130.000 persone con una pregressa diagnosi di tumore del rene e delle vie urinarie (circa 86.000 tra gli uomini e 44.000 tra le donne). Questi valori pongono i tumori del rene al quarto posto per frequenza fra tutti i pazienti con anamnesi oncologica [1]. La maggioranza dei casi prevalenti ha ricevuto la diagnosi da oltre 5 anni. La quota maggiore di casi prevalenti si osserva, sia tra gli uomini che tra le donne, al crescere dell'età e parallelamente all'incidenza è maggiore al nord e al centro e nettamente inferiore nel Meridione.

Considerando l'effetto combinato degli andamenti dell'incidenza e della sopravvivenza, il numero di italiani che hanno un'anamnesi positiva per tumore del rene e delle vie urinarie tende ad aumentare nel tempo, incrementando quindi la domanda di follow-up clinico; rispetto alla stima prodotta per il 2010, nel 2017 l'incremento del numero dei casi è stato del 31% [1].

## 1.2 Fattori di rischio

Il principale fattore di rischio è rappresentato dal fumo di tabacco, che è classificato dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) come cancerogeno per il quale si dispone di sufficiente evidenze nell'uomo [5], sia per i tumori del parenchima renale che per quelli della pelvi e delle vie urinarie [6]. I fumatori hanno un rischio del 50% più elevato di sviluppare un tumore del parenchima renale rispetto a coloro che non hanno mai fumato [7]. Per i tumori della pelvi la relazione è ancora più forte: i fumatori hanno un rischio tre volte più elevato e proporzionale alla dose e alla durata dell'esposizione [8]. Interrompere l'abitudine al fumo riduce il rischio, anche se dopo un periodo di cessazione relativamente lungo (>10 anni) [9].

L'obesità è un altro fattore di rischio noto per il tumore del rene in entrambi i sessi. E' stato stimato che ci sia un incremento pari al 24% negli uomini e al 34% nelle donne per ogni aumento di 5 punti dell'indice di massa corporea (BMI) [10]. Il sovrappeso spiega anche una quota importante dell'eccesso di rischio osservato nei pazienti diabetici [11]; tra questi il rischio di tumore del rene è più elevato in chi usa insulina, ma non è aumentato in chi usa la metformina [12, 13].

L'ipertensione arteriosa è associata a un aumento del rischio di tumore renale pari a circa il 60%, rispetto ai soggetti normotesi [14]. Il rischio aumenta con la gravità dell'ipertensione arteriosa; non c'è incremento di rischio nei casi sotto controllo farmacologico [15, 16, 17]. L'aumentato rischio di neoplasie renali nei pazienti che utilizzano diuretici e farmaci ipotensivanti è correlato ai livelli pressori piuttosto che all'impiego di questi specifici farmaci.

La malattia cistica renale, che è una condizione relativamente comune nei soggetti dializzati, è associata a un incremento del rischio di tumori renali.

L'esposizione occupazionale a cancerogeni chimici costituisce un ulteriore fattore di rischio per i tumori del parenchima renale, in particolare l'esposizione al tricloroetilene che è un carcinogeno del Gruppo 1 secondo la IARC [5]. Sono associati al tumore del rene, ma con limitata evidenza negli umani, il cadmio e i processi tipografici. E' importante la relazione con l'arsenico e i composti inorganici dell'arsenico, per il fatto che questi possono ritrovarsi come inquinanti anche nell'acqua potabile [5]. Deboli evidenze legano i tumori del rene all'esposizione ad amianto [18].

Le radiazioni ionizzanti (gamma e X) sono classificate dalla IARC come carcinogeni certi per il parenchima renale. L'irraggiamento del rene può essere conseguenza anche del trattamento di altri tumori come quello del testicolo [19] o della cervice [20].

Secondo la IARC tra i cancerogeni certi per la pelvi renale e l'uretere, deve essere considerato l'acido aristoloquico, un composto presente nella pianta *Aristolochia* utilizzata in alcuni rimedi tradizionali cinesi [5]. L'uso regolare e protratto (>10 anni) di antinfiammatori non steroidei diversi dall'aspirina è stato associato ad un incremento del rischio del tumore a cellule renali [21].

Una piccola quota di tumori si manifesta anche in alcune sindromi genetiche: in particolare nei pazienti con sindrome di Von Hippel Lindau nei quali il rischio di sviluppare un tumore a cellule chiare aumenta con l'età fino a raggiungere il 70% a 60 anni [22]. Forme ereditarie sono anche il carcinoma renale ereditario papillare [23], quello che può comparire nella leiomiomatosi ereditaria [24] e nella sindrome di Birt-Hogg-Dubé [25]. Oltre a queste forme ereditarie infrequenti, ci sono forme definite familiari, che indicano per i parenti di primo grado di pazienti con tumore del rene un rischio raddoppiato di sviluppare la stessa neoplasia [26].

## Bibliografia

1. AIOM-Airtum I numeri del cancro in Italia 2017. In preparazione
2. Itacan - Associazione Italiana Registri Tumori Airtum. [www.itacan.ispo.toscana.it](http://www.itacan.ispo.toscana.it)
3. Airtum working group. Rapporto 2017, Sopravvivenza. *Epidemiol Prev.* 2017, in stampa
4. Marcos-Gragera R, Mallone S, Kiemeny LA et al. Urinary tract cancer survival in Europe 1999–2007: Results of the population-based study EURO CARE-5. *European Journal of Cancer* (2015) 51, 2217– 2230
5. IARC (International Agency for Research on Cancer) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>

6. Strafe K, Baan R, et al. on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish The Lancet Oncology, Volume 10, Issue 11, Pages 1033 - 1034, November 2009.
7. Gandini S, Botteri E, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. IJC 2008; 122:155-64.
8. McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. Cancer Res. 1992 Jan 15;52(2):254-7.
9. Hunt JD, van der Hel OD, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. Int J Cancer Volume 114, Issue 1, pages 101–108, 10 March 2005.
10. Renehan AG, Tyson M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008;371:569-78.
11. Bao C, Yang X, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. J Diabetes Complications. 2013 Jul-Aug;27(4):357-64.
12. Karlstad O, Linde JS, et al. Use of Insulin and Insulin Analogs and Risk of Cancer- Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Curr Drug Saf. 2013 Nov 7.
13. Franciosi M, Lucisano G, et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. PLoS One. 2013 Aug 2;8(8):e71583.
14. Setiawan VW, Stram DO, et al. Risk Factors for Renal Cell Cancer: The Multiethnic Cohort. Am J Epidemiol 2007; 166(8):932-40.
15. Chow WH, Gridley G, et al. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. NEJM 2000; 343:1305-11.
16. Weikert S, Boeing H, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Am J Epidemiol 2008;167:438-46.
17. Fryzek JP, Poulsen AH, et al. A cohort study of antihypertensive treatments and risk of ll cancer. BJC 2005;92:1302-6.
18. Smith AH, Shearn VI, Wood R Asbestos and kidney cancer: the evidence supports a causal association. Am J Ind Med. 1989;16(2):159-66.
19. Richiardi L, Scelo G, et al. Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: A pooled analysis between 13 cancer registries. IJC 2007;120:623-31.
20. Travis LB, Fossa SD, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. JNCI 2005;97:1354-65.
21. Cho E, Curhan G, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. Arch Intern Med 2011;171:1487-93.
22. Maher ER, Yates JR, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. The Quarterly journal of medicine 1990;77:1151-63.
23. Schmidt L, Duh FM, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. Nat Genet 1997;16:68-73.
24. Chen YB, Brannon AR, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer: recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry. Am J Surg Pathol. 2014 May;38(5):627-37.
25. Johannesma PC, van Moorselaar RJ, et al. Bilateral renal tumour as indicator for birt-hogg-dubé syndrome. Case Rep Med. 2014;2014:618675.
26. Karami S, Schwartz K, et al. Familyhistory of cancer and renalcell cancer risk in Caucasians and African Americans. Br J Cancer. 2010 May 25;102(11):1676-80. doi: 10.1038/sj.bjc.6605680. Epub 2010 May 4.

## 2. Diagnosi e stadiazione

Il carcinoma renale si presenta alla diagnosi come confinato al rene nel 55% dei casi, localmente avanzato nel 19% dei casi oppure con metastasi sincrone nel 25-30% dei casi. Il 30% circa dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale per una neoplasia confinata all'organo, svilupperà comunque metastasi metacrone nel corso della vita [1]. Le dimensioni della neoplasia primitiva non correlano con il rischio di metastatizzazione extra-renale [2]. Siti frequenti di metastatizzazione sono il parenchima polmonare (nel 50-60% dei casi), le ossa (30-40%) ed il fegato (30-40%) [1].

Il 60% circa delle neoplasie renali sono diagnosticate casualmente, come diretta conseguenza dell'impiego, sempre più estensivo, della diagnostica per immagini in pazienti non sospetti in senso oncologico.

Per tale motivo, la classica triade composta da ematuria, dolore lombare e presenza di una massa palpabile a tale livello, appare assai meno frequente che nel recente passato.

Il carcinoma renale può essere associato a tutta una serie di sindromi paraneoplastiche usualmente aspecifiche: ipertensione, poliglobulia, sindrome anoressia/cachessia, sindrome di Stauffer, ecc [3]. Quest'ultima è caratterizzata da alterazioni epatiche in assenza di metastasi a carico del fegato, febbre, dolore addominale, epatosplenomegalia e perdita di peso, ma soprattutto alterazioni laboratoristiche quali aumento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, della  $\gamma$ 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 *markers* tumorali di una qualsivoglia utilità per il carcinoma renale. Tuttavia, vale la pena ricordare che, in caso di carcinoma renale avanzato, possono essere riscontrate delle alterazioni ematochimiche, di origine paraneoplastica, relativamente frequenti ma drammaticamente aspecifiche: l'anemia o, al contrario, l'eritrocitosi, l'ipercalcemia, l'ipoalbuminemia, la trombocitosi, piuttosto che l'elevazione di indici di fase acuta quali VES e PCR.

La diagnosi di carcinoma renale è principalmente basata su metodiche di *imaging*.

## 2.1 Diagnostica per immagini

L'esame strumentale attraverso il quale viene più frequentemente diagnosticata una neoplasia renale in assenza di segni/sintomi specifici, è l'ecografia. In presenza di una formazione renale di tipo cistico con setti interni o di una formazione nodulare ipoecogena, l'ecografia di base deve essere integrata con il mezzo di contrasto ecografico che consente di differenziare le formazioni vascolarizzate, suggestive di una neoplasia renale, da quelle non vascolarizzate come le cisti semplici o quelle a contenuto ecogeno di tipo proteinaceo o ematico. Ovviamente, le lesioni ecograficamente sospette in senso oncologico possono essere anche caratterizzate mediante il ricorso alla tomografia computerizzata (TC) o alla risonanza magnetica nucleare (RMN).

La tomografia computerizzata ha dimostrato di possedere, anche nei tumori di piccole dimensioni, la sensibilità più elevata, con valori compresi tra 94% e 100%. Questa indagine consente di valutare l'apporto vascolare arterioso della neoplasia, la trombosi neoplastica della vena renale omolaterale e della vena cava inferiore, l'infiltrazione del seno adiposo renale e della via escretrice calico-pielica. Oltre a rappresentare la miglior indagine disponibile per il *planning* preoperatorio, l'impiego della tomografia computerizzata è cruciale nella stadiazione poiché consente anche la valutazione delle strutture adiacenti (muscolo psoas e quadrato dei lombi, parete addominale laterale e posteriore, fegato, surreni, milza, pancreas ed intestino), dei linfonodi peri-aortici e peri-cavali e di eventuali localizzazioni secondarie a distanza (anche dell'ordine di mm e non evidenziabili con la RMN specie a carico del distretto polmonare) [4, 5].

La RMN si pone come valida alternativa alla suddetta tecnica nei pazienti con allergia al mezzo di contrasto e nello stato di gravidanza, come anche per la caratterizzazione delle lesioni complesse [5]. In particolar modo, la risonanza magnetica è utile nel caratterizzare le lesioni a contenuto emorragico non recente (non definibile con la TC) e nel definire la resecabilità di una neoplasia del polo renale superiore adiacente a fegato o milza [5].

La scintigrafia ossea dovrebbe essere eseguita in caso di segni o sintomi suggestivi di metastatizzazione ossea, ma non dovrebbe essere considerata un esame di *routine*. Similarmente, la TC dell'encefalo dovrebbe essere riservata solo a pazienti con sintomatologia neurologica suggestiva [6].

Per quanto riguarda la PET con fluoro-desossi-glucosio ( $^{18}$ F-DG-PET), la scarsa avidità del carcinoma renale a cellule chiare per il glucosio, attribuisce alla metodica un rischio elevato di falsi negativi [7]. Ad oggi, il suo utilizzo nel carcinoma renale non è giustificato.

L'esecuzione di una biopsia renale eco-guidata o TC-guidata è oggi considerata una procedura diagnostica di *routine* nella caratterizzazione delle masse renali di dubbia natura o non suscettibili di approccio chirurgico; il timore di un aumentato rischio di complicazioni emorragiche o di colonizzazione neoplastica lungo il tratto biotico appartengono oramai al passato [8].

## 2.2 Anatomia Patologica

Le caratteristiche istologiche del carcinoma renale a cui può essere attribuito un valore prognostico sono: l'istotipo delle forme comuni di carcinoma renale (carcinoma renale a cellule chiare: 70-80% dei casi; carcinoma renale papillare: 10-15%; carcinoma cromofobo: 5%), il grado nucleare secondo Fuhrman, la presenza di una componente sarcomatoide e/o rabdoide, la presenza di necrosi tumorale e l'invasione del seno renale [9, 10, 11].

Il termine corrente per il carcinoma renale a cellule chiare multiloculare cistico è “neoplasia renale multiloculare cistica a basso potenziale di malignità”. Il nuovo termine, adottato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità, è connesso al fatto che questo tipo di neoplasia ha una prognosi favorevole. Negli ultimi due anni la classificazione dei tumore renali si è arricchita in seguito alla identificazione di forme emergenti, di nuove entità e ulteriore definizione delle forme già note [9, 12].

Studi basati sull'analisi univariata della sopravvivenza hanno confermato come l'istotipo mantenga una validità prognostica, descrivendo il carcinoma a cellule chiare come l'istotipo maggiormente aggressivo, seguito dal carcinoma papillare e dal carcinoma cromofobo. D'altra parte, nelle analisi multivariate, la significatività prognostica dell'istotipo viene persa, suggerendo che lo stadio ed il grado della neoplasia abbiano un maggiore impatto sulla prognosi rispetto all'istotipo [13].

Il grado di Fuhrman rimane il fattore prognostico accreditato di maggior rilevanza per il carcinoma renale a cellule chiare e per il carcinoma papillare [10, 14, 15]. Il sistema di Fuhrman non ha un ruolo prognostico nel carcinoma renale cromofobo così come per le nuove entità diagnostiche come il carcinoma renale tubulocistico, carcinoma renale associato alla malattia cistica acquisita, il carcinoma renale papillare a cellule chiare, carcinoma renale con traslocazione (Famiglia MIT) e carcinoma renale associato alla leiomiomatosi ereditaria. Non va applicato alle cosiddette entità tumorali definite emergenti, come carcinoma renale follicolare simil tiroide, carcinoma renale associato alla deficienza di succinicodeidrogenasi B e carcinoma renale associato alla traslocazione di ALK [9, 10]. Di recente è stato proposto e accettato un nuovo sistema di grading dei tumori renali comuni basato sulla prominenza dei nucleoli (Sistema ISUP/WHO) (Tabella 1) [12].

### Classificazione Istologica ISUP/WHO 2016 dei tumori a cellule renali

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

**Classificazione Istologica ISUP/WHO 2016 dei tumori a cellule renali**

<b>Neoplasie benigne</b>
Adenoma papillare
Oncocitoma
<b>Neoplasie renali entità emergenti/provvisorie</b>
Carcinoma renale oncocitico insorto dopo neuroblastoma
Carcinoma renale follicolare “tiroide-like”
Carcinoma associato alla traslocazione di <i>ALK</i>
Carcinoma renale con stroma (angio) leiomiomatoso

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

Dal 2010 è in uso la settima edizione del sistema di stadiazione TNM /AJCC (*Tabella 2*) [16].

**Stadiazione TNM**

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

### Stadiazione TNM

#### M: Metastasi a distanza

<b>Mx</b>	Le metastasi a distanza non possono essere valutate
<b>M0</b>	Nessuna evidenza di metastasi a distanza
<b>M1</b>	Metastasi a distanza

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

**Tabella 2** – Classificazione TNM/AJCC del carcinoma renale (*settima edizione - revisione del 2010*).

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

### Bibliografia

- Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008; 35 (4):581-92.
- Klatte T, Patard JJ, et al. Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. *J Urol* 2008;179:1719-26.
- de Oliveira Filgueira PH, et al. Paraneoplastic syndromes and the kidney. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21:222-31.
- Pozzi-Mucelli R, Rimondini A, Morra A. Radiologic evaluation in planning surgery of renal tumors. *Abdom Imaging* 2004; 29(3): 312-9.
- Reznek RH. CT/MRI in staging renal cell carcinoma. *Cancer Imaging* 2004; 4 Spec No A:S25-32.
- Doehn C, Kausch I. Diagnosis of renal cancer. IN Schwab M (Ed.) *Encyclopedia of renal cancer*. Springer-Verlag (Berlin, Germany) 2009;100-4.
- Kang DE, White RLJ, et al. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;171:1806-9.
- Volpe A, Terrone C, Scarpa RM. The current role of percutaneous needle biopsies of renal tumours. *Arch Ital Urol Androl* 2009;81:107-12.
- Srigley JR, Delahunt B, et al; ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct;37(10):1469-89.

10. Delahunt B, Cheville JC, et al; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013 Oct;37(10):1490-504.
11. Trpkov K, Grignon DJ, et al; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. Handling and staging of renal cell carcinoma: the International Society of Urological Pathology Consensus (ISUP) conference recommendations. *Am J Surg Pathol.* 2013 Oct;37(10):1505-17.
12. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (eds). WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. *Tumours of the kidney.* 4<sup>th</sup> edn. IARC, Lyon 2016: pp.12-43.13.
13. Patard JJ, Leray E, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *Clin Oncol.* 2005;23:2763-71.
14. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982;6:655-63.
15. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer.* 2007;109:868-74.
16. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009: pp. 255-257. <http://www.uicc.org/tnm>.
17. Kim SP, Alt AL, et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol* 2011 Jun;185(6):2035-9

### 3. Fattori prognostici e predittivi

La prognosi dei pazienti affetti da carcinoma renale è influenzata dalle caratteristiche anatomiche, istologiche, cliniche e molecolari della neoplasia.

#### 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*), il R.E.N.A.L. (*Radium, Exophytic/endophytic properties, Nearness of the tumor to the collecting system or sinus, Anterior/posterior, Location relative to the polar line*) ed il C-index sono stati proposti per standardizzare la descrizione dei tumori renali [1, 2, 3].

Questi sistemi di classificazione prendono in considerazione caratteristiche come le dimensioni, la crescita endo/esofitica, i rapporti con l'ilo renale ed i dotti collettori e la posizione anteriore o posteriore del tumore. L'utilizzo di tali sistemi di classificazione è utile per valutare la potenziale morbilità della chirurgia e delle tecniche di ablazione.

#### 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 grado nucleare di Fuhrman, la presenza di una componente sarcomatoide, l'invasione microvascolare, la presenza di necrosi tumorale e l'interessamento del sistema collettore. Il grado di Fuhrman rimane il fattore prognostico accreditato di maggior rilevanza [4, 5].

La nuova classificazione WHO/ISUP pubblicata nel 2013 propone la sostituzione del Fuhrman grade con un *grading system* con gradi da I a IV che descrivono caratteristiche nucleari diverse prendendo in considerazione nel grado IV la componente rabdoide e 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 [6].

Molti studi hanno confermato all'analisi univariata come l'istotipo mantenga una validità prognostica descrivendo il carcinoma a cellule chiare come sottotipo maggiormente aggressivo, seguito dal papillare e dal cromofobo. D'altra parte, nei modelli multivariati, la significatività prognostica dell'istotipo viene persa, suggerendo che stadio di malattia e *grading* del tumore abbiano un maggiore impatto sulla prognosi rispetto alle caratteristiche istologiche [7].

Tra i carcinomi papillari sono stati identificati due sottotipi con diversa prognosi: il tipo I, tumore a basso grado con prognosi favorevole ed il tipo II ad alto grado con alta probabilità di metastatizzazione [8].

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 [9].

### **Caratteristiche cliniche**

Tra le caratteristiche cliniche rilevanti da un punto di vista prognostico dobbiamo citare il *Performance Status* (PS), che può essere classificato secondo due modelli, quello ideato dall'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), e quello di Karnofsky. Entrambi sono sistemi di classificazione dello stato clinico del paziente e quindi dell'impatto della malattia sulla salute generale; i due modelli stratificano i pazienti in relazione alla loro disabilità funzionale.

Altri fattori clinici a cui può essere attribuita una valenza prognostica sono rappresentati dall'asportazione o meno del tumore primario e dai precedenti trattamenti impiegati.

Anche alcuni parametri di laboratorio (anemia, ridotta conta dei neutrofili, riscontro di trombocitosi, PCR elevata ed elevato rapporto neutrofili/linfociti) sono stati correlati ad un peggioramento dell'*outcome* clinico. Infine, è stato dimostrato come i pazienti con sintomi di cachessia (calo ponderale, anoressia, astenia, ipoalbuminemia) presentino tassi di sopravvivenza peggiori [10, 11].

### **Caratteristiche molecolari**

Numerosi sono i marcatori molecolari attualmente in fase di valutazione per accertarne un valore prognostico e/o predittivo della differente risposta delle neoplasie renali alle target therapy ed all'immunoterapia.

I marcatori molecolari possono essere suddivisi in base alla loro fisiologica collocazione in marcatori circolanti quali VEGF e proteine correlate al VEGF, citochine e fattori angiogenici (CAF), cellule endoteliali circolanti (CEC), anidrasi carbonica IX (CaIX), LDH [12] e marcatori tissutali come Ki67, p53, P21, PTEN, polimorfismi nucleotidici (SNPs), marcatori correlati al pathway di VHL (von Hippel-Lindau) ed mTOR (mammalian target of rapamycin) [13-31]. Fino ad oggi nessuno di questi ha dimostrato di migliorare la valutazione prognostica nel singolo paziente e/o è stato ancora validato. L'applicabilità di un simile approccio molecolare non è attualmente utilizzabile nella pratica clinica.

La recente approvazione in seconda linea di trattamento del Nivolumab e la numerosità degli studi in corso condotti in diverse linee di trattamento con agenti immunoterapici hanno dato una spinta notevole alla ricerca di fattori prognostici e predittivi di risposta nei pazienti trattati con immunoterapia come ad esempio il PDL1. Inoltre, numerose alterazioni cromosomiche in termini di "gain" o "loss" di regioni particolari dei cromosomi (es: gain di 7q,8q, 20 q o loss di 9p, 9q e 14q) sono state messe in evidenza ed associate ad una peggiore sopravvivenza, con ruolo prognostico ma non predittivo [32].

Recentemente dati derivanti da serie chirurgiche hanno permesso di identificare una "gene signature" costituita da 16 geni che potrebbe predire la ricaduta post chirurgia e potrebbe essere utilizzata ora in studi clinici ed in futuro nella pratica clinica [33].

Ovviamente anche questi dati necessitano di conferma e le informazioni ottenute non sono utilizzabili nella pratica clinica.

### **Sistemi prognostici**

In un'analisi multivariata retrospettiva su oltre 600 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico e arruolati negli anni '80 in *trial* clinici, Elson e Coll. hanno identificato cinque indicatori di sopravvivenza: l'ECOG PS, il periodo di tempo intercorso tra la diagnosi e il primo trattamento sistemico, il numero dei siti metastatici, le precedenti terapie sistemiche e il calo ponderale. Sulla base di questi fattori, gli autori hanno stratificato i pazienti in cinque gruppi caratterizzati da sopravvivenze diverse [34]. 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 UISS (*University of California at Los Angeles Integrated*

*Staging System*) e il sistema prognostico dell'International Metastatic RCC Database Consortium (o sistema prognostico di Heng).

### Il Sistema di Stadiazione Integrato dell'UCLA (UISS)

Zisman e Coll. hanno ideato l'UISS, Sistema di Stadiazione Integrato dell'Università della California a Los Angeles (UCLA), validato sia per pazienti che presentano alla diagnosi un RCC in fase metastatica sia per pazienti con tumore localizzato. L'UISS è un modello che integra la stadiazione TNM (nella versione del 1999), l'ECOG PS ed il grado di Fuhrman [35].

In uno studio internazionale multicentrico questo sistema prognostico non si è tuttavia confermato affidabile ed accurato nella malattia metastatica; esso pertanto conserva il suo valore prognostico solo nella malattia localizzata [36] (*Tabelle 3a e 3b*).

UISS	TNM	Grado di Fuhrman	ECOG PS	Gruppo di rischio	Sopravvivenza a 5 anni	
I	I	1,2	0	Basso	94%	
II	I	1,2	≥ 1	Intermedio	67%	
	I	3,4	Qualsiasi			
	II	Qualsiasi	Qualsiasi			
	III	Qualsiasi	0			
III	III	2-4	≥ 1	Elevato	39%	
	IV	1,2	0			
IV	IV	3,4	0		Elevato	23%
		1-3	≥ 1			
V	IV	4	≥ 1			0%

**Tabella 3a** – Tumori non metastatici alla diagnosi.

UISS	TNM	Grado di Fuhrman	ECOG PS	Gruppo di rischio	Sopravvivenza a 5 anni
II	III	Qualsiasi	0	Basso	39%
	III	1	≥ 1		
III	III	2-4	≥ 1		
	IV	1,2	0		
IV	IV	3,4	0	Elevato	0%
		1-3	≥ 1		
V	IV	4	≥ 1	Elevato	0%

**Tabella 3b** - Tumori metastatici alla diagnosi.

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

Heng e Coll, in una casistica di 645 pazienti affetti da carcinoma renale avanzato, hanno identificato sei fattori prognostici significativamente correlati ad una prognosi peggiore (International Metastatic RCC Database Consortium o sistema prognostico di Heng). Tale sistema deriva da un'analisi retrospettiva condotta su pazienti con carcinoma renale metastatico in trattamento con sunitinib, sorafenib o bevacizumab + interferone alfa-2a. Nell'analisi sono stati inclusi anche i pazienti che avevano ricevuto una prima linea di

trattamento con citochine e inibitori di VEGF/VEGFr come trattamento di seconda linea. Sono stati identificati sei fattori prognostici: Performance status sec Karnofsky <80%, basso livello di emoglobina (< limite inferiore del *range* di normalità), calcemia elevata (calcio plasmatico corretto > limite superiore del *range* di normalità), periodo dalla diagnosi al trattamento < 1 anno, elevata conta assoluta dei neutrofili (> limite superiore del *range* di normalità) ed elevato numero di piastrine (> limite superiore del *range* di normalità).

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

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

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

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

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

## Bibliografia

1. Ficarra V, Novara G, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009 Nov;56(5):786-93.
2. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009 Sep;182(3):844-53.
3. Simmons MN, Ching CB, et al. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol* 2010 May;183(5):1708-13.
4. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982;6:655-63.
5. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer.* 2007;109:868-74.
6. Delahunt B, Cheville JC et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013 Oct; 37(10):1490-504.
7. Patard JJ, Leray E, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *Clin Oncol.* 2005;23:2763-71.
8. Delahunt B, Eble JN, et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001 Jun;32(6):590-5.

9. Klatte T, Streubel B, et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. *Am J Clin Pathol* 2012 May;137(5):761-8.
10. Park WH, Eisen T. Prognostic factors in renal cell cancer. *BJU International* 2007; 99:1277-1281.
11. Hu K, et al. Prognostic role of the neutrophil lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5:e006404.
12. Sim, S.H., et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *Br J Cancer*, 2012. 107: 1131.
13. Escudier B, Eisen T, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3312-8.
14. Harmon CS, Figlin RA, et al. Circulating protein biomarkers of sunitinib and interferon- $\alpha$  efficacy in treatment-naïve patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 29:2011 (suppl; abstr 10525).
15. De Primo SE, Bello CL, et al. Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: modulation of VEGF and VEGF-related proteins. *J Transl Med* 2007;5:32.
16. Gruenewald V, Beutel G, et al. Circulating endothelial cells are an early predictor in renal cell carcinoma for tumor response to sunitinib. *BMC Cancer* 2010;10:695.
17. Kontovinis LF, Papazisis KT, et al. Sunitinib treatment for patients with clear-cell metastatic renal cell carcinoma: clinical outcomes and plasma angiogenesis markers. *BMC Cancer* 2009;9:82.
18. Liu G, Tran HT, et al. Plasma cytokine and angiogenic factors (CAFs) predictive of clinical benefit and prognosis in patients (pts) with advanced or metastatic renal cell cancer (mRCC) treated in phase III trials of pazopanib (PAZO). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 7; abstr 334).
19. Armstrong AJ, George DJ, Halabi S. Serum lactate dehydrogenase predicts for overall survival benefit in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with inhibition of mammalian target of rapamycin. *J Clin Oncol* 2012;30:3402-7.
20. Choueiri TK, Vaziri SA, et al. Von Hippel-Lindau gene status and response to vascular endothelial growth factor targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180:860-6.
21. Gordan JD, Lal P, et al. HIF- $\alpha$  effects on c-Myc distinguish two subtypes of sporadic VHL-deficient clear cell renal carcinoma. *Cancer Cell* 2008;14: 435-46.
22. Maroto P, Esteban E, et al. C-myc as a new predictive biomarker for sunitinib in metastatic renal clear cell carcinoma. *Ann Oncol* 23:2012 (suppl 9; abstr 832P).
23. Cho D, Signoretti S, et al. Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2007;5:379-85.
24. Jonasch E, Corn P, et al. Upfront, randomized, phase 2 trial of sorafenib versus sorafenib and low-dose interferon  $\alpha$  in patients with advanced renal cell carcinoma: clinical and biomarker analysis. *Cancer* 2010;116:57-65.
25. van der Veldt AA, Eechoute K, et al. Genetic polymorphisms associated with a prolonged progression-free survival in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Clin Cancer Res* 2011;17:620-9.
26. Farfan CA, Sepulveda J, et al. Prospective exploratory analysis of the association between genetic polymorphisms and sunitinib toxicity and efficacy in metastatic renal-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 30:2012 (suppl; abstr 4620).
27. Xu CF, Bing NX, et al. Pazopanib efficacy in renal cell carcinoma: evidence for predictive genetic markers in angiogenesis-related and exposure-related genes. *J Clin Oncol* 2011;29:2557-64.
28. Garcia-Donas J, Esteban E, 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;12:1143-50.
29. van Erp NP, Eechoute K, et al. Pharmacogenetic pathway analysis for determination of sunitinib-induced toxicity. *J Clin Oncol* 2009;27:4406-12.
30. van Erp NP, Mathijssen RH, et al. Myelosuppression by sunitinib is flt-3 genotypedependent. *Br J Cancer* 2010;103:757-8.
31. Kim JJ, Vaziri SA, et al. Association of VEGF and VEGFR2 single nucleotide polymorphisms with hypertension and clinical outcome in metastatic clear cell renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *Cancer* 2012;118:1946-54.
32. Kohn, L., et al. Specific genomic aberrations predict survival, but low mutation rate in cancer hot spots, in clear cell renal cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2015. 23: 334.
33. Rini, B., et al. A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localised renal cell carcinoma: development and validation studies. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 676.
34. Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic features for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1988, 48, 7310-7313.
35. Zisman A, Pantuck AJ, 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, 4559-4566.

36. Patard JJ, Kim HL, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004, 22, 3316-3322.
37. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794-9

## 4. Trattamento della malattia localizzata

### 4.1 Trattamento chirurgico della malattia localizzata

L'approccio chirurgico rappresenta l'unico trattamento curativo disponibile nella malattia localizzata.

Uno studio retrospettivo (database SEER, *Surveillance Epidemiology and End Results*) [1] ha identificato uno svantaggio per l'approccio non chirurgico (osservazione o sorveglianza attiva) alle piccole masse renali (<4cm) in termini di sopravvivenza globale e cancro specifica fino a 9.4% a 5 anni) rispetto alla chirurgia (radicale o conservativa). Non disponiamo di dati di confronto in termini di *outcome* perioperatori e qualità della vita.

Il termine "nefrectomia radicale" (NR) indica classicamente l'asportazione del rene, della fascia perirenale contenente la ghiandola surrenalica, dopo legatura all'origine dell'aorta dell'arteria renale e alla confluenza in vena cava inferiore della vena renale, e l'asportazione dei linfonodi regionali [2].

La conservazione d'organo, obiettivo della chirurgia attuale al fine di ridurre la morbidità correlata all'intervento d'organo radicale, può essere ottenuta con metodiche *nephron-sparing* (NP: nefrectomia parziale; NSS: *nephron-sparing surgery*) e con la limitazione dell'accesso chirurgico (chirurgia laparoscopica classica o robot-assistita).

#### Nefrectomia radicale laparoscopica vs open

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

Non è evidente una differenza in termini di radicalità chirurgica, sopravvivenza cancro-specifica, sopravvivenza globale tra la chirurgia radicale *open* e laparoscopica sulla base di uno studio osservazionale di coorte [3] (**Livello di Evidenza: 2+**) e di serie di casi [4, 5] (**Livello di Evidenza: 3**).

Lo studio pubblicato da TAN nel 2010 [6], condotto in termini di singolo studio di tipo osservazionale retrospettivo su un campione di 2108 pazienti trattati con nefrectomia radicale laparoscopica e 5929 con nefrectomia radicale open, avente come obiettivo la valutazione di quattro outcomes (ricovero in terapia intensiva (intensive care unit (ICU)), durata prolungata della degenza, nuovo ricovero in ospedale a 30 giorni, e mortalità ospedaliera), ha evidenziato una probabilità di ricovero in terapia intensiva e una durata prolungata del soggiorno inferiore, rispettivamente, del 41% e il 46% per i pazienti sottoposti a nefrectomia radicale laparoscopica ( $p < 0.001$ ). Anche se rara per entrambi i gruppi, la probabilità di mortalità ospedaliera è stata superiore del 51% per i pazienti trattati con un approccio laparoscopico (2,3% vs 1,5%,  $p = 0.04$ ) (**Livello di Evidenza: 3**).

La qualità di vita valutata alla soglia dei due anni di follow-up sembra essere soddisfacente per entrambe le tecniche [7] (**Livello di Evidenza: 3**). Le categorie da T1 a T3a sono prevalenti nelle casistiche disponibili; non è quindi possibile trarre inferenze specifiche per le categorie da T3b a T4.

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

### Chirurgia conservativa vs radicale

**Nei pazienti con neoplasia renale T1a ( $\leq 4$ cm) [P] la nefrectomia parziale [I] dovrebbe essere considerata come prima scelta di trattamento chirurgico in alternativa alla nefrectomia radicale [C]?**

Numerosi studi non randomizzati (analisi di database e casistiche prospettiche) segnalano una migliore sopravvivenza globale per l'approccio conservativo. Una revisione sistematica con metanalisi condotta su oltre 40.000 pazienti ha, infatti, quantificato una riduzione del rischio di decesso cancro-specifico e per ogni causa, rispettivamente del 29% e del 19% [8] (**Livello di Evidenza: 3**).

Tali dati sono stati confermati su oltre 7.000 pazienti T1a di età maggiore di 65 anni, quando i dati SEER sono stati analizzati con una metodica statistica (*instrumental variable approach*) in grado di minimizzare l'effetto di confondimento legato alla selezione non randomizzata dei trattamenti [9] (**Livello di Evidenza: 3**).

Occorre segnalare che l'unico studio randomizzato disponibile non sembra confermare il beneficio di sopravvivenza sopra riportato. Lo studio è tuttavia sottodimensionato e non pienamente trasferibile alla popolazione clinica corrente [10] (**Livello di Evidenza: 1+**).

Due serie retrospettive (oltre 7200 casi SEER) hanno segnalato un aumento della mortalità per eventi cardiovascolari nelle neoplasie T1a sottoposte a chirurgia radicale [11, 12] (**Livello di Evidenza: 3**).

Vari Autori ascrivono l'effetto detrimentalmente dell'approccio radicale alla maggiore incidenza di insufficienza renale cronica (IRC) chirurgia correlata [8, 12, 13] (**Livello di Evidenza: 3**). Un recente studio ha tuttavia evidenziato una peggiore prognosi della IRC non chirurgia correlata rispetto alla IRC chirurgia correlata [14] (**Livello di Evidenza: 3**). Una serie retrospettiva (oltre 900 casi) ha evidenziato una maggiore incidenza di osteoporosi e fratture dopo chirurgia radicale [15] (**Livello di Evidenza: 3**). Vi è anche segnalazione di una migliore qualità di vita nei pazienti T1a sottoposti a chirurgia conservativa [16] (**Livello di Evidenza: 3**).

Le due procedure chirurgiche risultano infine sovrapponibili in termini di complicanze peri-operatorie e costi gestionali [17 (**Livello di Evidenza: 1+**), 18 (**Livello di evidenza: 2+**)].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Nei pazienti con neoplasia renale T1a ( $\leq 4$ cm) [P] la nefrectomia parziale [I] dovrebbe essere considerata come prima scelta di trattamento chirurgico in alternativa alla nefrectomia radicale [C].	<b>Positiva forte</b>

**Nei pazienti con neoplasia renale T1b (>4 ≤7cm) [P] la nefrectomia parziale [I] può essere presa in considerazione in alternativa alla nefrectomia radicale [C]?**

Le evidenze specificamente riferite ai casi T1b si limitano ad una serie di 200 casi retrospettivamente rilevati seppur analizzati con il metodo del *propensity score* [19] (**Livello di evidenza: 3**); il dato di mortalità è tuttavia impreciso e non consente di confermare quanto riportato per i casi T1a.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti con neoplasia renale T1b (>4 ≤7cm) [P] la nefrectomia parziale [I] può essere presa in considerazione in alternativa alla nefrectomia radicale [C].	Positiva debole

**Chirurgia conservativa laparoscopica vs open**

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

La chirurgia renale conservativa laparoscopica trova in questo momento le stesse indicazioni delle tecniche chirurgiche conservative *open* (T1a e T1b) con *outcome* oncologici e complicanze intra-operatorie sovrapponibili e degenza inferiore [20 (**Livello di evidenza: 2+**), 21 (**Livello di evidenza: 3**)]. D'altra parte è stato osservato un maggior tempo di ischemia e una maggiore percentuale di complicanze urologiche post-operatorie a sfavore della modalità laparoscopica [21] (**Livello di evidenza: 3**).

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

**Chirurgia conservativa laparoscopica classica vs robotica**

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

Le evidenze sull'impiego del robot (*robot-assisted*) in assistenza alla chirurgia laparoscopica sono limitate per quantità e qualità. Una revisione sistematica con metanalisi se da un lato suggerisce un minor tempo di ischemia per la tecnica *robot-assisted*, dall'altro non fa emergere nessuna differenza in termini di radicalità oncologica, durata della degenza e complicanze intra- e post operatorie [22] (**Livello di evidenza: 3**).

Una recente analisi condotta su 500 pazienti [23] oltre alla riduzione del tempo di ischemia ha evidenziato un vantaggio in termini di radicalità oncologica e complicanze intra- e post-operatorie (**Livello di evidenza: 3**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	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].	<b>Positiva debole</b>

### Linfoadenectomia

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

Lo studio randomizzato prospettico EORTC 30881 [24] (**Livello di evidenza: 1++**) non ha evidenziato sostanziali differenze in termini di sopravvivenza globale ed eventi avversi legati all'effettuazione o meno della linfoadenectomia nel corso dell'intervento d'organo senza evidenza strumentale o intraoperatoria di metastasi linfonodali. Una revisione sistematica [25] della letteratura comprendente un sottogruppo dello studio randomizzato EORTC 30881 [24] e 5 studi retrospettivi ha confermato i risultati sopra riportati nelle categorie T3-T4 (**Livello di evidenza: 3, Livello di evidenza 1++**). Negli studi valutati è da segnalare il numero limitato di casi in cui è stata riscontrata la positività istologica dei linfonodi asportati (meno del 5%) e la notevole eterogeneità del tipo di linfoadenectomia eseguita. Non è stato evidenziato un aumento della morbilità e della mortalità nei pazienti sottoposti a linfoadenectomia.

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

### Surrenectomia Omolaterale

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

L'incidenza di metastasi sincrone a carico del surrene omolaterale varia dall'1 al 4% nelle serie di casi disponibili in letteratura (15.000 pazienti totali) [25-27] (**Livello di evidenza: 3**) e, pertanto, diventa problematica la dimostrazione di un eventuale beneficio in termini di sopravvivenza. Le evidenze disponibili, tuttavia, non hanno registrato differenze significative in termini di sopravvivenza globale e morbilità in relazione o meno al risparmio della ghiandola surrenale omolaterale durante chirurgia radicale o conservativa.

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

### Embolizzazione nei pazienti non candidabili a chirurgia

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

I dati retrospettivi disponibili [28, 29] nei pazienti sintomatici (massa renale ipervascolarizzata associata ad ematuria e/o dolore) inoperabili o *unfit* per chirurgia suggeriscono che l'embolizzazione non impatta sulla sopravvivenza globale e determina un'umentata incidenza delle trasfusioni e della mortalità peri-operatoria (**Livello di evidenza: 3**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti sintomatici (massa renale iper-vascolarizzata 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].	Positiva debole

### Sorveglianza attiva nella malattia localizzata indolente non candidabile a chirurgia

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

Lo studio pubblicato da Jewett nel 2011 [30], condotto in termini di studio clinico prospettico di fase II su un campione di 178 pazienti con 209 masse renali rilevate incidentalmente T1aNOM0, ritenuti unfit per chirurgia a causa dell'età avanzata, comorbidità o rifiuto di trattamento chirurgico avente come obiettivo la valutazione della sorveglianza attiva con ritardo del trattamento fino alla progressione in termini di tassi di variazione del diametro del tumore (valutato con la diagnostica per immagini), di progressione con  $T \geq 4$  cm, raddoppio del volume del tumore e comparsa di metastasi, ha dimostrato una progressione locale in 25 pazienti (12%), e comparsa di metastasi in 2 pazienti (1.1%). Dei 178 pazienti con 209 masse renali (SRMs), 127 con 151 SRMs hanno avuto un follow up > di 12 mesi, con un follow up mediano di 28 mesi. I diametri tumorali sono aumentati in media di 0,13 cm/anno e l'agobiopsia renale in 101 SRM ha dimostrato che la presenza di carcinoma renale non impatta significativamente sul tasso di crescita (**Livello di evidenza: 3**). Il trial è gravato da alcune limitazioni: non era prevista la revisione centrale delle immagini e dell'esame istologico ed il breve follow-up.

Dalle evidenze disponibili in letteratura emerge che la diagnosi accidentale di piccole masse renali indolenti nei pazienti anziani e/o non candidabili a chirurgia si associa generalmente ad una relativamente bassa mortalità cancro-specifica rispetto alla mortalità per altre cause [30-32] (**Livello di evidenza: 3**). I risultati ottenuti in termini di *outcome* oncologici per le piccole masse renali indolenti indicano come la sorveglianza attiva possa rappresentare in pazienti selezionati con età avanzata e/o alto rischio operatorio una strategia appropriata per monitorare inizialmente l'evoluzione della malattia e riservare il trattamento loco-regionale all'eventuale progressione.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	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.	<b>Positiva debole</b>

### Terapie ablative nella malattia localizzata non candidabile a chirurgia

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

In pazienti selezionati non candidati alla chirurgia delle piccole masse renali possiamo avvalerci di procedure ablative (radiofrequenza, crioablazione).

Una revisione sistematica con metanalisi [33] ha fatto emergere uno svantaggio in termini di progressione loco-regionale per i pazienti sottoposti a crioablazione (RR 7,45) o radiofrequenza (RR 18,23) rispetto alla chirurgia *nephron sparing* (**Livello di evidenza: 3**). Ad un follow up di circa 20 mesi su casistica di popolazione (SEER) le tecniche ablative (1114 pazienti) sembrerebbero determinare un raddoppiamento della mortalità cancro-specifica rispetto alla chirurgia *nephron sparing* (7704 pazienti) [34] (**Livello di evidenza: 3**). Nella casistica disponibile non emerge una differenza statisticamente significativa tra le tecniche ablative e la chirurgia "standard" in merito all'incidenza di progressione a distanza [33] ed alle complicanze post-operatorie [35] (**Livello di evidenza: 3**).

La scarsa affidabilità dei dati (*bias* di selezione, *indirectness*) non fornisce indicazioni elettive per la chirurgia mini-invasiva rispetto alla chirurgia radicale o conservativa.

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

## 4.2 Trattamento medico della malattia localizzata

### Terapia adiuvante

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

Molti sforzi sono stati fatti negli ultimi 30 anni per sviluppare un'efficace e pragmatica strategia per il trattamento adiuvante del RCC. La *Tabella 5* mostra l'elenco completo degli studi di terapia adiuvante completati e di cui sono noti i risultati.

Il trattamento chemioterapico e la radioterapia non si sono rivelati strategie efficaci nell'approccio terapeutico adiuvante del carcinoma renale a cellule chiare.

I trattamenti più ampiamente studiati e utilizzati in terapia adiuvante, comprendono l'interferone alfa (IFN- $\alpha$ ), l'interleuchina 2 (IL-2), usati singolarmente o in combinazione, e i vaccini.

Gli studi randomizzati che hanno valutato il ruolo dell'IFN- $\alpha$  [36, 37] e dell'IL-2 ad alte dosi [38] e la combinazione IFN- $\alpha$ +IL-2 [39] nel *setting* adiuvante non hanno dimostrato alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale a favore della strategia sequenziale vs la sola chirurgia.

Una recente revisione sistemica con metanalisi ha evidenziato una tendenza ad un effetto detrimentalmente della terapia adiuvante con citochine ed un effetto favorevole dei vaccini [40] (**Livello di evidenza: 1+**).

Anche lo studio di fase III ARISER che ha valutato, nel setting adiuvante, l'efficacia e la sicurezza del cG250 (Rencarex), un anticorpo monoclonale chimerico che si lega alla CAIX, antigene di superficie cellulare presente sul 95% dei cRCC non ha evidenziato differenze significative [41].

Senza dubbio le attese maggiori nel campo della terapia adiuvante del RCC si concentrano ora sui farmaci a bersaglio molecolare che hanno dimostrato la maggiore efficacia nel *setting* metastatico.

Lo studio ASSURE è uno studio multicentrico in doppio cieco randomizzato. Sono stati arruolati 1943 pazienti sottoposti a nefrectomia per RCC, comprendenti tutti gli istotipi con l'eccezione del carcinoma dei dotti collettori, in stadio pT1b, G3-4; pT2-pT4, o con qualsiasi T e con linfonodi positivi. I pazienti sono stati stratificati in base al rischio di recidiva e quindi randomizzati in uno dei tre bracci: sorafenib per 1 anno, sunitinib per 1 anno, placebo. Endpoints principali sono la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza totale; inoltre, sono stati valutati biomarcatori di efficacia, mutazioni genetiche, metilazione del DNA.

La disease free survival a 5 anni è stata 53.8%, 52.8% e 55.8% nel braccio sunitinib, sorafenib e placebo, rispettivamente, senza alcuna differenza fra i 3 bracci. La sopravvivenza totale a 5 anni è stata 76.9%, 80.7% e 78.7% rispettivamente nei pazienti trattati con sunitinib, sorafenib o placebo senza nessuna differenza statisticamente significativa fra i 3 gruppi.

Un'analisi approfondita dei risultati in funzione di alcuni sottogruppi e della dose di farmaco ricevuta è stata pubblicata recentemente sempre dallo stesso gruppo di ricercatori. Nessuna categoria prognostica del tumore né la dose intensity della terapia ricevuta hanno modificato la mancanza di differenza in DFS o OS nella popolazione di pazienti con carcinoma renale ad alto rischio [42, 43].

Riguardo lo studio clinico randomizzato di fase III, S-TRAC (Sunitinib Trial in Adjuvant Renal Cancer), recentemente sono stati pubblicati i risultati di una prima analisi di efficacia [44]. Lo studio ha valutato l'impiego di sunitinib o placebo per un anno come trattamento adiuvante in 615 pazienti con neoplasia renale ad alto rischio di recidiva (stadio  $\geq$  III o presenza di metastasi linfonodali loco-regionali o entrambe le condizioni). La disease free survival (DFS) è stata di 6.8 anni (95% CI, 5.8 – NR) nei pazienti che hanno ricevuto sunitinib e 5.6 anni (95% CI, 3.8 to 6.6) nel gruppo placebo (hazard ratio, 0.76; 95% CI, 0.59 to 0.98; P = 0.03).

A differenza del precedente studio clinico ASSURE, lo studio S-TRAC ha dimostrato un beneficio di 14 mesi in termini di DFS nei pazienti che ricevono terapia adiuvante con sunitinib con un aumento dell'8% di pazienti liberi da malattia a 5 anni (59.3% sunitinib e 51.3% placebo). Questa differenza significativa in DFS dimostrabile solo se si considera la data di recidiva valutata centralmente dai revisori dello studio e non dagli investigatori. I dati di sopravvivenza globale (overall survival, OS) sono del tutto sovrapponibili nei due gruppi di trattamento.

Difficile capire le ragioni di queste discrepanze nella data di recidiva e stabilire la causa dei risultati contrastanti fra lo studio ASSURE e STRAC. Esistono alcune differenze nei criteri di selezione dei pazienti candidati a terapia adiuvante (nello studio ASSURE sono stati inclusi anche i pazienti con istologia non a cellule chiare e con differente stadio di malattia) ma questo non spiega le differenze osservate. Un'ulteriore aggiornamento del follow-up è stato richiesto dalle autorità regolatorie per lo studio STRAC e aspettiamo l'aggiornamento dei dati prima di ogni conclusione.

Tabella 5. Studi di terapia adiuvante

Trattamento	N.	Autore e anno	Risultato
Radioterapia loco-regionale vs Osservazione	72	Kjaer, 1987	Nessuna differenza significativa, maggior tossicità nei pazienti trattati con radioterapia
Medrossiprogesterone acetato (MPA) vs Osservazione	136	Pizzocaro, 1987	Nessuna differenza. Recidive a 5 anni: 32.7% nei trattati vs 33.9% nei controlli
Cellule tumorali autologhe + BCG vs Osservazione	120	Galligioni, 1996	Nessuna differenza. DFS a 5 anni: 63% nei trattati vs 72% nei controlli (P=NS)
IFN- $\alpha$ vs Osservazione	247	Pizzocaro, 2001	Nessuna differenza. OS a 5 anni: 56.7% per i trattati vs 67.1% nei controlli (p: 0,86)
IFN- $\alpha$ vs Osservazione	283	Messing, 2003	Nessuna differenza. Sopravvivenza mediana: 5.1 anni nei trattati vs 7.4 nei controlli (p=0.90)
Alte dosi di IL-2 vs Osservazione	69	Clark, 2003	Nessuna differenza. Recidive: 76% nei trattati vs 65% nei controlli (P=0.73)
Cellule tumorali autologhe criopreservate vs Osservazione	558	Jocham, 2004	Incremento significativo PFS a 5 anni: 77.4% nei trattati vs 67.8% nei controlli (P=0.02)
IL-2 + IFN- $\alpha$ + 5FU vs Osservazione	203	Atzpodien, 2005	Nessuna differenza. DFS a 8 anni: 39% nei trattati vs 49% nei controlli (P=0.23)
IL-2 + IFN- $\alpha$ vs Osservazione	310	Passalacqua, 2007	Nessuna differenza. DFS a 10 anni 73% nei trattati vs 60% nei controlli (P=0.47)
Heat Shock Protein Peptide Complex (HSPPC-96) vs Osservazione	818	Wood, 2008	Nessuna differenza. Recidive a 1,9 anni: 136 (37•7%) nel gruppo trattato vs 146 (39•8%) nei controlli (P=0•506)
IL-2+IFN- $\alpha$ + 5FU vs Osservazione	309	Aitchison, 2008	DFS a 3 anni: 60% nei trattati vs 50% nei controlli (HR 0.87, 95% CI 0.63-1.20)
ARISER (cG250 vs placebo)	864	Belldegrun, 2013	Nessuna differenza in termini di DFS e OS
ASSURE (Sunitinib vs Sorafenib vs placebo)	1943	Haas, 2015	DFS a 5 anni: 53.8% sunitinib, 52.8% sorafenib e 55.8% placebo OS a 5 anni è stata 76.9% sunitinib, 80.7% sorafenib e 78.7% placebo
S-TRAC (Sunitinib vs placebo)	615	Ravaud, 2016	DFS a 5 anni: 59.3% sunitinib e 51.3% placebo
EVEREST (Everolimus vs Placebo)	1545	Trial Ongoing EVEREST: EVERolimus for Renal Cancer Ensuing Surgical Therapy, A Phase III Study	
PROTECT (Pazopanib vs Placebo)	1540	Trial Ongoing A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pazopanib as Adjuvant Therapy for Subjects With Localized or Locally Advanced RCC Following Nephrectomy	

SORCE (Sorafenib per 1 anno vs Sorafenib per 3 anni vs Placebo)	1656	Trial Ongoing A Phase III Randomised Double-Blind Study Comparing Sorafenib With Placebo in Patients With Resected Primary Renal Cell Carcinoma at High or Intermediate Risk of Relapse
--	------	--

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>B</b>	Nei pazienti affetti da carcinoma renale sottoposti a chirurgia radicale [P] il trattamento sistemico adiuvante (IL-2; IFN- $\alpha$ ; vaccini) [I] non deve essere preso in considerazione (al di fuori di un <i>trial</i> clinico).	<b>Negativa forte</b>

### Terapia neoadiuvante

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

Nei tumori in stadio iniziale o in quelli in stadio localmente avanzato, senza metastasi a distanza, i possibili vantaggi teorici della terapia sistemica neoadiuvante includono la sotto-stadiazione del tumore primario e la riduzione di fattori pro-angiogenetici circolanti quali presupposti per la fattibilità e la radicalità chirurgica. Non sono disponibili studi prospettici randomizzati di fase III per il trattamento neoadiuvante del RCC localizzato e ad alto rischio di recidiva.

Diversi autori hanno pubblicato piccole serie di casi retrospettivi o studi prospettici non randomizzati, monocentrici con casistiche eterogenee di pazienti in vari stadi di malattia, che suggeriscono come il trattamento neoadiuvante con i farmaci target antiangiogenetici attualmente disponibili sia fattibile e porti in alcuni casi alla stabilizzazione/riduzione delle dimensioni del tumore primario e/o delle linfadenopatie metastatiche con un profilo di tossicità accettabile (sovrapponibile al trattamento sistemico nel *setting* metastatico) e ad una bassa incidenza di complicanze chirurgiche (*Tabella 6*) [46-49] (**Livello di Evidenza: 3**).

Sono tuttavia necessari studi prospettici e randomizzati per determinare il reale impatto della terapia sistemica preoperatoria e definire la durata ottimale dell'approccio medico in rapporto all'intervento e alle possibili complicanze legate all'effetto antiangiogenetico dei farmaci biologici.

**Tabella 6. Studi di terapia neoadiuvante**

Trattamento	N.	Autore e anno	Risultato
Sunitinib, 2 cicli	12	Silberstein 2012	RR tumore primitivo: 21.1%
Sunitinib, 2 cicli	20	Hellenthal 2010	RR tumore primitivo: 11.8%
Sunitinib, 1-8 cicli	10	Bex 2009	RR tumore primitivo: 10%
Sunitinib, 2-3 cicli	52	Powles 2011	RR tumore primitivo: 12%
Sunitinib, 1-2 cicli	30	Cowey 2010	RR tumore primitivo: 9.6%

Tabella 6. Studi di terapia neoadiuvante

Trattamento	N.	Autore e anno	Risultato
Sunitinib	75	Abel 2011	RR tumore primitivo: 10.2%
Bevacizumab	25	Abel 2011	RR tumore primitivo: 0.1%
Sorafenib	16	Abel 2011	RR tumore primitivo: 6.0%
Temsirolimus	16	Abel 2011	RR tumore primitivo: 4.0%
Bevacizumab oppure Bevacizumab+Erlotinib 2 cicli	27/23	Jonash 2009	RR tumore primitivo: 52%
Sunitinib o Sorafenib	11	Harshman 2011	RR tumore primitivo: 54,5%
Pazopanib	25	Rini 2015	RR tumore primitivo: 92%
Axitinib	24	Karam JA 2014	RR tumore primitivo: 46%

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

### 4.3 Follow-up dopo chirurgia radicale

Il follow-up del carcinoma del rene sottoposto a chirurgia radicale è volto ad identificare la ripresa di malattia, a monitorare le complicanze post-operatorie e la funzionalità renale. L'importanza del follow-up dopo chirurgia radicale è determinata dal fatto che circa il 50% dei pazienti va incontro ad una ricaduta di malattia (due terzi dei pazienti entro il primo anno dalla diagnosi) [50]. 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) [51]. Non vi sono però studi randomizzati che confermino un aumento di sopravvivenza globale correlato alla precocità di identificazione della ripresa di malattia [52-53].

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 [54] ed in coloro che nel post-intervento hanno manifestato un aumento dei valori serici di creatinina. In questi ultimi è utile una determinazione dei valori di creatinina già a 4-6 settimane dall'intervento chirurgico [51]. Viene raccomandata una attenta valutazione della funzionalità renale specialmente nel paziente anziano, per il quale dati da studi retrospettivi consigliano di associare alla valutazione della creatinina sierica anche il valore della *clearance*. Viene difatti evidenziato come il eGFR < 60 ml/min definisca come *unfit* il paziente con concomitanti comorbidità urologiche [55].

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 [52-56]. 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 [57].

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

In uno studio retrospettivo condotto su 559 pazienti stratificati esclusivamente in relazione al T ed al *performance status* in tre classi di rischio basso: T1, G1-2, ECOG 0; rischio alto: T3-4, G1-4, ECOG 0-3; rischio intermedio: casi non ascrivibili alle classi precedenti) sono state prodotte le seguenti raccomandazioni [53]:

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

Nella pratica clinica è consuetudine, ma non vi sono studi clinici che lo confermino, che venga effettuata nel forte sospetto clinico di ripresa di malattia anche una TC encefalo poiché la presenza di metastasi encefaliche seppur asintomatiche può cambiare il *timing* del trattamento medico della malattia metastatica. Anche la durata ottimale del follow-up non è definita da studi clinici randomizzati, ma sembra che questo non sia *cost-effective* dopo i 5 anni.

Attualmente l'esame PET/TC non si è rivelato utile come tecnica di imaging nel follow up del tumore renale, così come già espresso negli esami diagnostici, per la scarsa avidità delle cellule renali al FDG (rischio elevato di falsi negativi).

La durata ottimale del periodo di follow up specialistico non è definita da studi clinici randomizzati; può essere variabile a seconda delle condizioni del paziente (*frail* o anziano), delle classi di rischio e degli specifici accordi tra specialisti e medici di assistenza primaria. Nella maggior parte delle situazioni è più intenso nei primi due anni successivi al trattamento primario. I dati retrospettivi in nostro possesso documentano recidive di malattia anche dopo il quinto anno nelle forme ad alto rischio, pertanto in tali casi è consigliato un follow up prolungato fino al 10° anno prima di demandare i controlli al medico di medicina generale. Nei casi che vengono destinati al territorio, è opportuno creare un circuito che, una volta accertata la ripresa di malattia, consenta il rientro del paziente nel circuito specialistico. Si ritiene utile suggerire l'astensione dal fumo e l'adozione di stili di vita salutari e corretta alimentazione (correlazione tra fumo, obesità e carcinoma renale). Non vi è invece evidenza in letteratura di particolari procedure di sorveglianza per secondi tumori. Per i pazienti sottoposti a chirurgia *nephron-sparing* il follow-up previsto è lo stesso adottato nel caso di nefrectomia radicale poiché gli *outcome* delle due metodiche chirurgiche sono sovrapponibili. Per quanto concerne le metodiche mini-invasive i dati sono pochi ed i pareri controversi. A tutt'oggi non vi sono indicazioni precise circa il follow-up dopo chirurgia mini-invasiva.

*Nota L- Follow-up per RCC ereditario*

Non vi sono studi in letteratura riguardo al follow-up dei pazienti con RCC ereditario. I tumori ereditari sembrano avere un basso potenziale metastatico rispetto alle neoplasie sporadiche e sembra che il rischio di metastatizzazione aumenti con le dimensioni della neoplasia ( $T > 3$  cm). Su queste basi il follow-up è principalmente basato sulle dimensioni del tumore piuttosto che sull'istologia, localizzazione e multifocalità [58]. 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 [58].

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 [55]	D	Positiva debole
Controlli ematochimici	Monitoraggio della funzionalità renale nei pazienti con insufficienza renale già presente al momento dell'intervento chirurgico ed in coloro che nel post-intervento hanno evidenziato un aumento dei valori sierici di creatinina. In questi ultimi e nei pazienti con comorbidità o frail sono utili una determinazione dei valori di creatinina già a 4-6 settimane dall'intervento chirurgico più una valutazione della <i>clearance</i> . Viene difatti evidenziato come il eGFR < 60 ml/min definisca come unfit il paziente con concomitanti comorbidità urologiche [55]	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 <u>pazienti a rischio intermedio/alto</u> : TC torace + addome con mdc ogni 6 mesi fino al terzo anno. La TC del cranio è considerata opzionale [55, 56]	D	Positiva debole
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono "sconsigliati": prelievo per emocromo ed esami biochimici; determinazione dei marcatori tumorali (CEA, NSE, CYFRA 21.1, CA 125, ecc.); TC-PET con FDG; scintigrafia ossea; ecografia addome e Rx torace (nel sottogruppo dei pazienti a rischio intermedio/alto)	D	Negativa debole

**Tabella 7** – Follow up dopo chirurgia radicale

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

## Bibliografia

1. Zini L, Perrotte P, Jeldres C, et al. A population-based comparison of survival after nephrectomy vs nonsurgical management for small renal masses. *BJU Int.* 2009 Apr;103(7):899-904.
2. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W, et al. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. 1969. *J Urol* 167:873-875, 2002.
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 Dec;104(11):1714-7.
4. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol.* 2007 Mar;177(3):862-6.
5. 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 Mar;107(5):817-21.
6. Tan HJ, Wolf JS Jr, Ye Z. et al. Population level comparative effectiveness of laparoscopic versus open radical nephrectomy for patients with kidney cancer. *Cancer* 2011 Sep 15; 117 (18): 4184-93.
7. 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 103:470-475.
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 Oct 18.
9. Tan HJ, Norton EC, Ye Z, et al. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *JAMA* 2012 Apr 18;307(15):1629-35.
10. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORT intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011 Apr; 59(4): 543-52.
11. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors-is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes?. *J Urol* 2009 Jan;181(1):55-61.
12. Kates M, Badalato GM, Pitman M, et al. Increased risk of overall and cardiovascular mortality after radical nephrectomy for renal carcinoma 2 cm or less. *J Urol.* 2011 Oct;186(4):1247-53.
13. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006 Sep;7(9):735-40.
14. Lane BR, Campbell SC, Demirjian S, Fergany AF. Surgically induced chronic kidney disease may be associated with a lower risk of progression and mortality than medical chronic kidney disease. *J Urol* 2013 May; 189(5):1649-55.
15. Bagrodia A, Mehrzin R, Bazzi WM, et al. Comparison of rates and risk factors for development of osteoporosis and fractures after radical or partial nephrectomy. *Urology.* 2011 Sep;78(3):614-9.
16. Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, et al. Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. *Urology.* 2003 Nov;62(5):814-20.
17. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2007 Jun;51(6):1606-15.
18. Shekarriz B, Upadhyay J, Shekarriz H, et al. Comparison of costs and complications of radical and partial nephrectomy for treatment of localized renal cell carcinoma. *Urology.* 2002 Feb;59(2):211-5.
19. Dash A, Vickers AJ, Schachter LR, et al. Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int.* 2006 May;97(5):939-45.

20. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol.* 2009 May;55(5):1171-8.
21. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol.* 2007 Jul;178(1):41-6.
22. Aboumarzouk OM, Stein RJ, Eyraud R, et al. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2012 Dec;62(6):1023-33.
23. Khalifeh A, Autorino R, Hillyer SP, et al. Comparative outcomes and assessment of trifecta in 500 robotic and laparoscopic partial nephrectomy cases: a single surgeon experience. *J Urol.* 2013 Apr;189(4):1236-42.
24. Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol.* 2009 Jan;55(1):28-34.
25. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, et al. Systematic Review of Adrenalectomy and Lymph Node Dissection in Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2013 Apr 23.
26. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol.* 2009 May;181(5):2009-17.
27. Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, et al. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. *Eur Urol.* 2011 Sep;60(3):458-64.
28. May M, Brookman-Amissah S, Pflanz S, et al. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol.* 2009 Aug;82(981):724-31.
29. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, et al. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology.* 2009 Jul;74(1):154-9.
30. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol.* 2011 Jul;60(1):39-44.
31. Crispen PL, Viterbo R, Boorjian SA, et al. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer.* 2009 Jul 1;115(13):2844-52.
32. Patel N, Cranston D, Akhtar MZ, et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. *BJU Int.* 2012 Nov;110(9):1270-5.
33. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma--a meta-analysis and review. *J Urol.* 2008 Apr;179(4):1227-33.
34. Whitson JM, Harris CR, Meng MV. Population-based comparative effectiveness of nephron-sparing surgery vs ablation for small renal masses. *BJU Int.* 2012 Nov;110(10):1438-43.
35. Wu SD, Viprakasit DP, Cashy J, et al. Radiofrequency ablation-assisted robotic laparoscopic partial nephrectomy without renal hilar vessel clamping versus laparoscopic partial nephrectomy: a comparison of perioperative outcomes. *J Endourol.* 2010 Mar;24(3):385-91.
36. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: A multicentric randomized study. *J Clin Oncol.* 2001;19:425-431.
37. Messing EM, Manola J, Wilding G, et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol.* 2003; 21:1214-1222.
38. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: A Cytokine Working Group randomized trial. *J Clin Oncol.* 2003; 21:3133-3140.
39. Passalacqua R, Buzio C, Buti S, et al. Adjuvant low-dose interleukin-2 (IL2) plus interferone-alpha (IFN- $\alpha$ ) in operable renal cell cancer (RCC). A phase III, randomized, multicenter, independent trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC). 2007 ASCO Annual Meeting: LBA5028.
40. Massari F, Bria E, Maines F, et al. Adjuvant Treatment for Resected Renal Cell Carcinoma: Are All Strategies Equally Negative? Potential Implications for Trial Design With Targeted Agents. *Clin Genitourin Cancer.* 2013 Jun 28.
41. Belldegrun AS, Chamie K, Kloepper P, Fall B, Bevan P, Störkel S, Wilhelm O, Pantuck AJ. ARISER: A randomized double blind phase III study to evaluate adjuvant cG250 treatment versus placebo in patients with high-risk ccRCC—Results and implications for adjuvant clinical trials. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 4507<sup>^</sup>)
42. Haas NB, Manola J, Uzzo RB, Atkins MB et al: Initial results from ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. □Meeting: 2015 Genitourinary Cancers Symposium *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 7; abstr 403)

43. Haas NB, Dose analysis of ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase 3 trial. □ Meeting: 2015 ASCO Annual Meeting | Abstract No: 4508
44. Ravaud A, Motzer RJ et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016 Oct 9.
45. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* 2004 171:1071-1076.
46. Sonpavde G, Sternberg CN. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer *Curr Urol Rep.* 2012 Apr;13(2):136-46.
47. Schrader AJ, Steffens S, Schnoeller TJ, et al. Neoadjuvant therapy of renal cell carcinoma: a novel treatment option in the era of targeted therapy? *Int J Urol.* 2012 Oct;19(10):903-7.
48. Rini BI, Plimack ER, Takagi T, et al: A Phase II Study of Pazopanib in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma to Optimize Preservation of Renal Parenchyma. *J Urol.* 2015 Mar 23. pii: S0022-5347(15)03398-4. doi: 10.1016/j.juro.2015.03.096. [Epub ahead of print]
49. Karam JA, Devine C, Urbauer DL et al: Phase 2 Trial of Neoadjuvant Axitinib in Patients with Locally Advanced Nonmetastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *European Urology* 66 (2014) 874–880
50. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, et al. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 30:843-852, 2003.
51. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 75:1236-1242, 2000.
52. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 20:4559-4566, 2002.
53. Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, et al. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer* 104:1362-1371, 2005.
54. Satasivam P, Reeves F, Rao K et al. Patients with medical risk factors for chronic kidney disease are at increased risk of renal impairment despite the use of nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2015; 116: 590–5.
55. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 174:466-472, 2005.
56. Casalino DD et al. ACR Appropriateness Criteria Post-Treatment Follow up of renal cell carcinoma. *Am Coll Radiol* 2014
57. Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, et al. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol* 51:1490-1500, 2007.
58. Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 172:63-65, 2004.

## 5. Trattamento della malattia avanzata

### 5.1 Trattamento chirurgico della malattia avanzata

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

#### **Nefrectomia citoriduttiva**

Due studi prospettici randomizzati (SWOG-trial 8949 [1], EORTC 30947 [2]) hanno confrontato in termini di sopravvivenza globale i pazienti sottoposti a nefrectomia citoriduttiva (NC: rimozione chirurgica della neoplasia renale in pazienti con malattia metastatica) e sequenziale trattamento sistemico con IFN- $\alpha$  vs i pazienti sottoposti a trattamento sistemico con IFN- $\alpha$ . L'analisi combinata [3] dei due studi ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza globale pari a 5.8 mesi ed una riduzione del rischio di morte pari al 31% per i

pazienti sottoposti a nefrectomia citoriduttiva indipendentemente dai fattori prognostici considerati (*performance status*, sedi di malattia e estensione di malattia). La mortalità peri-operatoria associata alla nefrectomia citoriduttiva è risultata pari all'1.5% e le complicanze peri-operatorie di grado severo pari al 5% [3] (**Livello di Evidenza: 1+**).

Con l'introduzione delle terapie a bersaglio molecolare (TT, *target therapy*) nel trattamento del carcinoma renale metastatico i risultati della analisi combinata devono essere rivalutati alla luce dei migliori risultati conseguiti da tali farmaci rispetto all'immunoterapia in termini sopravvivenza globale (*overall survival*, OS). Dal database SEER emerge un progressivo declino nell'impiego della nefrectomia citoriduttiva (↓ NC del 50% casistica aa 2006-2008 vs aa 2001-2005) contemporaneo all'avvento della *target-therapy* (TT)[4].

Le migliori evidenze attuali sull'efficacia della nefrectomia citoriduttiva sono ricavate da casistiche di database, per loro natura associate a un importante rischio di *bias*.

Il primo studio (condotto su 201 pazienti) [5] (**Livello di Evidenza: 3**) ha valutato l'impatto prognostico della nefrectomia citoriduttiva nei pazienti candidati a trattamento sistemico con inibitori dell'asse VEGF/VEGFr (*Vascular Endothelial Growth Factor/receptor*) (sunitinib, sorafenib, bevacizumab).

La mediana della sopravvivenza globale dei pazienti sottoposti a nefrectomia citoriduttiva e trattamento sistemico con VEGF/VEGFr inibitori è risultata pari a 19.8 mesi rispetto ai 9.4 mesi dei pazienti sottoposti a sola terapia medica con un vantaggio marginale per i pazienti con un *performance status* <80% (10.1 mesi vs 6 mesi).

Più recentemente è stata pubblicata la casistica facente capo all'International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium – IDMC (1658 casi) [6] (**Livello di evidenza: 3**).

La mediana di sopravvivenza dei pazienti sottoposti a NC è stata di 20.6 mesi, in confronto ai 9.5 mesi dei pazienti nei quali la NC non è stata eseguita (HR corretto in base ai criteri IDMC 0.60, LC95% 0.52–0.69). Da segnalare che i pazienti con sopravvivenza stimata <12 mesi e i pazienti con 4 o più fattori di rischio (sec. IDMC) non sembrano trarre alcun beneficio dall'esecuzione della NC (**Livello di evidenza: 3**).

Questi riscontri avvalorano la necessità di dati prospettici derivati da studi di fase III con i farmaci biologici disponibili per la prima linea di trattamento che possano sancire o meno il ruolo terapeutico (CARMENA trial, *clinicaltrial.gov identifier:NCT00930033*) e il *timing* ottimale (SURTIME trial, *clinicaltrial.gov identifier:NCT01099423*) della strategia integrata.

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

## Chirurgia delle metastasi

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

La rimozione completa delle lesioni secondarie contribuisce a migliorare la prognosi dei pazienti con carcinoma renale metastatico.

Una recente casistica retrospettiva [7] (**Livello di evidenza: 3**) ha indicato un vantaggio in termini di sopravvivenza cancro-specifica (*cancer-specific survival*, CSS) a favore della resezione completa delle metastasi a distanza da RCC (CSS, 4.8 anni vs 1.3 anni) indipendentemente dalle sedi di malattia (polmone vs altre sedi, singola metastasi vs multiple metastasi suscettibili di resezione completa) e dall'epoca d'insorgenza (metastasi sincrone vs asincrone).

Per i pazienti sottoposti a metastasectomia polmonare è stata registrata una CSS a 5 anni del 73,6% dopo resezione completa delle metastasi polmonari e del 19% a seguito della resezione incompleta delle stesse; per i pazienti con metastasi multiple in altre sedi la CSS a 5 anni è risultata pari al 32,5% con la resezione completa e 12,4% con la resezione incompleta; il vantaggio, seppur inferiore, persiste in presenza di più di 3 metastasi a distanza ed in caso di metastasi asincrone multiple.

All'analisi multivariata, la persistenza di malattia residua dopo metastasectomia si associa ad un significativo aumento del rischio di morte cancro-specifica (HR 2.91, 95% CI 2.17-3.90).

Attualmente non disponiamo di studi randomizzati disegnati per poter trarre ulteriori informazioni relative alle modalità ed al *timing* della strategia multimodale, tuttavia gli esperti di patologia [8] suggeriscono di strutturare l'algoritmo terapeutico del singolo paziente mRCC (*metastatic Renal Cell Carcinoma*) sulla base dei risultati conseguiti a favore della radicalità chirurgica.

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

## 5.2 Trattamento medico della malattia avanzata

Incidenza: il 20-25% dei pazienti con neoplasia renale si presenta alla diagnosi con malattia avanzata, mentre circa un terzo dei soggetti sottoposti ad escissione (quasi sempre nephron sparing) del tumore primitivo svilupperà una recidiva a distanza nel corso della propria vita: la scelta della migliore terapia medica per la malattia avanzata è quindi cruciale.

Questa scelta è resa complessa da due ordini di fattori: 1) la numerosità di opzioni terapeutiche rese disponibili dalla ricerca nel corso di questi ultimi anni; 2) la scarsa confrontabilità degli studi per l'eterogeneità delle popolazioni. A questo dobbiamo aggiungere la totale assenza di fattori predittivi validati e una certa eterogeneità nell'uso delle classificazioni prognostiche. L'insieme di questi elementi deve indurre ad una certa cautela nell'espressione di indicazioni terapeutiche "categoriche".

Nel corso di questa trattazione parleremo dei farmaci attualmente disponibili in commercio: sunitinib, pazopanib, bevacizumab+IFN- $\alpha$ 2a, temsirolimus, sorafenib, everolimus, axitinib e alla nuova classe di farmaci immunoterapici, in particolare a nivolumab. Analizzeremo inoltre, il ruolo di cabozantinib (inibitore multiplo di diversi recettori tirosin chinasi quali MET e VEGFR-2 e di altre chinasi potenzialmente rilevanti tra cui RET, KIT, AXL, e FLT3) e di lenvatinib (un inibitore multiplo del recettore della tirosin-chinasi) in combinazione con everolimus per la rilevanza dei dati clinici ad essi attribuiti.

### Opzioni terapeutiche di prima linea

Al momento sono disponibili, e rimborsabili in Italia, 4 possibili opzioni terapeutiche di prima linea: sunitinib, pazopanib, bevacizumab+interferone- $\alpha$ 2a e temsirolimus (quest'ultimo, con indicazione ristretta all'uso nei casi definibili *poor risk*, a cattiva prognosi). Sorafenib, sempre in accordo alla registrazione, può essere impiegato per casi selezionati definibili *unsuitable* (cioè non appropriati) per un trattamento iniziale con citochine.

#### 1) Sunitinib

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

**Sunitinib** è una piccola molecola orale in grado di inibire l'attività tirosin-chinasica (*Tyrosine-Kinase inhibitor*, TKi) del *Vascular Endothelial Growth Factor receptor-2* (VEGFR-2) e del *Platelet Derived Growth Factor Receptor* (PDGFR). E' in grado, inoltre, di inibire altri *target* tra cui il recettore transmembranario ad attività tirosin-chinasica Kit. I primi studi di fase II, effettuati da Motzer nel 2006 su pazienti in progressione dopo citochine, evidenziarono un'elevata attività del farmaco con risposte parziali nel 36%-40% dei casi, una sopravvivenza mediana libera da progressione (*median progression-free survival*, mPFS) di 8.1/8.7 mesi ed una discreta tollerabilità [9, 10].

Nel 2007 è stato pubblicato lo studio di Motzer [11] di superiorità di sunitinib vs interferon- $\alpha$ 2a su un campione di 750 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico non precedentemente trattati con terapia sistemica; sunitinib veniva impiegato alla dose giornaliera di 50 mg per quattro settimane consecutive seguita da due di pausa (cosiddetta *schedule 4/2* o classica), mentre interferon- $\alpha$ 2a (IFN- $\alpha$ ) veniva somministrato al dosaggio di 9 MIU tre volte la settimana. Gli end-points erano la sopravvivenza libera da progressione (*median progression-free survival*, mPFS), il tasso di risposte obiettive (*objective response rate*, ORR), la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS), la qualità della vita e la tollerabilità. Tale studio ha evidenziato [12]:

- incrementi significativi della risposta obiettiva: 47% nei pazienti che hanno ricevuto sunitinib (95% CI, 42%-52%) vs 12% con interferon- $\alpha$ 2a (95% CI, 9%-16%)  $P < 0.001$ ;
- una sopravvivenza libera da progressione di 11 mesi con sunitinib (95% CI, 11-13) e 5 mesi con interferone- $\alpha$ 2a (95% CI, 4-6) con un hazard ratio di 0.539; 95% CI, 0.451- 0.643;  $P < 0.001$ ;
- un vantaggio ai limiti della significatività statistica per la sopravvivenza globale (OS =26.4 mesi (95% CI, 23.0- 32.9) vs 21.8 mesi (95% CI, 17.9-26.9)  $p =0.051$  con un hazard ratio di 0.821 (95% CI, 0.673-1.001); i dati di sopravvivenza diventano 26.4 vs 20 mesi,  $p =0.036$ , una volta rimossi i 25 casi di crossover verso sunitinib);
- una maggiore incidenza di eventi avversi nel gruppo sunitinib rispetto al gruppo interferon- $\alpha$ 2a, anche se in entrambi i gruppi, la percentuale di eventi avversi G3/4 e anomalie di laboratorio è rimasta relativamente bassa. *Fatigue* G3/4 è stata significativamente più alta nei pazienti con interferon- $\alpha$ 2a rispetto a sunitinib (13.6% vs. 10.9%, RR 0.80 [0.54-1.18]); la diarrea G3/4 ha avuto una maggiore incidenza nei pazienti che hanno ricevuto sunitinib (9.1% vs 1.1%, RR 8.11 [2.91-22.64]  $P < 0.05$ ), ipertensione G3/4 (12% vs 1.1%, RR 10.74 [3.9-29.56]  $P < 0.05$ ), e sindrome mano piede G3/4 (9.1% vs. 1.1, RR 8.11 [2.91-22.64]  $P < 0.05$ );
- una migliore qualità di vita nei pazienti che hanno ricevuto sunitinib ( $P < 0.001$ ), come riportato dai pazienti attraverso l'utilizzo dei questionari FACT-G and FKSI [16].

Sono state rilevate le seguenti limitazioni: possibile performance bias dovuta alla mancanza di mascheramento dell'outcome assessor; i dati di OS possono essere stati influenzati dal crossover (da braccio IFN a braccio sunitinib) al momento dell'analisi di PFS.

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

Vedi Allegato: Tabelle GRADE evidence profile.

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

Lo studio pubblicato da Gore [13] nel 2009 di tipo osservazionale (serie di casi) su un campione di 373 pazienti con carcinoma renale metastatico, *poor risk* sec. Motzer, in qualsiasi linea di trattamento (studio internazionale di accesso allargato (Expanded Access Program, EAP)) avente come obiettivo la valutazione dell'impiego di sunitinib 50 mg/die per quattro settimane consecutive seguite da due di pausa (cosiddetta schedula 4/2 o classica) da condurre sugli outcomes di sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS), sopravvivenza globale (overall survival, OS) e tollerabilità, ha evidenziato:

- una OS mediana di 5.3 mesi;
- una PFS mediana di 4.1 mesi;
- un'incidenza di diarrea G3/4 del 4.6% (IC 95% 4.02 - 5.27), di fatigue G3/4 del 7.9% (IC 95% 7.13 - 8.73), di sindrome mano piede G3/4 del 6.1% (IC 95% 5.41 - 6.83), di ipertensione G3/4 del 5.1% (IC 95% 4.49 - 5.79).

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

Vedi Allegato: Tabelle GRADE evidence profile.

La tollerabilità del farmaco è stata accettabile [11, 13], le principali tossicità sono state una marcata astenia/fatigue ed ipertensione, associate a tossicità di tipo ematologico, cardiologico, endocrino (in particolare ipotiroidismo), gastroenterico (stomatite, diarrea) e cutaneo (*hand-foot skin reaction*). Da notare che i dati relativi alla tossicità cardiaca e tiroidea sono stati oggetto di numerose segnalazioni in letteratura subito dopo l'immissione in commercio del farmaco con un conseguente rilevante aumento del rischio relativo per questo tipo di tossicità (eventi cardiaci o vascolari, riduzione, spesso transitoria, della frazione di eiezione ventricolare sinistra, ipotiroidismo) [14] rispetto ai dati dello studio registrativo. Appare quindi consigliabile effettuare una valutazione cardiologica basale e periodica, comprensiva di ecocardiogramma, nei pazienti da sottoporre a trattamento con sunitinib (come del resto anche con gli altri TKI), soprattutto in presenza di un'anamnesi cardiologica positiva. Utile associare anche un dosaggio basale e periodico del TSH al fine di monitorare la funzione tiroidea.

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

Nel corso degli ultimi anni sono stati pubblicati molti dati sull'impiego di una schedula modificata di sunitinib (schedula 2/1, cioè due settimane di terapia seguite da una di pausa) che ridurrebbe in modo significativo alcune tossicità. L'impiego di tale schedula, al momento non suggerito per un uso ab initio data la natura retrospettiva dei dati disponibili, potrebbe essere valutato in alternativa o insieme a riduzioni di dose in pazienti nei quali si sviluppi una tossicità elevata, in particolare nelle settimane di trattamento successive alle prime due [15].

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

Tornando allo studio registrativo, l'analisi della Qualità di Vita (*Quality of Life*, QoL) ha evidenziato un significativo miglioramento a favore di Sunitinib (vs IFN- $\alpha$ ) dei punteggi dei questionari (validati) utilizzati per la valutazione [16]. Vedi anche studio "COMPARZ".

## 2) Pazopanib

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

**Pazopanib** è un antiangiogenico per uso orale attivo su VEGFR, PDGFR e c-Kit. I primi studi di fase I/II, presentati nel 2005 e 2008, ne hanno evidenziato attività e tollerabilità in pazienti con mRCC [17,18].

Lo studio pubblicato da Sternberg [19, 20] nel 2010, condotto in termini di singolo studio con disegno di tipo sperimentale (comparativo di superiorità) su un campione di 435 pazienti, (54% naïve, 233 casi, e 46% pretrattati con citochine, 202 casi), affetti da carcinoma renale metastatico avente come obiettivo la valutazione dell'impiego di pazopanib, al dosaggio giornaliero di 800 mg, o placebo (randomizzazione 2:1) da condurre sugli outcomes di sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival, PFS), tassi di risposta e tollerabilità, ha evidenziato:

- significativi vantaggi in termini di risposta obiettiva (risposte parziali nel 30% (95% CI, 25.1-35.6) vs 3% dei casi, stazionarietà di malattia nel 38 vs 41%;
- una PFS mediana di 9.2 vs 4.2 mesi nella popolazione complessiva (hazard ratio [HR], 0.46; 95% CI, 0.34 - 0.62; P<0.0001) e di 11.1 vs 2.8 mesi nella popolazione di prima linea (HR, 0.40; 95% CI, 0.27 - 0.60; P<0.0001);
- effetti collaterali derivanti dal trattamento nella maggior parte dei casi di grado 1-2; tra gli eventi di grado  $\geq 3$  i più frequenti sono stati diarrea, ipertensione, fatigue, iponatremia e, soprattutto, tossicità epatica. La probabilità di sviluppare questo tipo di tossicità sembra essere maggiore in pazienti con preesistenti patologie epatiche;
- un trend non significativo a favore di pazopanib (nei confronti del placebo) dei punteggi dei questionari (validati) somministrati per quanto riguarda l'analisi della QoL [21].

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Bassa</b>	Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. Motzer, il trattamento con Pazopanib dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.	<b>Positiva forte</b>

Vedi Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

Lo studio "**COMPARZ**" [22] ha confrontato in un trial prospettico randomizzato di "non inferiorità" avente come endpoint primario mPFS, pazopanib e sunitinib in pazienti affetti da mRCC non precedentemente sottoposti a terapia sistemica. Lo studio ha dimostrato la non inferiorità di pazopanib rispetto a sunitinib in termini di PFS [mPFS, rispettivamente, 8.4 mesi (CI 95% 8.3-10.9) vs 9.5 mesi (CI 95% 8.3-11.1) con un HR di 1.047 (CI 95% 0.898-1.220) per un margine predeterminato di non inferiorità di 1.25] ed un diverso quadro di tossicità prevalenti per i due farmaci (in particolare, tossicità cutanea ed ematologica vs tossicità epatica). Da segnalare che in oltre il 30% dei casi la valutazione dell'endpoint primario (*mPFS by central, independent review*) ha modificato la precedente valutazione dello Sperimentatore locale, con conseguente perdita alla valutazione di tali pazienti (*patient withdrawal*). Da qui la necessità/opportunità di integrare la casistica originariamente pianificata per tale studio con quella di uno studio del tutto simile nel disegno, in contemporanea esecuzione sui soli pazienti asiatici. I parametri di QoL sono stati generalmente favorevoli a pazopanib, ma il miglioramento nei confronti di sunitinib è sempre stato di entità inferiore alla differenza minima di interesse clinico (M.I.D.) a suo tempo definita per i questionari utilizzati.

Un altro studio di confronto fra i due farmaci, PISCES [23], aveva invece l'originale obiettivo di valutare la "patient preference" tra pazopanib e sunitinib nell'ambito di un disegno di studio con *cross-over* (10 settimane per ciascuno dei due farmaci a confronto inframmezzati da due settimane di *wash out*). Dallo studio è emersa una chiara preferenza a favore di pazopanib; il questionario di *patient preference* non aveva ricevuto tuttavia una validazione esterna e oltre il 30% dei pazienti randomizzati non ha potuto essere valutato per l'endpoint primario dello studio.

### 3) Bevacizumab+IFN- $\alpha$ 2a

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

Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di legare direttamente tutte le principali isoforme circolanti di VEGF (VEGF-A, B e C) neutralizzandone la funzione di stimolo sull'angiogenesi. Il primo studio di fase II in monoterapia su pazienti affetti da mRCC è stato effettuato da Yang su 116 pazienti in progressione dopo citochine, randomizzati tra due livelli di dose di bevacizumab (3 o 10 mg/Kg) o placebo. I risultati dello studio hanno evidenziato un'attività di bevacizumab alla dose di 10mg/kg, con risposte parziali nel 10% dei casi ed una mediana di PFS di 4.8 mesi (3 con la bassa dose, 2.5 con placebo) [23]. I risultati positivi di un altro studio di fase II che aveva valutato la possibile sinergia di un combinazione con erlotinib (risposte obiettive nel 25% dei casi) non sono stati confermati da un successivo studio randomizzato [24, 25].+

Lo studio AVOREN, pubblicato da Escudier [27] nel 2007, condotto in termini di singolo studio (comparativo di superiorità) su un campione di 649 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico non precedentemente trattati (tutti nefrectomizzati e con un Karnofsky Performance Status tra 70 e 100), avente come obiettivo la valutazione della combinazione bevacizumab (10 mg/kg ogni 2 settimane) + IFN- $\alpha$  (9 MIU sottocute tre volte a settimana) vs IFN- $\alpha$  + placebo da condurre sugli outcomes di sopravvivenza globale (overall survival, OS), sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS) e tossicità, ha evidenziato:

- una OS di 23.3 mesi con bevacizumab + IFN vs 21.3 mesi con IFN + placebo (HR 0.91; 95% CI, 0.76 to 1.10; P = 0.3360) [27]; il 35% circa dei pazienti dello studio, ha effettuato, dopo progressione e in entrambe le braccia dello studio, un trattamento con TKI. La OS osservata in questi casi è stata di 38.6 vs 33.6 mesi (HR = 0.80; 95% CI, 0.56 to 1.13, p = n.s.) [28];
- vantaggi significativi della combinazione in termini di risposta obiettiva (31 vs 12%, valutato dagli investigatori) e mediana della PFS (10.2 vs 5.4 mesi);
- una tollerabilità al trattamento discreta anche se il 40% dei pazienti ha dovuto ridurre i dosaggi di interferone (da 9 MU a 6 o 3 MU/tre volte a settimana) per effetti collaterali ad esso correlati: ipertensione

G3/4 nel 3.3% vs 0.66% (RR 4.96 (CI 95%, 1.11-22.21), fatigue G3/4 nel 11.9% vs 0.82% (RR 1.49 (CI 95%, 0.93-2.4), proteinuria G3/4 nel 6.5% vs 0% (RR 40.61 (CI 95%, 2.47-666.56), rispettivamente per Bevacizumab + IFN e IFN + placebo.

E' stata rilevata la seguente limitazione:

- i dati su OS possono essere stati influenzati dal cross over (da braccio placebo + IFN a braccio bevacizumab + IFN) al momento dell'analisi di PFS.

Lo studio CALGB 90206 pubblicato da Rini [29-31] nel 2008, condotto in termini di singolo studio di tipo sperimentale (comparativo di superiorità), su un campione di 732 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico non precedentemente trattati avente come obiettivo la valutazione della combinazione bevacizumab (10 mg/kg ogni 2 settimane) + IFN- $\alpha$  (9 MIU sottocute tre volte a settimana) vs IFN- $\alpha$  in monoterapia da condurre sugli outcomes di sopravvivenza globale (overall survival, OS), sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS), tassi di risposta e tossicità, ha evidenziato:

- una mOS 18.3 con la combinazione bevacizumab + IFN- $\alpha$  vs 17.4 mesi con IFN- $\alpha$ , HR 0.86 (CI 95%, 0.73-1.01, p =0.097);

- mPFS di 8.5 mesi (CI 95%, 7.5-9.7) con la combinazione bevacizumab + IFN- $\alpha$  vs 5.2 mesi (CI 95%, 3.1-5.6) con IFN- $\alpha$ , HR 0.67 (CI 95%, 0.57-0.79, p <0.0001);

- risposte obiettive rispettivamente nel 25.5% vs 13.1%;

- per quanto riguarda la tossicità: ipertensione G3/4 nel 9.8% vs 0% (RR 69.62 (CI 95%, 4.29-1129.99), fatigue G3/4 nel 36.6% vs 29.8% (RR 1.23 (CI 95%, 0.99-1.51), proteinuria G3/4 nel 15.3% vs 0.29% (RR 53.40 (CI 95%, 7.43-383.66), rispettivamente per Bevacizumab + IFN e IFN.

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:

- per quanto riguarda il dato della sopravvivenza globale (OS) rischio di bias in quanto l'endpoint è stato modificato dopo analisi ad interim pianificata su PFS e imprecision in quanto l'intervallo di confidenza al 95% crossa la linea di non differenza e il limite inferiore supera la differenza minima clinicamente rilevante (0.75);

- per quanto riguarda il dato della sopravvivenza libera da progressione (PFS), possibili performance e detection bias dovuti alla mancanza di mascheramento dell'outcome assessor;

- per quanto riguarda la fatigue, possibili performance bias dovuti alla mancanza di mascheramento dell'outcome assessor e imprecision in quanto l'intervallo di confidenza al 95% crossa la linea di non differenza e il limite superiore supera la differenza minima clinicamente rilevante (1.25).

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

Vedi Allegato: Tabelle GRADE evidence profile.

#### 4) Tamsirolimus

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

**Temsirolimus** è un inibitore per uso iv del pathway di m-TOR (*mammalian Target of Rapamycin*, una serin-treonin-kinasi implicata nei processi di regolazione della trasduzione e degradazione delle proteine e angiogenesi). Un primo studio randomizzato di fase II, condotto da Atkins su 111 pazienti in progressione dopo citochine o chemioterapia, ha evidenziato risposte parziali o complete e un controllo di malattia rispettivamente nel 7.2% e 50% dei casi ed una mPFS di 5.8 mesi. Non essendosi osservate significative differenze di attività fra i tre livelli di dose testati (25, 75, 250 mg) la dose più bassa (25 mg settimanali), anche in considerazione dell'attività immunosoppressiva del farmaco, fu quella prescelta per il successivo sviluppo [32]. L'attività evidenziata anche in pazienti *poor risk*, secondo la classificazione del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) [33] ha infine portato a testare il farmaco in prima linea proprio in questa categoria di pazienti.

Lo studio pubblicato da Hudge [34] nel 2007, condotto in termini di singolo studio di tipo sperimentale (comparativo di superiorità) su un campione di 626 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico, non precedentemente trattati, *poor risk*, secondo la classificazione del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), avente come obiettivo la valutazione dell'utilizzo di temsirolimus (25 mg iv settimanali), vs IFN- $\alpha$ 2a (alla dose di ben 18 MIU tre volte la settimana) vs una combinazione di basse dosi di entrambi i farmaci (temsirolimus 15 mg ed IFN- $\alpha$ 2a 6 MIU tre volte la settimana) da condurre sugli outcomes di sopravvivenza globale (overall survival, OS), sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS) e tollerabilità ha evidenziato:

- una OS di 10.9 mesi (CI 95%, 8.6–12.7) con temsirolimus vs 7.3 mesi (CI 95%, 6.1–8.8) con IFN- $\alpha$ , HR 0.73 (CI 95%, 0.58-0.92),  $p=0.008$ ;
- una PFS di 5.5 mesi (CI 95%, 3.9–7.0) con temsirolimus vs 3.1 mesi (CI 95%, 2.2–3.8) con IFN- $\alpha$ , HR 0.74 (CI 95%, 0.6-0.91),  $p<0.001$ ;
- nessun vantaggio dalla combinazione dei due farmaci;
- astenia G3/4 nell'11% dei pazienti con temsirolimus e nel 26% dei pazienti con IFN, RR 0.47 (0.21-0.8) ( $P<0.001$ ), rash G3/4 nel 4% e 0%, RR 8.66 (0.47-159.7), iperlipidemia G3/4 nel 3% e 1%, RR 2.88 (0.3-27.5), iperglicemia G3/4 nell'11% e 2%, RR 5.29 (1.19-23.56).

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:

- indirectness in quanto l'attribuzione della classe di rischio è stata fatta su 6 fattori invece dei 5 tradizionali di Motzer (a seguito di uno scarso accrual iniziale lo studio fu emendato aggiungendo un 6° fattore di rischio (sedi multiple di metastasi) ai cinque del MSKCC, modificando quindi la definizione di *poor risk* ed aggiungendo allo studio un 26% di casi a prognosi intermedia secondo la classificazione originale del MSKCC); il dosaggio incrementale (fino a 18 MU) dell'IFN non è quello utilizzato nella normale pratica clinica;
- possibile performance e detection bias nonostante la revisione centralizzata (34% dei casi non sottoposti a revisione centrale);
- probabile selective outcome reporting bias: nel report dello studio, i dati completi di PFS non sono disponibili nonostante sia, da protocollo, un endpoint prefissato;
- possibile performance e detection bias dovuti alla mancanza di mascheramento dell'outcome assessor.

A seguito di ciò temsirolimus è stato registrato da EMA ed FDA ed è rimborsato dall'AIFA per l'uso in prima linea in pazienti definibili *poor risk* in base alla presenza di almeno tre dei sei fattori di rischio riportati nello studio, tra i quali un KPS che sia  $< 80$  ma  $\geq 60$ ).

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

Vedi Allegato: Tabelle GRADE evidence profile.

### 5) Sorafenib

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

Sorafenib è un inibitore orale multitarget (PDGFR, c-KIT, RAF-chinasi, altro) con verosimile prevalente attività su VEGFr-2.

Le evidenze riguardo all'impiego di Sorafenib in prima linea terapeutica dei pazienti a rischio basso-intermedio sec. Motzer sono costituite da uno studio di fase II randomizzato vs IFN- $\alpha$  (risultato negativo) [35], da due studi di accesso allargato [36, 37] e da 3 studi randomizzati in cui la monoterapia con Sorafenib costituiva il braccio di controllo [38-40].

La tollerabilità del farmaco si è rivelata discreta con tossicità prevalentemente cutanea e gastroenterica, oltre alla consueta ipertensione. PFS e OS, pur con significative limitazioni nel tipo di evidenze esaminate, non appaiono troppo dissimili da quanto osservato per i farmaci di più comune impiego in prima linea terapeutica.

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

Vedi Allegato: Tabelle GRADE evidence profile.

### 6) Interleukina-2

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

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

L'uso delle citochine è stato caratterizzato da bassi tassi di risposta globale (12,4% circa) e rilevante tossicità (sintomi difficili da quantificare e dose-limitanti come fatigue, malessere generale, anoressia)[41].

Dai due studi considerati [42, 43] emerge come l'IL-2, somministrata in bolo per via endovenosa ad alte dosi, sia in grado di determinare risposte complete a lungo termine seppur in percentuale ridotta (4-5% a 10 anni) ed una sopravvivenza variabile da 17 a 24 mesi, a fronte di una tossicità invalidante. Tale trattamento dovrebbe essere, pertanto, riservato a pazienti selezionati in ottime condizioni generali per i quali possa essere attuato un accurato e frequente monitoraggio clinico [44].

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

### Prospettive future in prima linea

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio multicentrico di fase II CABOSUN [45], in cui 157 pazienti con carcinoma renale a cellule chiare a rischio intermedio o alto secondo la classificazione di Heng, non precedentemente trattati, sono stati randomizzati a trattamento con sunitinib o cabozantinib. L'end-point primario dello studio è stato la valutazione della PFS associata alla terapia con cabozantinib rispetto a sunitinib. End-point secondari erano stati la ORR, la OS e la tollerabilità dei due trattamenti. Tale studio ha mostrato che la terapia di prima linea con cabozantinib rispetto a sunitinib determina un incremento della PFS mediana (8.2 vs 5.6 mesi, HR 0.66; 95% CI, 0.46-0.95, p = 0.012). Anche la ORR è risultata pari al 46% nel braccio di trattamento con cabozantinib rispetto al 18% del trattamento con sunitinib. L'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è stato del 67% nel braccio di trattamento con cabozantinib e del 68% nel braccio di trattamento con sunitinib. Gli effetti collaterali di grado 3-4 associati a cabozantinib sono stati principalmente ipertensione (28%), diarrea (10%), sindrome mano-piede (8%) ed astenia (6%), mentre quelli associati a sunitinib sono stati ipertensione (22%), astenia (15%), diarrea (11%) e trombocitopenia (11%). Cabozantinib non è autorizzato da AIFA come trattamento di prima linea al momento della stesura di queste LG.

### Opzioni terapeutiche successive alla prima linea

#### A) Seconda linea dopo Citochine

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

**1) Sorafenib.** Un primo studio di fase II, condotto da Ratain con la metodologia della "discontinuazione randomizzata" (RDT) verso placebo al dosaggio di 800 mg/die (400 mg/bis in die), su 202 pazienti in progressione dopo terapia con citochine, ha evidenziato un significativo miglioramento della mPFS (24 verso 6 settimane) ed un controllo di malattia nel 78% dei casi con remissioni parziali nel solo 4% dei casi [46].

Il successivo studio registrativo di fase III (randomizzato, multicentrico, doppio cieco vs placebo; end-point primario OS) ha confermato, in 903 pazienti in progressione dopo citochine, l'attività del farmaco sia in

termini di mPFS (5.5 vs 2.8 mesi) che di risposta obiettiva (risposte parziali nel 2%/10%, dei casi in base alla valutazione della commissione indipendente/sperimentatore), con un controllo di malattia nell'80% dei casi. La richiesta di *crossover* per motivi etici effettuata dall'FDA nel maggio 2005, subito dopo la comunicazione dei risultati dello studio ha reso impossibile un calcolo preciso della OS. I dati definitivi dello studio riportano una prima analisi di OS (17.8 vs 15.2 mesi,  $p = ns$ ) basata sull'originale *analisi intention to-treat* (ITT) ed una seconda analisi, che rimuove i casi inizialmente assegnati a placebo e poi passati a sorafenib al momento del *crossover* (48% dei casi: analisi "*censored*"; 17.8 vs 14.3 mesi,  $p = .029$ ). Ovviamente ci sono pro e contro in entrambe le analisi [47, 48].

I due programmi di accesso allargato a sorafenib [36, 37] confermano i dati di efficacia e buona tollerabilità di sorafenib su oltre 2000 pazienti pretrattati con citochine.

**2) Sunitinib.** Il programma di accesso allargato (EAP) di Sunitinib [13] comprendeva oltre 2400 pazienti precedentemente trattati con citochine, nei quali è stata osservata una risposta globale del 18%, con mPFS di 10.8 mesi e mOS di 18.4 mesi.

La tollerabilità di questa sottocategoria di pazienti non era specificamente dettagliata; si fa quindi riferimento alla popolazione generale.

**3) Pazopanib.** Lo studio registrativo di Pazopanib [19, 20] comprendeva 202 casi (46% della casistica) di pazienti in progressione dopo trattamento con citochine.

La percentuale di risposte obiettive in questa sottocategoria di pazienti era del 29%, con mPFS di 7.4 mesi ed una mOS di 18.7 mesi. La tollerabilità non era specificamente dettagliata; si fa quindi riferimento a quanto riportato per la prima linea terapeutica.

**4) Axitinib** è un inibitore potente e selettivo della tirosin chinasi che agisce sui recettori del fattore di crescita vascolare endoteliale VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3.

L'attività di Axitinib nel RCC è stata inizialmente dimostrata da Rini et al [49] in uno studio di fase II su 62 pazienti pretrattati con sorafenib (oltre il 70% di questi aveva ricevuto almeno due progressi trattamenti sistemici). La dose di Axitinib è stata incrementata dai 5 mg/*bid* iniziali in oltre il 50% dei pazienti e ridotta al di sotto dei 5 mg nel 35% dei casi. Si sono osservate risposte obiettive nel 23% dei casi con una mediana di durata della risposta di 17.5 mesi. Le mPFS e mOS sono state, rispettivamente, di 7.4 mesi (CI 95% 6.7 - 11.0) e 13.6 mesi (CI 95% 8.4 - 18.8). Le reazioni avverse di Grado 3-4 comprendevano ipertensione (16.1%), HFSR (16.1%), fatigue (16.1%), dispnea (14.5%) e diarrea (14.5%).

Lo studio registrativo di fase III "AXIS" (randomizzato, prospettico, open label) [50] ha confrontato axitinib (5mg/*bid*) a sorafenib (400 mg/*bid*) in pazienti candidati a trattamento "puro" di seconda linea e pretrattati con citochine (35% dei pazienti arruolati), sunitinib (54%), bevacizumab (8%) o temsirolimus (3%).

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS); gli endpoint secondari includevano la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta obiettiva, la durata della risposta e la valutazione della qualità della vita e del profilo di tollerabilità. La mPFS è stata di 6.7 mesi nel braccio axitinib e 4.7 mesi nel braccio sorafenib (HR 0.665; CI 95% 0.544-0.812) [51]. La mOS è stata di 20.1 mesi per axitinib e di 19.2 mesi per sorafenib (HR 0.969, LC95% 0.800-1.174) [51].

**Nei pazienti pretrattati con citochine**, la mPFS è stata di 12.1 mesi per axitinib e 6.5 mesi per sorafenib con una riduzione relativa del rischio di progressione vs sorafenib del 54% (HR: 0.46; CI 95%: 0.32 - 0.68). Axitinib ha determinato anche una riduzione relativa del rischio di decesso (vs sorafenib) del 19% (HR: 0.81; CI 95%: 0.56 - 1.19); l'estensione dei limiti di confidenza della stima dell'hazard ratio non consente tuttavia di trarre una conclusione sull'eventuale beneficio in termini di sopravvivenza globale [50, 51].

Axitinib è stato ben tollerato e possiede un buon profilo di sicurezza. Gli eventi avversi più frequenti nel corso del trattamento con axitinib (dati riferiti all'intera casistica dello studio Axis) sono stati: diarrea (51.3% per axitinib vs 50.4% per sorafenib), ipertensione (39.3% vs 29.0%), stanchezza (34.8% vs 26.2%), nausea (28.7% vs 18.3%), diminuzione dell'appetito (28.4% vs 24.8%), disfonia (28.1% vs 11.8%) e eritrodismestesia palmo-plantare (27.3% vs 51.0%) [50]. I parametri di QoL si sono nel complesso rilevati sovrapponibili a quanto rilevato per sorafenib [52].

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

### 1) Nivolumab

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

Nivolumab è un anticorpo monoclonale immunoglobulina G4 (IgG4) umano (HuMAb), che si lega al recettore programmed death-1[morte programmata 1] (PD-1) e blocca la sua interazione con il PD-L1 ed il PD-L2. Il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività delle cellule T che è stato dimostrato essere coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie T cellulari a livello del microambiente tumorale (a differenza del recettore CTLA4 che svolge la sua funzione inibitoria a livello linfonodale. L'interazione del PD-1 con i ligandi PD-L1 e PD-L2, che sono espressi dalle cellule presentanti l'antigene e che possono essere espressi dalla cellula tumorale o da altre cellule nel microambiente tumorale, comporta l'inibizione della proliferazione delle cellule T e della secrezione delle citochine. Nivolumab potenzia le risposte delle cellule T, incluse le risposte anti-tumorali, attraverso il blocco del legame del PD1 ai ligandi PD-L1 e PD-L2 [53, 54].

Nello studio CheckMate 025 [55], 821 pazienti con carcinoma renale metastatico, precedentemente trattati con uno o due linee di terapia anti-VEGF, sono stati randomizzati a ricevere nivolumab 3 mg/kg endovena ogni 2 settimane o everolimus 10 mg/die per via orale. Era consentito proseguire il trattamento oltre la progressione di malattia se era presente un beneficio clinico e una buona tollerabilità del farmaco. L'endpoint primario era la sopravvivenza globale (OS), mentre gli endpoints secondari erano il tasso di risposta obiettiva (ORR), la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la tollerabilità e la qualità della vita (QoL). Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario: nivolumab è risultato associato ad una sopravvivenza globale di 25 mesi e everolimus di 19,6 mesi (HR, 0,73 (98,5% CI, 0,57-0,93) p = 0,002). Il vantaggio in OS è stato osservato indipendentemente dell'espressione PD-L1, a dimostrazione del fatto che, almeno nel tumore del rene, l'espressione di PD-L1 – valutata in immunohistochimica – ha valore prognostico e non predittivo, e non deve quindi essere utilizzata per stratificare i pazienti o per indirizzarli o meno al trattamento con Nivolumab. Nivolumab ha anche determinato un miglioramento del tasso di risposta (25% nivolumab vs 5% everolimus; odds ratio 5,98; 95% CI, 3,68-9,72; p <0,001). Non c'era differenza nella PFS tra i due bracci. La PFS mediana è stata di 4,6 mesi (95% CI, 3,7-5,4) nel gruppo nivolumab e 4,4 mesi (95% CI, 3,7-5,5) nel gruppo everolimus (HR, 0,88; 95% CI, 0,75-1,03; p = 0,11). Per quanto riguarda la tossicità, nivolumab è risultato ben tollerato, con una migliore qualità della vita (QoL). Le tossicità più frequenti con nivolumab sono state fatigue, nausea, prurito, diarrea e perdita di appetito.

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

Vedi Allegato: Tabelle GRADE evidence profile.

Sulla base dei risultati dello studio CheckMate 025 in cui Nivolumab ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza globale (OS) rispetto ad everolimus, Nivolumab rappresenta uno dei trattamenti di scelta per quei pazienti che siano stati precedentemente trattati con inibitori di VEGF.

## 2) Cabozantinib

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

Cabozantinib è una piccola molecola che inibisce diversi recettori tirosin chinasi quali VEGFR-2, MET ed AXL, nonché altre chinasi potenzialmente rilevanti tra cui RET, KIT, e FLT3. L'inibizione di MET e AXL sembra essere un meccanismo di azione chiave di Cabozantinib, dal momento che questi recettori sono implicati nella resistenza acquisita alla terapia anti-VEGF.

Nello studio METEOR [56], 650 pazienti con carcinoma renale metastatico che hanno ricevuto un precedente trattamento con almeno un inibitore di VEGF e in progressione radiologica durante il trattamento o entro 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di inibitore di VEGF, sono stati randomizzati a ricevere cabozantinib alla dose di 60 mg al giorno o everolimus alla dose di 10 mg al giorno. L'end point primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Endpoints secondari di efficacia erano la sopravvivenza globale e il tasso di risposta obiettiva (ORR). Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario con una PFS mediana di 7,4 mesi con cabozantinib e 3,8 mesi con everolimus. Il tasso di progressione o morte è stata inferiore del 42% con cabozantinib rispetto ad everolimus (hazard ratio, 0.58; 95% intervallo di confidenza [CI] 0,45- 0,75;  $p < 0.001$ ). Cabozantinib ha anche determinato un miglioramento dei tassi risposta: il tasso di risposta obiettiva è stata del 21% con cabozantinib e il 5% con everolimus ( $p < 0.001$ ). In termini di tossicità, 68% dei pazienti in trattamento con cabozantinib ha avuto una tossicità G3-4 e il 60% ha necessitato di una riduzione della dose.

Infine, come riportato nella pubblicazione relativa ai dati conclusivi dello studio METEOR [57], Cabozantinib ha anche significativamente prolungato la sopravvivenza globale (OS), risultata pari a 21,4 mesi (95% CI, 18,7-non valutabile) con Cabozantinib rispetto a 16,5 mesi (14,7-18,8) con Everolimus (HR, 0,66; 95% CI, 0,53-0,83;  $p = 0,00026$ ).

Complessivamente, Cabozantinib si è dimostrato superiore, rispetto ad Everolimus, in tutti e tre i parametri di efficacia ed attività (OS, PFS ed objective response rate [ORR]).

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

Ad oggi, non è stata ancora stabilita la rimborsabilità di Cabozantinib da parte di AIFA.

## 3) Axitinib

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

Nello studio AXIS, pubblicato da Rini [50] nel 2011 e condotto su soggetti affetti da carcinoma renale metastatico a cellule chiare in progressione dopo un trattamento di 1a linea (con sunitinib, bevacizumab + interferone alfa, temsirolimus o citochine), 723 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Axitinib 5mg x 2/die o Sorafenib 800 mg/die; l'endpoint principale dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (progressione free survival, PFS), mentre sopravvivenza globale (overall survival, OS), qualità della vita e tossicità erano endpoints secondari.

Per quanto riguarda la popolazione complessiva dello studio, la PFS media è risultata pari a 6,6 mesi per Axitinib, di contro a 4,7 mesi per Sorafenib (HR, 0,665; 95% CI, 0,544-0,812;  $p < 0,0001$ ).

Per quanto riguarda, invece, il sottogruppo di pazienti precedentemente trattati con Sunitinib, si è osservata:

- una PFS di 4.8 mesi con axitinib vs 3.4 con sorafenib, (HR 0.741 (0.573-0.958), CI 95% 0.573–0.958);
- una OS di 15.2 mesi con axitinib vs 16.5 con sorafenib (HR 0.997, CI 95% 0.782–1.270) [51];
- come eventi avversi più frequenti diarrea (51.3% per axitinib vs 50.4% per sorafenib), ipertensione (39.3% vs 29.0%), stanchezza (34.8% vs 26.2%), nausea (28.7% vs 18.3%), diminuzione dell'appetito (28.4% vs 24.8%), disfonia (28.1% vs 11.8%) e eritrodismetesi palmo-plantare (27.3% vs 51.0%)[52];
- parametri di QoL per axitinib sovrapponibili a quanto rilevato per sorafenib [52].

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:

- imprecision bias per le stime di sopravvivenza globale in quanto l'intervallo di confidenza al 95% crossa la linea di non differenza e oltrepassa il limite di rilevanza clinica in senso sia migliorativo che peggiorativo;
- indirectness bias per i dati di tossicità e qualità della vita in quanto relativi all'intera casistica arruolata dallo studio (precedente trattamento con sunitinib nel 54% dei casi).

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

Vedi Allegato: Tabelle GRADE evidence profile.

Sono state recentemente pubblicate due metanalisi cosiddette “a rete” (*network meta-analysis*) [58, 59], il disegno delle quali consente di operare confronti indiretti tra studi randomizzati, e possono quindi essere di particolare utilità in assenza di studi *head-to-head*.

Le due network meta-analysis [58, 59] possono essere impiegate nel caso di Axitinib per un confronto indiretto vs Everolimus. Axitinib ha quindi evidenziato un non evidente (causa imprecisione delle stime) vantaggio in termini di PFS (HR 0.76, CI 95% 0.50 - 1.14 [57] ); HR 0.89, CI 95% 0.59 - 1.34 [58] ) e una minore frequenza di interruzione del trattamento causa reazione avversa (OR 0.25, CI 95% 0.07 - 0.83 [58] ); OR 0.14, CI 95% 0.05 - 0.38 [58] ); la grande imprecisione dei dati relativi a diarrea (RR 0.97, CI 95% 0.12 - 5.88) e fatigue (RR 1.10, CI 95% 0.05 - 14.28) riportati dallo studio di Dranitsaris [58] non consente invece di trarre un giudizio attendibile su tali parametri.

In considerazione dell'assenza di studi di confronto diretto tra nivolumab o cabozantinib e axitinib e della presenza di metanalisi di confronto indiretto tra everolimus e axitinib, i pazienti eleggibili (in progressione

dopo un inibitore del VEGF) dovrebbero preferenzialmente ricevere un trattamento con nivolumab o con cabozantinib piuttosto che axitinib.

#### 4) Everolimus

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

Everolimus è un inibitore, per uso orale, del pathway di mTOR (*mTOR inhibitor*, mTORi).

I primi studi effettuati con everolimus (alla dose di 10 mg/die continuativamente) hanno evidenziato una discreta attività del farmaco (risposte obiettive nel 14% dei casi, stazionarietà nel 73%) ed una mPFS di 11.2 mesi [60].

Lo studio RECORD-1, pubblicato da Motzer [61] nel 2010, e condotto come studio randomizzato di fase III controllato contro placebo, su un campione di 416 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico pretrattati e in progressione dopo trattamento con uno o due TKI (sorafenib e/o sunitinib, ma erano ammessi anche altri trattamenti precedenti) aveva come obiettivo principale la sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS), mentre la sopravvivenza globale (overall survival, OS), i tassi di risposta (objective response rate, ORR), e la tollerabilità, erano obiettivi secondari. Complessivamente, lo studio ha evidenziato:

- una PFS mediana di 4.9 mesi (IC 95%, 4.0-5.5 mesi) con Everolimus e 1.9 mesi (IC 95%, 1.8-1.9 mesi) con placebo (HR, 0.33; 95% CI, 0.25-0.43;  $P < .001$ );
- una sopravvivenza mediana di 14.8 mesi con Everolimus vs 14.4 mesi con placebo (HR, 0.87; 95% CI, 0.65-1.15;  $P = 0.162$ ); 111 (80%) dei 139 pazienti del gruppo placebo hanno successivamente ricevuto Everolimus e, pertanto, il dato di sopravvivenza è stato confuso dal crossover ad Everolimus;
- una stabilità di malattia nel 66.8% di pazienti che hanno ricevuto Everolimus vs 32.4% dei pazienti con placebo, risposta parziale nell'1.8% con Everolimus e 0% con placebo, nessuna risposta completa;
- una tossicità di grado prevalentemente medio-basso; anemia, stomatite, rash cutaneo, fatigue, infezioni (con polmoniti di grado 3 osservate nel 3% dei casi) e dispnea sono stati gli effetti collaterali di maggior rilievo. Bassa incidenza delle attese tossicità di classe quali ipercolesterolemia ed iperglicemia.

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:

- il dato dell'OS è associato ad un possibile confondimento dovuto al crossover dei pazienti dal braccio di placebo a quello di Everolimus.

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

Vedi Allegato: Tabelle GRADE evidence profile.

La tollerabilità di Everolimus dopo VEGFr-TKI è stata confermata nella pratica clinica quotidiana dal programma internazionale di accesso allargato (*RAD001 Expanded Access Clinical Trial*, REACT) [62].

Nel caso di Everolimus, è possibile ricavare dalle due metanalisi precedentemente citate un confronto indiretto vs Axitinib, che ha evidenziato per Everolimus un non evidente (causa imprecisione delle stime) svantaggio in termini di PFS (HR 1.32, CI 95% 0.88 - 2.00 [54]; HR 1.12, CI 95% 0.75 - 1.69 [59] ) e una maggiore frequenza di interruzione del trattamento causa reazione avversa (OR 4.00, CI 95% 1.20 - 14.5 [58]; OR 7.14, CI 95% 2.63 - 20.00 [59]); la grande imprecisione dei dati relativi a diarrea (RR 1.03, CI 95% 0.17 - 8.31) e fatigue (RR 0.91, CI 95% 0.07 - 18.20) riportati dallo studio di Dranitsaris [58] non consente invece di trarre un giudizio attendibile su tali parametri.

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

## 5) Sorafenib

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

A sostegno dell'uso di Sorafenib in seconda linea di trattamento, verranno prese in considerazione le evidenze derivabili dagli studi AXIS pubblicato da Rini nel 2011 [50] e INTORSECT pubblicato da Hutson nel 2014 [63] in cui Sorafenib era il braccio di controllo.

Le mediane di PFS e OS riscontrate negli studi AXIS e INTORSECT per Sorafenib sono state, rispettivamente, pari a 4.4 (CI 95% 2.9-4.7) - 3.9 (CI 95% 2.8-4.2) mesi, e 16.5 (CI 95% 17.7-19.2) - 16.6 (CI 95% 10.1-14.8) mesi. Riguardo alle reazioni avverse, e sempre per gli stessi due studi, sono stati rilevati episodi di diarrea G3-G4, rispettivamente, nel 7.6% (CI 95% 5.28-10.84) - 5.6% (CI 95% 3.34-9.11) dei casi, fatigue G3-G4 nel 3.9% (CI 95% 2.36-6.51) - 7.1% (CI 95% 4.56-11), HFSR G3-G4 nel 17.2% (CI 95% 13.61-21.45) - 15.1% (CI 95% 11.19-20.01), ipertensione G3-G4 nel 12.1% (CI 95% 9.12-15.92) - n.d, per un profilo di tollerabilità sovrapponibile a quanto riscontrato nello studio registrativo e poi confermato nei programmi di accesso allargato [36, 37].

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

Vedi Allegato: Tabelle GRADE evidence profile.

Le due network meta-analysis precedentemente citate [58, 59] possono essere impiegate anche nel caso di Sorafenib per un confronto indiretto vs Everolimus. Sorafenib ha quindi evidenziato un non evidente (causa imprecisione delle stime) svantaggio in termini di PFS (HR 1.33, CI 95% 0.93 - 1.89 [58]; HR 1.07, CI 95% 0.76 - 1.52 [59] ) e una minore frequenza di interruzione del trattamento causa reazione avversa (OR 0.31, CI 95% 0.17 - 0.64 [58]; OR 0.39, CI 95% 0.12 - 1.10 [58] ); la grande imprecisione dei pur favorevoli dati relativi a diarrea (RR 0.75, CI 95% 0.04 - 9.09) e fatigue (RR 0.42, CI 95% 0.05 - 2.38) riportati dallo studio di Dranitsaris [58] non consente invece di trarre un giudizio attendibile su tali parametri.

## 6) Lenvatinib + Everolimus

Recentemente, l'FDA (US Food and Drug Administration) ha approvato lenvatinib (inibitore dei recettori tirosin chinasi) in combinazione con everolimus per il trattamento dei pazienti con carcinoma renale avanzato o metastatico in progressione dopo un trattamento antiangiogenetico.

L'approvazione è basata su uno studio di Fase II (Study 205) [64] in cui lenvatinib in associazione con everolimus ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS).

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

*Nota 1: Sequenze Terapeutiche.* Sono disponibili alcune evidenze riguardanti le sequenze terapeutiche: sorafenib seguito da sunitinib alla progressione verso sequenza inversa (studio SWITCH trial) [65] e sunitinib seguito da everolimus alla progressione verso sequenza inversa (studio RECORD-3) [66] che dimostrano potenziali vantaggi derivanti dalla sequenza sunitinib-sorafenib nel primo caso e sunitinib-everolimus nel secondo che non modificano tuttavia quanto prima esposto.

*Nota 2: Strategie di combinazione.* Il rischio di esporre i pazienti ad un profilo di tossicità cumulativa, gli alti costi ed i deludenti risultati conseguiti hanno condizionato profondamente la strategia di combinazione, restringendo il suo attuale alla sola sfera sperimentale. Diversi trials sono stati effettuati con esito negativo per determinare la modalità di combinazione più efficace degli inibitori VEGF/VEGFR e degli inibitori di mTOR, mentre altri sono in corso per valutare nuovi approcci di combinazione derivanti dall'uso, potenzialmente complementare, dei nuovi farmaci immunoterapici (ad esempio: ipilimumab+nivolumab vs sunitinib; bevacizumab+atezolizumab vs sunitinib; avelumab + axitinib vs sunitinib).

*Nota 3: Varianti istologiche non a cellule chiare.* Ad oggi, i tumori renali a cellule chiare sono trattati esattamente come quelli a cellule chiare, anche se i risultati derivanti dimostrano una minore sensibilità degli istotipi a cellule chiare ai trattamenti comunemente utilizzati nei pazienti affetti dal più comune istotipo a cellule chiare. Complessivamente, i pochi studi randomizzati disponibili (usualmente di fase II) depongono per una superiorità di Sunitinib rispetto ad Everolimus, così come dimostrato da una recente meta-analisi [67].

### Note di Therapy Management

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

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

Esiste una sottopopolazione di pazienti con malattia metastatica ad andamento indolente che potrebbe beneficiare di un ritardo nell'inizio del trattamento. A causa della tossicità associata all'utilizzo dei farmaci biologici e alla finalità palliativa del trattamento sistemico nel setting metastatico, la sorveglianza inizialmente può essere un'opzione per pazienti selezionati. Ciò è supportato da uno studio osservazionale prospettico di fase II condotto in pazienti con mRCC che ha dimostrato che esiste effettivamente un sottogruppo di pazienti che può essere osservato prima dell'inizio della terapia sistemica [68].

Pertanto, nei pazienti a basso rischio (malattia oligo-metastatica asintomatica – metastasi polmonari con dimensione <2 cm o metastasi linfonodali isolate) il posticipo del trattamento sistemico di 1a linea può essere una valida opzione in alternativa all'inizio immediato del trattamento.

Un trattamento prolungato in pazienti con mRCC può associarsi a tossicità di grado non elevate ma prolungate nel tempo tali da richiedere un'interruzione del trattamento per troppo severo impatto sulla qualità di vita. Un'analisi retrospettiva condotta su 112 pazienti affetti da mRCC in trattamento con targeted therapy che hanno interrotto il trattamento per un periodo  $\geq 3$  mesi, non per progressione di malattia, ha dimostrato che una sospensione della terapia può essere una valida opzione in pazienti selezionati, ancora una volta pazienti oligo-metastatici e con malattia clinicamente indolente [69].

Pertanto, in caso di stabilità di malattia da almeno 12 mesi o risposta completa da almeno 6 mesi, l'interruzione del trattamento fino a progressione può essere presa in considerazione.

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

## 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* 345:1655-1659, 2001.
2. Mickisch GH, Garin A, Van PH, et al.: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 358:966-970, 2001.
3. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al.: Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 171:1071-1076, 2004.
4. Tsao CK, Small AC, Kates M, et al. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States: a SEER analysis. *World J Urol.* 2012 Dec 8.
5. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol.* 2011 Jan;185(1):60-6.
6. Heng DYC, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastases from Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *European Urology* 66 (2014): 704-710
7. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer.* 2011 Jul 1;117(13):2873-82.
8. Breau RH, Blute ML. Surgery for renal cell carcinoma metastases. *Curr Opin Urol.* 2010 Sep;20(5):375-81.
9. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006 Jan 1;24(1):16-24.
10. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA.* 2006 Jun 7;295:2516-24.
11. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):115-24.

12. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.
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 Aug;10(8):757-63. Epub 2009 Jul 15.
14. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5204-12.
15. Bracarda S, Iacovelli R, Boni L et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol*. 2015 Oct;26(10):2107-13
16. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 1;26(22):3763-9.
17. Hurwitz H, Dowlati A, Savage S, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of oral administration of GW786034 in pts with solid tumors. *J Clin Oncol* 2005. 23(suppl): 195s, abstr 3012.
18. Hutson TE, Davis ID, Machiels JH, et al. Biomarker analysis and final efficacy and safety results of a phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib (GW786034), a multi-kinase angiogenesis inhibitor. *J Clin Oncol* 2008. 26:261s, abstr 5046.
19. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010:1061-8.
20. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1287-96.
21. Cella D, Pickard AS, Duh MS, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer*. 2012 Feb;48(3):311-23.
22. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722-31.
23. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*. 2014 May 10;32(14):1412-8.
24. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 31;349:427-34.
25. Hainsworth JD, Sosman JA, Spigel DR, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7889-96.
26. Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 10;25(29):4536-41.
27. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al AVOREN trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.
28. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2144-50.
29. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5422-8.
30. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2137-43.
31. Bracarda S, Bellmunt J, Melichar B, et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon- $\alpha$ 2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. *BJU Int*. 2011 Jan;107(2):214-9.
32. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 1;22(5):909-18.
33. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1;20(1):289-96.
34. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271-81.

35. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 10;27(20):3312-8.
36. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, et al. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded-access program in North America. *Cancer.* 2010 Mar 1;116(5):1272-80.
37. Beck J, Procopio G, Bajetta E, et al. Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings. *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1812-23.
38. Jonasch E, Corn P, Pagliaro LC, et al. Upfront, randomized, phase 2 trial of sorafenib versus sorafenib and low-dose interferon alfa in patients with advanced renal cell carcinoma: clinical and biomarker analysis. *Cancer.* 2010 Jan 1;116(1):57-65.
39. Procopio G, Verzoni E, Bracarda S, et al. Sorafenib with interleukin-2 vs sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma: the ROSORC trial. *Br J Cancer.* 2011 Apr 12;104(8):1256-61.
40. Rini B, Szczylik C, Tannir NM, et al. AMG 386 in combination with sorafenib in patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Cancer.* 2012 Dec 15;118(24):6152-61.
41. Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD001425. Review.
42. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 15;21(16):3127-32.
43. McDermott DF. Update on the application of interleukin-2 in the treatment of renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007 Jan 15;13(2 Pt 2):716s-720s. Review.
44. McDermott DF. The application of high-dose interleukin-2 for metastatic renal cell carcinoma. *Med Oncol.* 2009;26 Suppl 1:13-7.
45. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol.* 2017 Feb 20;35(6):591-597
46. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, Gore M, Desai AA, Patnaik A, Xiong HQ, Rowinsky E, Abbruzzese JL, Xia C, Simantov R, Schwartz B, O'Dwyer PJ. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 1;24(16):2505-12.
47. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):125-34.
48. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, Negrier S, Chevreau C, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Anderson S, Hofilena G, Shan M, Pena C, Lathia C, Bukowski RM. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 10;27(20):3312-8.
49. Rini BI, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J, Rosbrook B, Trask PC, Wood L, Dutcher JP. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 20;27(27):4462-8. doi: 10.1200/JCO.2008.21.7034. Epub 2009 Aug 3.
50. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.
51. Motzer JR, et al. 2013. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:552-62.
52. Cella DI, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, Rosbrook B, Kim S, Motzer R. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *Br J Cancer.* 2013 Apr 30;108(8):1571-8. doi: 10.1038/bjc.2013.145. Epub 2013 Apr 11.
53. Hamid O, Carvajal RD. Anti-programmed death-1 and anti-programmed death-ligand 1 antibodies in cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13:847-861.
54. Nurieva RI, Liu X, Dong C. Molecular mechanisms of T-cell tolerance. *Immunol Rev.* 2011;241:133-144
55. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Sep 25.
56. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Sep 25.

57. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:917-27. Dranitsaris G, Schmitz S, Broom RJ. Small molecule targeted therapies for the second-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of safety and efficacy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013 Nov;139(11):1917-26. doi: 10.1007/s00432-013-1510-5. Epub 2013 Sep 14
58. Leung WWC, Chan ALF, Lin SJ. Comparisons of efficacy and safety between seven newer targeted agents for metastatic renal cell carcinoma: A network meta-analysis of randomised clinical trials. *Mol Clin Oncol*. Sep 2014; 2(5): 858–864.
59. Amato RJ, Jac J, Giessinger S, Saxena S, Willis JP. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer*. 2009 Jun 1;115(11):2438-46.
60. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010 Jun 14.
61. Grünwald V, Karakiewicz PI, Bavbek SE, et al. REACT Study Group. An international expanded-access programme of everolimus: addressing safety and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma who progress after initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy. *Eur J Cancer*. 2012 Feb;48(3):324-32.
62. Hutson TE1, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, Senico P, Niethammer A, Lu DR, Hariharan S, Motzer RJ. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 10;32(8):760-7. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3961. Epub 2013 Dec 2.
63. Motzer R, et al. Randomized phase 2 three-arm trial of lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma. *The Lancet Oncology* 2015;16:1473-82.
64. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmüller C, Zimmermann U, Bos MM, Freier W, Schirmacher-Memmel S, Staehler M, Pahernik S, Los M, Schenck M, Flörcken A, van Arkel C, Hauswald K, Indorf M, Gottstein D, Michel MS. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer.. *Eur Urol*. 2015 May 4.
65. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, Srimuninnimit V, Pittman K, Sabbatini R, Rha SY, Flaig TW, Page R, Bavbek S, Beck JT, Patel P, Cheung FY, Yadav S, Schiff EM, Wang X, Niolat J, Sellami D, Anak O, Knox JJ. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 1;32(25):2765-72.
66. Fernández-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R., et al. A systematic review and meta-analysis comparing the effectiveness and adverse effects of different systemic treatments for non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2017;71:426-436.
67. Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. A prospective observational study of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) prior to initiation of systemic therapy. Presented at the 2014 ASCO Annual Meeting; Chicago, IL. Abstract 4520.
68. Mittal K, Derosa L, Albiges L, Wood LS, Elson P, Gilligan TD et al. Outcomes of treatment cessation in select metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients. *J. Clin. Oncol*. 2014, 32:5s (suppl; abstr 4521).

### Algoritmo terapeutico riassuntivo (*Figura 2*)

La definizione dell'algoritmo terapeutico nel carcinoma renale è correlata ai seguenti fattori prognostici:

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

Per quanto attiene al punto 1) e' necessario distinguere la malattia localizzata e localmente avanzata dalla malattia metastatica. In presenza di malattia localizzata, stadio T1-T2/N0 e' sempre consigliabile l'intervento di asportazione, quando possibile con modalità nephron sparing. Nella malattia localmente avanzata stadio T3-T4 o N1-N2 la chirurgia con finalità di radicalità oncologica, quando fattibile, rimane lo standard terapeutico sebbene la prognosi risulti meno favorevole (*Figura 1*). Al momento approcci medici periferici (adiuvante e neoadiuvante) sono da riservare a *trial* clinici.

In presenza di malattia metastatica l'approccio terapeutico e' da definire in base all'espressione di altri fattori prognostici: l'istologia (cellule chiare vs non cellule chiare), la classe di rischio di appartenenza secondo i criteri di Heng o MSKCC e le pregresse terapie eseguite.

Va ricordato come anche in presenza di malattia metastatica la chirurgia del tumore primitivo debba sempre costituire il primo approccio terapeutico quando tecnicamente fattibile e le condizioni generali del paziente siano buone.

Nell'istotipo cellule chiare in classe di rischio bassa/intermedia sono oggi indicate tre diverse opzioni terapeutiche: sunitinib, pazopanib e la combinazione bevacizumab+IFN- $\alpha$ 2a. Ulteriori opzioni terapeutiche sono costituite da IL-2 ad alte dosi per pazienti selezionati giovani con buon *performance status* e volume tumorale limitato come del resto sorafenib per pazienti considerati non candidabili agli altri trattamenti (o, teoricamente, a ricevere citochine). In situazioni selezionate può essere considerata una strategia osservazionale da condividere con il paziente. Nei pazienti a prognosi sfavorevole temsirolimus, sunitinib e pazopanib sono al momento le terapie di riferimento (*Figura 2clear*).

Alla progressione durante o dopo trattamento sistemico di prima linea con inibitori di VEGF/VEGFR, nivolumab, axitinib, everolimus e sorafenib rappresentano, ad oggi, le opzioni terapeutiche disponibili. Per cabozantinib e lenvatinib + everolimus non è stata ancora stabilita la rimborsabilità da parte di AIFA.

Virtualmente, dopo fallimento a citochine valide opzioni terapeutiche sono invece rappresentate da axitinib, pazopanib, sunitinib e sorafenib (*Figura 2*).

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

Pazienti		Terapia di prima scelta	Opzioni di seconda scelta
Non pretrattati	<b>Rischio prognostico:</b> favorevole/intermedio	Sunitinib Pazopanib Bevacizumab + IFN- $\alpha$	Osservazione IL-2 alte dosi Sorafenib
	<b>Rischio prognostico:</b> <i>poor</i>	Temsirolimus Sunitinib Pazopanib	Trial clinici
Pretrattati	<b>con farmaci anti</b> <b>VEGF/VEGFR</b>	Nivolumab  Axitinib  Cabozantinib*  Lenvatinib + everolimus*	Everolimus Sorafenib
	<b>con citochine</b>	Axitinib Pazopanib	Sorafenib Sunitinib

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

\* Cabozantinib e lenvatinib + everolimus non sono autorizzati da AIFA al momento della stesura di questa LG.

## Valutazione della risposta durante il trattamento con farmaci biologici

I criteri RECIST sono stati considerati fino al 2000 il metodo standard di valutazione della risposta terapeutica dei tumori solidi. Oggi non si ritengono efficaci nella valutazione della risposta ai nuovi farmaci antiangiogenetici che agiscono secondo differenti meccanismi di azione.

Sappiamo che il carcinoma renale è in genere molto vascolarizzato e che le terapie antiangiogenetiche sono particolarmente attive nel trattamento di tale tipo di neoplasia. L'imaging radiologico basato sull'afflusso vascolare del tumore costituisce un modello sensibile di riferimento per la valutazione delle modifiche indotte da tali tipi di farmaci.

Poiché i farmaci antiangiogenetici causano frequentemente una riduzione dell'afflusso vascolare al tumore, sono responsabili di necrosi precoce con riduzione dell'enhancement contrastografico senza che vi debba essere una riduzione del volume tumorale.

I criteri RECIST sono pertanto ritenuti inadeguati per valutare la risposta al trattamento. Talvolta alcuni pazienti possono presentare un incremento volumetrico del tumore correlato alla comparsa di edema e di emorragia intralesionale (pseudoprogressione) [1-3].

### Criteri MASS

Nei pazienti trattati con farmaci biologici, i criteri MASS (Morphology, Attenuation, Size, and Structure) [4,5] basati sulla metodica TC, valutano sia la presenza di nuove metastasi che le variazioni dell'asse lungo del tumore renale primitivo, insieme ad eventuali alterazioni morfologiche, strutturali e di enhancement dopo contrasto. Le lesioni secondarie sono scelte in relazione alla loro preponderanza ed in ogni sede corporea viene scelta la lesione metastatica di maggiori dimensioni.

#### Criteri di risposta favorevole:

**Necrosi centrale marcata:** più del 50% della porzione centrale del volume tumorale con coefficienti densimetrici ascrivibili alla liquefazione (necrosi)

**Marcata riduzione dell'attenuazione:** ridotto enhancement di almeno 40 UH di tutto o della maggior parte del volume tumorale

**Criteri di risposta sfavorevole:** marcato enhancement centrale o nuovo enhancement intratumorale in un tumore precedentemente ipodenso

La **progressione di malattia** è intesa anche con l'evidenza di nuove metastasi.

### Valutazione radiologica durante il trattamento immunoterapico

L'imaging radiologico utilizzato per la valutazione della risposta al tradizionale trattamento terapeutico delle neoplasie con l'utilizzo di farmaci citotossici, è basato sulla riduzione del volume tumorale e l'assenza di nuove localizzazioni secondarie in accordo con i criteri valutativi RECIST.

La preliminare esperienza clinica con i farmaci immunitari "attivi" ha evidenziato una risposta ritardata al trattamento immunoterapico rispetto alla terapia citotossica, manifestato dalla stabilità clinica della malattia e da un possibile e transitorio incremento volumetrico della neoplasia o dalla comparsa di nuove lesioni secondarie. Tale risposta iniziale è poi seguita da una riduzione volumetrica del tumore ovvero una stabilità volumetrica a lungo termine della neoplasia [6-8].

Allo stato sono riconosciuti **4 tipi di risposta terapeutica:**

- 1) riduzione volumetrica della neoplasia senza evidenza di nuove localizzazioni secondarie;
- 2) stabilità della neoplasia. Dopo un lungo periodo di stabilità si può registrare una riduzione volumetrica del tumore;
- 3) ritardo di risposta al trattamento: incremento volumetrico delle dimensioni tumorali determinato dalla filtrazione nel tessuto neoplastico di cellule immunitarie con o senza edema;
- 4) comparsa di nuove localizzazioni tumorali dovute ad incremento volumetrico di micrometastasi che inizialmente sono già presenti ma di dimensioni al di sotto del potere di risoluzione della TC. Tali micrometastasi possono subire un incremento volumetrico e rendersi pertanto visibili, a seguito dell'infiltrazione di cellule immunitarie.

## Bibliografia

1. Benjamin RS, Choi H, Miles KA. Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review. *Eur J Radiol* (1999); 30:198–205
2. Miles KA, Charnsangavej C, Lee FT, Fishman EK, Horton K, Lee TY. Application of CT in the investigation of angiogenesis in oncology. *Acad Radiol* (2000); 7:840–850
3. Sabir A, Schor-Bardach R, Wilcox CJ, Rahmanuddin S. Perfusion MDCT enables early detection of therapeutic response to antiangiogenic therapy. *AJR* (2008); 191:133–13
4. Smith AD, Shah SN, Rini BI, Lieber ML, Remer EM. Morphology, Attenuation, Size, and Structure (MASS) criteria: assessing response and predicting clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma on antiangiogenic targeted therapy. *AJR* (2010); 194 (6):1470-8.
5. Smith AD, Lieber ML, Shah SN. Assessing tumor response and detecting recurrence in metastatic renal cell carcinoma on targeted therapy: importance of size and attenuation on contrast-enhanced CT. *AJR* (2010) Jan;194(1):157-65.
6. Bronstein Y, Ng CS, Hwu P, Hwu WJ. Radiologic manifestation of immuno-related adverse events in patients with metastatic melanoma undergoing anti CTLA-4 antibody therapy. *AJR* (2011); 197 (6): W992-W1000.
7. Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM et al. Ipilimumab-associated colitis: CT findings. *AJR* (2013); 200 (5): W468-W474.
8. Nishino M, Tirumani SH, Ramaiya NH, Hodi FS. Cancer immunotherapy and immune-related response assessment: the role of radiologists in the new arena of cancer treatment. *EJR* (2015); 84: 1259-1268.
9. O' Regan KN, Jagannathan JP, Ramaiya N, Hodi FS. Radiologic aspects of immune-related tumor response criteria and patterns of adverse events in patients undergoing ipilimumab therapy. *AJR* (2011); 197 (2): W241-W246.

## 6. Gestione del paziente fragile

### 6.1 Trattamento del paziente con insufficienza renale

#### Introduzione

La relazione tra funzionalità renale e neoplasia renale può essere considerata come “circolare” [1]; infatti, se da una parte la presenza di una insufficienza renale potrebbe avere un impatto sulla biodisponibilità e sul profilo di tossicità di un farmaco oncologico (troppo spesso comportando la scelta di un farmaco meno efficace o di dosaggio inferiore e sub-ottimale); dall'altra, è possibile che un trattamento oncologico possa causare un danno renale “de novo” o peggiorare una insufficienza renale pre-esistente.

La presenza di insufficienza renale cronica (IRC) o acuta (IRA) peggiora la prognosi e aumenta la mortalità per tutte le cause nei pazienti con cancro [2]. Inoltre, patologie renali e carcinoma renale (RCC) condividono gli stessi fattori di rischio e le stesse comorbidità e la relazione tra i due può essere vista come bi-direzionale. Uno studio osservazionale condotto su 1.190.538 pazienti seguiti per 8 anni, mette in evidenza la correlazione tra valore del filtrato glomerulare (eGFR) e rischio (*Hazard Ratio*) di sviluppare un tumore renale o uroteliale [3]; con un filtrato glomerulare < 60 ml/min/1.73 mq l'HR è pari a 1.58 e arriva a 2.28 quando è presente un filtrato glomerulare < 30 ml/min/1.73mq.

Non solo, ma con l'avvento dei farmaci a bersaglio molecolare e, più recentemente, dei checkpoint inhibitors, si sono sviluppate tossicità non note con i trattamenti precedenti, che necessitano di un pronto riconoscimento e di un rapido trattamento per evitare riduzioni o sospensioni inutili di farmaci oncologici attivi.

Un paziente con RCC presenta più frequentemente di un soggetto dello stesso sesso ed età un quadro di concomitante IRC; questi pazienti vengono spesso sottoposti a nefrectomia citoreduttiva, anche in presenza di una malattia metastatica, con un conseguente ulteriore calo della funzionalità d'organo. I possibili effetti tossici – più spesso diretti, ma anche indiretti – dei farmaci a bersaglio molecolare sul rene possono quindi far precipitare un quadro di IRA o peggiorare sensibilmente una pre-esistente IRC, senza contare tossicità renali più rare, ma non meno importanti, come i disturbi elettrolitici, o le microangiopatie trombotiche.

I pazienti con neoplasia renale sottoposti a terapia con farmaci a bersaglio molecolare hanno un rischio maggiore di sviluppare tutte le tossicità legate alla terapia e non soltanto quelle di interesse nefrologico [1].

L'approccio multidisciplinare integrato è la migliore garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale per i pazienti affetti da carcinoma del rene.

### **Valutazione nefrologica pre-nefrectomia parziale o radicale**

La prevalenza di IRC è maggiore nella popolazione di pazienti da sottoporre a nefrectomia rispetto alla popolazione generale. Nello studio di Canter, una IRC in stadio III (eGFR < 60 ml/min) o maggiore è stata evidenziata nel 22% di pazienti al momento della diagnosi di neoplasia renale; nello stesso studio la prevalenza sale al 40% nei pazienti con età superiore a 70 anni [4]. Tra i 662 pazienti in attesa di nefrectomia per neoplasia osservati da Huang, il 26% presenta IRC stadio III o maggiore [5].

Un basso eGFR prima della nefrectomia è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di IRA o di IRC post-nefrectomia, ovvero per un peggioramento di una IRC pre-esistente; inoltre i pazienti che sviluppano IRA post-nefrectomia hanno un rischio maggiore di quattro volte di sviluppare una IRC successivamente alla chirurgia [5].

L'IRC ha un impatto sulla sopravvivenza, determinando un aumento di eventi cardiovascolari e aumentando la mortalità per ogni causa.

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

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

Essenziale poi la sospensione di farmaci potenzialmente nefrotossici.

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

### **Valutazione nefrologica post-nefrectomia parziale o radicale**

Le alterazioni della funzionalità renale si riscontrano frequentemente nei pazienti sottoposti a chirurgia radicale o conservativa per un carcinoma renale. E' noto come, anche in pazienti non neoplastici, la nefrectomia favorisca un incremento della creatinina sierica pari a circa il 20% [6]. Huang C et al, hanno evidenziato come l'eGFR pre-nefrectomia sia altamente predittivo di sviluppare una IRC dopo l'intervento. A 3 anni dall'intervento la probabilità di non avere una IRC (eGFR < 60 ml/min/1.73mq) è pari al 80% (95% CI 73-85) dopo nefrectomia parziale e al 35 % (28-43;  $p < 0.0001$ ) dopo nefrectomia radicale. L'analisi multivariata ha dimostrato che la nefrectomia radicale è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di IRC con eGFR < 60 ml/min/1.73mq [5]. Nei pazienti affetti da carcinoma renale e sottoposti a nefrectomia è riportata una riduzione dell'eGFR, ad un anno dall'intervento, pari al 40-50% [7].

La nefrectomia parziale, laddove possibile, preserva maggiormente la funzione renale negli anni successivi. L'insufficienza renale è un fattore di rischio per malattia cardiovascolare e i benefici del risparmio di tessuto renale si estendono al di là del semplice sostegno della funzione renale a lungo termine. La presenza di fattori di rischio (diabete, ipertensione ecc...), a prescindere dalla presenza di IRC post-nefrectomia, potrebbe comportare un aumento della mortalità e della morbilità dei pazienti con neoplasia renale. Tuttavia l'associazione causale tra nefrectomia e mortalità e morbilità associata a IRC post-nefrectomia è tuttora controversa.

La prova dell'esistenza di una relazione tra l'estensione della resezione renale ed il rischio di IRC deriva da studi retrospettivi monocentrici, studi di popolazione, e da un singolo studio randomizzato di fase III. Tra gli studi di popolazione condotti tra il 1990 e il 2011, una meta-analisi di 36 studi [8], dei quali uno solo prospettico, ha esaminato 31.729 pazienti trattati con nefrectomia radicale e 9281 pazienti trattati con nefrectomia conservativa. I risultati hanno dimostrato che la nefrectomia parziale è associata ad una riduzione del 19% della mortalità per qualsiasi causa (HR: 0.81,  $p < 0.0001$ ), ad una riduzione del 29% della mortalità cancro-specifica (HR: 0.71,  $p < 0.001$ ), e ad una riduzione del 61% del rischio di IRC grave (HR: 0.39,  $p < 0.0001$ ).

I dati del registro *Surveillance, Epidemiology End-Results* (SEER) su 2991 pazienti con età superiore a 65 anni sottoposti a nefrectomia radicale o parziale tra il 1995 e il 2002 [9] ha evidenziato che la nefrectomia radicale è associata ad un aumento della mortalità per tutte le cause rispetto alla nefrectomia parziale. La nefrectomia radicale è inoltre associata ad un aumentato rischio cardiovascolare a 5 anni dall'intervento ed ad un aumento della mortalità cardiovascolare rispetto alla nefrectomia parziale. In una analisi simile condotta sui dati del SEER di 9809 pazienti con neoplasia renale è stato osservato che la nefrectomia radicale è associata ad un rischio maggiore di morte non cancro-correlata rispetto a quella parziale.

In contrasto con questi risultati, vi sono tuttavia i dati di uno studio randomizzato, estremamente controverso, condotto dall'*European Organization for the Research and Treatment of Cancer* (EORTC). In questo studio, la nefrectomia radicale ha mostrato risultati migliori rispetto alla nefrectomia parziale. Durante un *follow-up* di più di 9 anni, infatti, il 25% dei pazienti trattati con nefrectomia parziale, e solo il 18.3% di quelli sottoposti a nefrectomia radicale, sono deceduti, essendo risultate le malattie cardiovascolari la causa più frequente di morte. L'analisi *intention-to-treat* ha mostrato un tasso di sopravvivenza globale a 10 anni dell'81.1% nel gruppo trattato con nefrectomia parziale, rispetto al 75.5% nel gruppo trattato radicalmente (HR: 1.5, IC 95%: 1.03-2.16). È interessante notare come la nefrectomia parziale sia risultata associata ad una riduzione del 21% del rischio assoluto di sviluppare una IRC di grado moderato (eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) nel corso di un *follow-up* medio di 6.7 anni, mentre la differenza nell'incidenza di una IRC severa (eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) tra i due gruppi è risultata pari al 3.7% [10].

Ma la questione è controversa: gli stessi dati dell'EORTC da una parte dimostrano un aumento della mortalità nei pazienti trattati con nefrectomia parziale, ma dall'altra evidenziano anche come questi pazienti abbiano una minore incidenza di IRC; questo suggerisce che una IRC moderata secondaria ad intervento chirurgico non ha lo stesso impatto negativo sulla mortalità rispetto all'IRC da causa "medica" [11] come quella secondaria alla presenza di fattori di rischio concomitanti.

Per quanto riguarda la nefrectomia parziale, esiste una forte associazione tra la qualità e la quantità di tessuto renale conservato e la funzione renale a lungo termine, e si dovrebbe limitare il tempo di ischemia calda [12]; l'ischemia fredda va pertanto preferita quando ci si aspetta un tempo operatorio prolungato. L'ischemia calda per un tempo maggiore di 25 minuti causa danno renale diffuso e duraturo nel rene operato, laddove l'ischemia fredda fino a 58 minuti previene il danno renale del parenchima rimanente [13].

La quantità ma anche la qualità del tessuto renale residuo sono predittivi degli *outcomes* renali a lungo termine. Da molti studi istopatologici emerge come nefrangiosclerosi e differenti patologie glomerulari coesistono nei pazienti con neoplasia renale. In uno studio condotto su 110 nefrectomie consecutive è emerso che solo nel 10% dei campioni il tessuto renale adiacente era completamente normale. Le alterazioni più frequenti comprendono: nefropatia diabetica, ipertrofia glomerulare, espansione mesangiale e glomerulosclerosi diffusa. Ciò ha indotto, dal 2010, il *College of American Pathologists* ad aggiornare i propri protocolli includendo nella valutazione dei campioni da nefrectomia e nefroureterectomia anche la descrizione del parenchima renale adiacente [14].

Dal punto di vista del follow-up, non esistono linee guida supportate dalla Medicina basata sull'evidenza; tuttavia subito prima della dimissione di un paziente sottoposto a nefrectomia, andrebbero ripetuti gli esami ematochimici di funzionalità precedentemente descritti.

Se presente una IRC anche lieve, sarebbe utile la presa in carico precoce anche da parte di un Nefrologo che valuterà i successivi controlli della funzionalità renale in base al grado di IRC, all'eventuale presenza di fattori di rischio; il coinvolgimento di un nefrologo è poi particolarmente utile nel caso di un trattamento oncologico attivo per gestire o prevenire le tossicità renali.

Nel paziente che sviluppa IRC, si concorderà di volta in volta tra nefrologo ed oncologo se e quando ricorrere ad esami strumentali comprendenti la somministrazione di m.d.c. potenzialmente nefrotossico; nel caso di un paziente ad alto rischio, in cui il m.d.c. venga ritenuto essenziale, bisognerà applicare protocolli di iperidratazione pre- e post-procedura, come da linee guida della Società Italiana di Nefrologia (SIN) [15].

### **Valutazione nefrologica durante trattamento oncologico**

Gli agenti ad attività antiangiogenica oggi più diffusamente impiegati nel trattamento del carcinoma renale avanzato sono gli inibitori tirosin-chinasici (TKIs: sunitinib, sorafenib, pazopanib e axitinib). Questi farmaci sono metabolizzati, in gran parte, a livello epatico (metabolismo ossidativo), attraverso il citocromo

CYP3A4; solo il 16-23% viene escreto attraverso le urine. Anche per gli inibitori di mTOR (mTORi: temsirolimus ed everolimus), il metabolismo epatico rappresenta la principale via di eliminazione. Ad oggi, non sono disponibili in letteratura *trial* clinici di tipo prospettico randomizzato che abbiano valutato la fattibilità e l'efficacia di un trattamento con TKi o mTORi in pazienti con mRCC e compromissione della funzionalità renale (IR). I dati pubblicati, quindi, derivano esclusivamente da analisi retrospettive condotte su casistiche, in genere, numericamente molto limitate con tutti i conseguenti *bias* di valutazione.

La gestione degli eventi avversi è essenziale, soprattutto al fine di consentire la corretta somministrazione (in termini di scelta del farmaco, dose e frequenza) di trattamenti potenzialmente in grado di migliorare l'aspettativa di vita di una gran parte dei pazienti oncologici; in molte neoplasie e per numerosi farmaci, infatti, è stata descritta una netta correlazione tra interruzioni del trattamento e/o riduzioni di dose non strettamente necessarie ed un *outcome* oncologico peggiore [16]. La tossicità renale può assumere diverse forme: proteinuria, ipertensione, disturbi elettrolitici, IRA, peggioramento di una pre-esistente IRC, microangiopatie trombotiche (TMA).

Tra i principali problemi relativi a questi eventi avversi renali vi è il fatto che trattasi di tossicità ancora piuttosto mal definite, per le quali esistono informazioni scarse e pochissimi studi dedicati senza contare il fatto che la maggior parte degli studi clinici di fase III escludono pazienti affetti da IRC (per non parlare dei pazienti in dialisi), sostanzialmente precludendoci un'importante mole di informazioni che sarebbe estremamente utile per posizionare questi trattamenti nella realtà quotidiana di una popolazione, spesso anziana, e con polipatologie. Maggiori informazioni possono essere ricavate da studi come gli *expanded access programs* e gli studi *post-marketing* di fase IV, ma è chiaro che tali studi non sono disponibili per tutti i farmaci di interesse, oltre ad essere comunque gravati da importanti *bias*.

In mancanza di questi dati, un aiuto – ancorchè parziale – ci può venire dai dati di farmacocinetica recuperabili per lo più dagli studi di fase I. Da questi studi, infatti, abbiamo imparato come la maggior parte dei nuovi farmaci antitumorali possiedano caratteristiche farmacocinetiche simili, essendo per il 90-98% legati alle proteine plasmatiche, ed avendo un'escrezione prevalentemente fecale (o tramite il sistema reticolo-endoteliale per quanto riguarda gli anticorpi monoclonali quali Bevacizumab e Nivolumab); l'escrezione urinaria di questi farmaci, per quanto abbastanza variabile da un farmaco all'altro, è infatti tendenzialmente modesta. Un modello di farmacocinetica di popolazione, che ha preso in esame i dati provenienti da soggetti con clearance della creatinina al basale compresa tra 30 e 150 mL/minuto/1.73 mq, ha dimostrato come sia altamente improbabile che l'insufficienza renale possa esercitare un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica della maggior parte dei farmaci a bersaglio molecolare; pertanto, non dovrebbe essere effettuato alcun aggiustamento del dosaggio di questi farmaci nei pazienti con clearance della creatinina superiore a 30 mL/minuto/1.73 mq. Nonostante ciò, come già sottolineato, solo i pazienti con funzione renale adeguata (creatinina sierica  $\leq 1.5$  volte il limite superiore della norma) sono stati inclusi negli studi randomizzati registrativi dei nuovi farmaci oncologici e, come conseguenza di ciò, nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 mL/minuto/1.73 mq, viene consigliata cautela nell'utilizzo di questi farmaci, sebbene sia importante ribadire come questa raccomandazione non si basi su alcun dato reale, essendo l'esposizione a questi farmaci nei pazienti con insufficienza renale grave del tutto simile a quella osservata nei pazienti con funzione renale normale.

Di fronte ad una tossicità renale, è mandatorio escludere qualsiasi altra possibile causa responsabile di danno renale; sospendere un farmaco per tossicità, senza la certezza di un rapporto di causalità, rischia di precludere al paziente una terapia oncologica potenzialmente efficace.

### **Inibitori tirosin-chinasici ed insufficienza renale**

La casistica più ampia è stata pubblicata dal gruppo di Cleveland (USA) e riguarda 39 pazienti con mRCC ed insufficienza renale precedente al trattamento o insorta in corso di trattamento con TKi (sunitinib o sorafenib) (creatinina sierica  $\geq 1.9$  mg/dl oppure *clearance* della creatinina  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> per almeno 3 mesi prima del trattamento) [17]. Nei 21 pazienti (54% della casistica) con insufficienza renale prima dei TKi, è stato osservato un ulteriore incremento della creatinina (57% dei casi con IRC basale) ed è stata necessaria una riduzione di dose (48% dei casi con IR basale); nei restanti 18 pazienti (46% della casistica) in cui si è sviluppata una insufficienza renale in corso di TKi, è stato osservato un incremento medio della creatinina di 0.8 mg/dl (*range* 0.3-2.8) ed una riduzione media della *clearance* della creatinina di 25 ml/min

(range 8.54-64.76). L'efficacia del trattamento è rimasta sostanzialmente sovrapponibile a quella osservata nei pazienti con mRCC ma con funzione renale preservata sia per quanto riguarda le risposte obiettive ottenute (RP e SD rispettivamente nel 24% e 62% dei pazienti) che la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS: 8.4 mesi). Anche le tossicità osservate non si discostano significativamente per tipologia e severità da quelle già note per la popolazione generale (*hand foot syndrome* G3 solo nel 29% dei pazienti). Questi dati suggeriscono come i TKi possano essere utilizzati anche nei pazienti con insufficienza renale basale, se adeguatamente monitorati, e continuati nei pazienti che sviluppano un'insufficienza renale in corso di trattamento, pur con un adeguamento di dose.

### **mTOR inibitori ed insufficienza renale**

In letteratura sono ad oggi pochi i dati pubblicati in merito all'utilizzo di everolimus e temsirolimus nei pazienti con insufficienza renale. Da una valutazione retrospettiva di recente pubblicazione effettuata su un campione di 11 pazienti con tale comorbidità è emersa una percentuale di risposte obiettive al trattamento con mTOR inibitori del tutto sovrapponibile a quella registrata nei pazienti con creatinina normale; la sopravvivenza globale e il tempo alla progressione sono risultati più favorevoli nei pazienti lungo-trattati in cui era insorto il quadro di insufficienza renale [18].

### **Immune checkpoint inibitori ed insufficienza renale**

Come tutti gli anticorpi monoclonali, anche gli immune checkpoint inhibitors (nel carcinoma renale è attualmente disponibile solo il Nivolumab) vengono eliminati attraverso il sistema reticolo-endoteliale e quindi non hanno un'escrezione renale. Tuttavia, come sempre, gli studi registrativi condotti finora non hanno incluso pazienti con insufficienza renale severa o in dialisi, categorie per le quali, quindi, si raccomanda generalmente solo prudenza, in assenza di dati specifici.

Dato il loro peculiare meccanismo di azione, questi farmaci sono controindicati nel caso di patologie autoimmuni e quindi, dovrebbero essere evitati anche in tutti quei casi in cui vi sia un danno renale autoimmune. Quasi del tutto inesplorato è poi il loro utilizzo nei pazienti trapiantati.

L'evento avverso renale più frequentemente osservato con questi farmaci è l'insufficienza renale acuta, che si manifesta nel 2.2% dei pazienti [19]. Trattasi di un evento avverso immuno-mediato, istologicamente inquadrabile come una nefrite acuta interstiziale; usualmente, compare da 3 a 12 mesi dall'inizio del trattamento, ed ovviamente beneficia di un trattamento con steroidi; un altro evento avverso renale osservabile nei pazienti trattati con immune checkpoint inhibitors (ma più comunemente osservabile con i farmaci anti-CTLA4) è l'iponatremia che riconosce verosimilmente come causa l'ipofisite.

## **Pazienti in trattamento dialitico con carcinoma renale avanzato**

### **Farmacocinetica dei farmaci a bersaglio molecolare**

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

riscontrate di grado  $\geq 3$  sono la mucosite, l'astenia, la polmonite e l'iperglicemia.

### **Attività clinica dei farmaci a bersaglio molecolare**

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

## **6.2 Trattamento del paziente anziano**

Circa la metà delle nuove diagnosi di carcinoma renale, viene posta in pazienti di età superiore a 65 anni, in particolare in un 25% dei casi tra i 65 e i 74 anni ed in un altro 25% dei casi oltre i 75 anni [23, 24].

Per quanto riguarda le modalità di esordio della neoplasia renale, in letteratura esistono dati contrastanti relativamente a questo *setting* di pazienti. Gillett e Denzinger hanno dimostrato come nei pazienti anziani la diagnosi di carcinoma renale avvenga in stadi più avanzati, con grado istologico più elevato e conseguente peggiore prognosi [25, 26]. Di contro Sánchez-Ortiz e colleghi hanno evidenziato che i pazienti giovani con RCC hanno una istologia più sfavorevole ed una maggiore incidenza di metastasi linfonodali rispetto alla coorte dei pazienti più anziani [27].

Il sistema immunitario svolge un ruolo critico nel controllo di malattia ed è sempre stato considerato un target per la malattia sistemica; con l'età il sistema immunitario va incontro ad un "senescenza"; esistono ad oggi ancora piccole evidenze di una relazione causale tra i cambiamenti del sistema immunitario legati all'età e lo sviluppo/progressione del tumore [28].

Nonostante queste osservazioni in molti studi non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza globale tra i pazienti anziani e quelli più giovani [29].

Vanno comunque sempre considerati diversi fattori fisici, patologici, farmacologici, cognitivi e sociali legati all'età del paziente al fine di definire correttamente la strategia terapeutica, a partire dalla chirurgia fino alla terapia medica.

Fino a pochi anni fa, le opzioni di trattamento per i pazienti anziani con carcinoma renale erano limitate: l'età avanzata rappresentava infatti un importante criterio prognostico negativo.

Oggi invece si rende necessaria una valutazione più generale del paziente anziano che comprenda il *Performance Status* (PS), la presenza di eventuali comorbidità (ipertensione, diabete, BPCO, malattie cardiovascolari, ecc.), la presenza di una ridotta funzionalità d'organo, che in selezionati casi possono controindicare la nefrectomia o un trattamento anti-tumorale sistemico.

### **Chirurgia nel paziente anziano**

Sono numerose le analisi retrospettive pubblicate in letteratura che valutano l'età come fattore di rischio peri- ed intraoperatorio. Berdjis et al. [30] affermano che la morbilità e la mortalità sono correlate con l'aumento del punteggio ASA, ma non con l'età.

Con l'emergere di tecniche mini-invasive anche in ambito urologico come la radiofrequenza e la crioablazione laparoscopica o percutanea, anche i pazienti anziani possono essere trattati in modo idoneo e sicuro. Nei pazienti anziani, soprattutto in caso di tumori di piccole dimensioni (< 4 centimetri), la chirurgia conservativa (*nephron sparing surgery*, NSS), ha il grande vantaggio di determinare una minore compromissione della funzione renale globale e un minore rischio di sviluppo di proteinuria e di insufficienza renale [31, 32].

La nefrectomia radicale va sempre perseguita nei pazienti con buon PS, assenza di comorbidità di rilievo e neoplasia renale di diametro superiore ai 4.0 cm mentre nei pazienti con neoplasia di piccole dimensioni (< 4.0 cm) la *nephron sparing surgery* sembra un approccio praticabile, se indicata la chirurgia.

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 [33].

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.

### **Trattamento farmacologico nel paziente anziano**

Nel recente passato la tossicità correlata alla terapia sistemica con interferone (IFN- $\alpha$ ) e/o interleuchina-2 (IL-2) nei pazienti anziani ha rappresentato un notevole ed inprescindibile ostacolo [34].

La popolazione di pazienti anziani nei *trial* condotti con farmaci a bersaglio molecolare è risultata sempre poco rappresentata [35]. I motivi di ciò possono essere i più disparati: un supposto maggior rischio di eventi avversi e quindi ridotta tolleranza ai trattamenti, la presenza di comorbidità, un ridotto *performance status*. I dati riportati di seguito derivano da analisi, solo in parte pianificate, eseguite sulle casistiche degli studi clinici o dei programmi di accesso allargato. In particolare, analizzando i pazienti arruolati negli studi clinici di fase III, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib ed everolimus si dimostrano in grado di aumentare significativamente la sopravvivenza libera da malattia indipendentemente dall'età del paziente e dall'andamento della malattia stessa. Cabozantinib (recentemente approvato da FDA, EMA) e Nivolumab (approvato anche da AIFA) hanno dimostrato di incrementare la sopravvivenza globale (OS) nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico a fallimento di una terapia anti-VEGFR; in particolare cabozantinib è in grado di ottenere un miglioramento della OS rispetto ad everolimus anche nei pazienti con età  $\geq 65$  anni, mentre nivolumab solo nei pazienti fra 65 e 75 anni [36, 37].

Alcune tossicità come la fatigue, anemia, calo dell'appetito, disidratazione, HFS, stomatite, diarrea, sindrome metabolica, infezioni, possono controindicare il trattamento sistemico nei pazienti anziani considerati fragili.

### **Inibitori del VEG, VEGFR e MET**

Nello studio TARGET (*Treatment Approaches in Renal Cell Cancer Global Evaluation Trial*) sorafenib è stato confrontato con il placebo nel trattamento dei pazienti resistenti alle citochine. Un aumento della sopravvivenza libera da progressione nei pazienti con carcinoma renale in stadio avanzato trattati con sorafenib, indipendentemente dall'età è stato osservato senza che questo fosse associato ad un incremento significativo degli eventi avversi nel paziente anziano. L'impatto del sorafenib sulla qualità della vita è risultato simile nei 2 gruppi (<65 e > 65 anni) [38]. Nel programma di accesso allargato europeo il 23% dei pazienti aveva più di 70 anni: il trattamento è risultato ben tollerato e il DCR (*disease control rate*) a 8 e 12 settimane è risultato simile a quello dei pazienti più giovani [39]. Il farmaco pertanto rappresenta una valida opzione di trattamento per i pazienti anziani affetti da carcinoma renale avanzato.

Nello studio registrativo di sunitinib [40] 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 [41] il 32% dei pazienti aveva più di 65 anni: in questo sottogruppo di pazienti il tasso di incidenza di eventi avversi G3/4 non differiva da quello registrato per i pazienti più giovani, così come il tasso di risposte obiettive, la PFS e OS.

Recentemente sono stati inoltre pubblicati i risultati finali dell'expanded-access trial italiano: il 40% dei pazienti avevano più di 65 anni. Nonostante ciò, in questo setting di pazienti real-world, il profilo di tossicità e l'efficacia del trattamento sono risultati sovrapponibili a quanto riscontrato nello studio registrativo [42, 43].

Nello studio registrativo di Pazopanib [44] il 35,4% della popolazione aveva più di 65 anni: un miglioramento della PFS e dei tassi di risposte obiettive è stato osservato nei pazienti trattati con pazopanib indipendentemente dall'età.

Axitinib è stato confrontato con sorafenib in uno studio di fase III in pazienti che sono progrediti dopo una prima linea contenente bevacizumab+IFN- $\alpha$ , 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 [45].

Nello studio europeo, AVOREN *trial* [46], e nello studio americano, CALGB 90206 *trial* [47], la sopravvivenza libera da progressione nei pazienti con più di 65 anni è risultata significativamente superiore nel braccio trattato con bevacizumab+IFN- $\alpha$ .

Recentemente cabozantinib, un inibitore tirosino-chinasico di MET, VEGFR, e AXL, si è dimostrato in grado di migliorare la PFS e OS rispetto ad everolimus dopo una precedente terapia con TKI nello studio METEOR; dall'analisi di sottogruppo si evince che i pazienti con età  $\geq 65$  anni se trattati con cabozantinib hanno il medesimo vantaggio in OS dei pazienti più giovani.

### **Inibitori di mTOR**

Dallo studio registrativo di temsirolimus emerge il vantaggio in termini di sopravvivenza globale del braccio temsirolimus rispetto agli altri due bracci di trattamento indagati (vs IFN- $\alpha$  vs temsirolimus+IFN- $\alpha$ ) nella popolazione mRCC a cattiva prognosi [48]; al contrario nel sottogruppo di pazienti di età superiore a 65 anni (30% della casistica) non è stata rilevata alcuna differenza in termini di efficacia tra i tre bracci confrontati. Tale dato pertanto porta a non preferire il Temsirolimus come trattamento nei pazienti a cattiva prognosi con età superiore ai 65 anni.

Nello studio RECORD-1 in cui everolimus è stato confrontato a placebo nei pazienti resistenti ad almeno un inibitore tirosin-chinasico [49], la PFS ottenuta nei pazienti con età  $\geq 65$  anni è risultata sovrapponibile a quella dei pazienti con età inferiore ai 65 anni, considerando pertanto everolimus una possibile opzione terapeutica nel paziente anziano.

### **Immunocheckpoint inibitori**

Nello studio Checkmate 025, nivolumab (anti-PD1) ha dimostrato una superiorità di efficacia nei pazienti con età compresa tra 65 e 75 anni rispetto ad everolimus. Dati molto limitati suggeriscono invece che nivolumab potrebbe essere meno efficace nei pazienti con età  $> 75$  anni [50]; a tal proposito i medici dovrebbero valutare l'aspettativa di vita e le possibili tossicità prima di prescrivere un trattamento con nivolumab in questo sottogruppo di pazienti.

### **Bibliografia**

1. Porta C, Cosmai L, Gallieni M, Pedrazzoli P, Malberti F. Renal effects of targeted anticancer therapies. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:354-370.
2. Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kweon SS, Kim SW. Impact of partial nephrectomy on kidney function in patients with renal cell carcinoma. *BMC Nephrol* 2014;15:181.
3. Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. *JASN* 2014;25:2327-34.
4. Canter D, Kutikov A, Sirohi M, et al. Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients presenting with solid renal tumors. *Urology* 2011;77:781-5.
5. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncology* 2006;7:735-40.
6. Najarian JS, Chavers BM, et al. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 1992; 340(8823)
7. Shirasaki Y, Tsushima T, et al. Kidney function after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology* 2004; 64(1): 43-4707-810.
8. Kim SP, Murad MH, Thompson RH, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2012;188:51-7
9. Zini L, Perrotte P, Capitanio U, et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer* 2009;115:1465-71.

10. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59:543-52
11. Satasivam P, Reeves F, Rao K, et al. Patients with medical risk factors for chronic kidney disease are at increased risk of renal impairment despite the use of nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2015 Feb 13. doi: 10.1111/bju.13075. [Epub ahead of print].
12. Volpe A, Blute ML, Ficarra V et al. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: a collaborative review of the literature. *Eur Urol* 2015 Feb 19. pii: S0302-2838(15)00068-8. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.025. [Epub ahead of print].
13. Funahashi Y, Yoshini Y, Sassa N et al. Comparison of warm and cold ischemia on renal function after partial nephrectomy. *Urology* 2014;84:1408-13Li L, Lau WL, Rhee CM, et al. Risk of chronic kidney disease after cancer nephrectomy. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:135-45.
14. Li L, Lau WL, Rhee CM, et al. Risk of chronic kidney disease after cancer nephrectomy. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10:135-45
15. Guastoni C, Turri C, Di Toma LF, Cornacchiari M, Stasi A, De Servi S, Viglino G. Prevenzione del danno renale da mezzo di contrasto (CIN)  
<http://www.nephromeet.com/web/procedure/protocollo.cfm?List=WsIdEvento,WsPageNameCaller,WsIdRisposta,WsRelease&c1=00201&c2=%2Fweb%2Feventi%2FNEPHROMEET%2Findex%2Ecfm&c3=3&c4=1>
16. Porta C, Levy A, Hawkins R, et al. Impact of adverse events, treatment modifications, and dose intensity on survival among patients with advanced renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a medical chart review across ten centers in five European countries. *Cancer Med* 2014;3:1517-26.
17. G. Khan, A. Golshayan, et al. Sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma patients with renal insufficiency. *Ann Oncol.* 2010 Aug;21(8):1618-22.
18. Gupta S, Parsa V, et al. Safety and efficacy of molecularly targeted agents in patients with metastatic kidney cancer with renal dysfunction. *Anticancer Drugs.* 2011 Sep;22(8):794-800.
19. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol* 2017;45:160-9.
20. Izzedine H, Etienne-Grimaldi MC, Renée N, Vignot S, Milano G. Pharmacokinetics of sunitinib in Hemodialysis. *Ann Oncol* 2009;20:191.
21. Kennoki T, Kondo T, Kimata N, et al. Clinical results and pharmacokinetics of sorafenib in chronic hemodialysis patients with metastatic renal cell carcinoma in a single center. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:647-55.
22. Lunardi G, Armirotti A, Nicodemo M, et al. Comparison of temsirolimus pharmacokinetics in patients with renal cell carcinoma not receiving dialysis and those receiving hemodialysis: a case series. *Clin Ther* 2009;31:1812-9.
23. Enrique Ramos-Barcelo , Jorge Rioja, et al. Is age a prognostic factor for treatment outcome in renal cellcancer— A comprehensive review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 72 (2009) 83–89.
24. Edwards BK, Brown ML, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1972–2002, featuring population based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1407–27.
25. Gillett MD, Cheville JC, et al. Comparison of presentation and outcome for patients 18 to 40 and 60 to 70 years old with solid renal masses. *J Urol* 2005;173:1893–6.
26. Denzinger S, Otto W, 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.
27. Sánchez-Ortiz RF, Rosser CJ, et al. Young age is an independent prognosis factor for survival of sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;171:2160–5.
28. R.R.H van den Brom et al. Balncing treatment efficacy, toxicity and complication risk in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer treatment reviews* 46 (2016) 63-74
29. Ziya Kirkali. Kidney cancer in the elderly. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 27 (2009) 673–676.
30. Berdjis N, Hakenberg OW, et al. Treating renal cancer in the elderly. *BJU Int* 2006;97:703–5.
31. Lau WK, Blute ML, et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs. nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1236–42.
32. Fergany AF, Saad IR, et al. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases. *J Urol* 2006;175:1630–3.
33. A. Volpe, the role of active surveillance of small renal masses. *International Journal of Surgery* (2016), doi:10.1016/j.ijso.2016.06.007
34. Christian Beisland et al. Observation Should be Considered as an Alternative in Management of Renal Masses in Older and Comorbid Patients. *European Urology* 55 ( 2 0 0 9 ) 1419–1429
35. Coppin C, Porzsolt F, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004.

CD0011425, last updated May 2006.

36. Choueri TK et al. Cabozantinib versus Everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:917-27
37. Motzer RJ et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1803-13.
38. Camillo Porta, et al. Treating the individual: The need for a patient-focused approach to the management of renal cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews* 36 (2010) 16–23.
39. Escudier B, Eisen T, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.
40. Beck J, Procopio G., et al. Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings. *Annals of Oncology* 2011; 22: 1812–1823.
41. Motzer RJ, Hutson TE, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
42. Martin E Gore, Cezary Szczylik, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 757–63.
43. Safety and Efficacy of Sunitinib in Patients from Italy with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results from an Expanded-Access Trial. *Sternberg CNet al. Oncology*. 2015 Jan 15.
44. Cora N. Sternberg, Ian D. Davis, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061-8. Epub 2010 Jan 25.
45. Rini BI, Escudier B, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec 3;378(9807):1931-9. Epub 2011 Nov 4.
46. Escudier B, Pluzanska A, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103–11.
47. Rini BI, Halabi S, et al. Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa Versus Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010, 28:2137-2143.
48. Hudes G, Carducci M, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
49. Motzer RJ, Escudier B, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-5.
50. Tania Gonzalez Leon et al. Renal Cancer in the elderly. *Curr Urol Rep* (2016) 17:6.

## 7. Gestione delle tossicità associate ai farmaci biologici ed immunoterapici (*Figure 3-5*)

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

Raramente tali effetti si manifestano con gravità tale da minacciare la vita del paziente; più spesso hanno ripercussioni fisiche, sociali e psicologiche che causano un sostanziale depauperamento della qualità di vita del paziente. Inoltre, la loro persistenza, seppure ad un basso livello di gravità, può richiedere l'interruzione del trattamento, pertanto si rende necessario un controllo proattivo degli effetti collaterali che oltre ad alleviarne il disagio del paziente potrebbe prevenire l'interruzione o la riduzione della dose e, quindi massimizzare l'*outcome* clinico.

Per assicurare la migliore aderenza del paziente con mRCC alla terapia e contrastare la comparsa degli eventi avversi si possono adottare alcune misure preventive. In generale, un intervento precoce può ridurre la gravità dei sintomi e massimizzare sia l'efficacia del trattamento sia la qualità di vita [3-5].

In considerazione dei loro specifici bersagli distinguiamo tossicità dei farmaci tirosino-chinasi ed anti-VEGF (effetti collaterali simili), tossicità dei farmaci inibitori del complesso m-TOR [6-14] (*Tabella 9, 10*). Discorso a parte merita la tossicità da immunoterapici (nivolumab). Le principali tossicità e gestione sono simili a quelle dei farmaci biologici (*Tabella 13*) mentre molto raramente sono state riscontrate tossicità immuno-correlate.

Dopo aver descritto le singole tossicità, come riportato dagli studi registrativi discuteremo della gestione di esse. Le raccomandazioni per il management degli effetti collaterali sono basate su “*expert opinion*” dal momento che i livelli di evidenza sono bassi.

Tutti i gradi*>30% con VEGFr-TKi			Grado* 3-4≥5% con VEGFr-TKi	
Agente	Effetto collaterale	Anormalità di laboratorio	Effetto collaterale	Anormalità di laboratorio
<b>Sunitinib</b>	diarrea 61%; fatigue 54%; nausea 52%; disgeusia 46%; anoressia 34%; dispepsia 31%; vomito 31%; ipertensione 30%; stomatite 30%	anemia 79%; leucopenia 78%; neutropenia 77%; aumento della creatinina 70%; trombocitopenia 68%; aumento lipasi 56%; aumento AST 56%; aumento ALT 51%; aumento CK 49%; aumento ALP 46%; aumento amilasi 35%; ipofosfatemia 31%.	Ipertensione 12%; fatigue 11%; diarrea 9%; HFSR 9%; astenia 7-8%; nausea 5%	neutropenia 18%; linfopenia 18%; aumento lipasi 18%; aumento acido urico 14%; trombocitopenia 9%; leucopenia 8%; anemia 8%; aumento amilasi 6%; ipofosfatemia 6-7%
<b>Sorafenib</b>	diarrea, 48%; rash 41%; HFSR 33%; alopecia 31%	non riportate	HFSR 6%	non riportate
<b>Pazopanib</b>	diarrea 52%; ipertensione 40%; cambio del colore dei capelli 38%	aumento ALT/AST 53%; iperglicemia 41%; leucopenia 37%; iperbilirubinemia 36%; ipofosfatemia 34%; neutropenia 34%; ipocalcemia 33%; trombocitopenia 32%; iponatremia 31%; linfocitopenia 31%	non riportate	aumento ALT 12%; aumento AST 8%; iponatremia 5%
<b>Axitinib</b>	diarrea 55%; ipertensione 40%; fatigue 39%; anoressia 34%; nausea 32%; disfonia 31%; HFSR 29%	aumento della creatinina 55%; ipercalemia 39%; anemia 35%; leucopenia 33%	ipertensione 17%; diarrea 11%; fatigue 10%; anoressia 5%; HFSR 9.6%	aumento lipasi 5%

\*Grading secondo CTCAE v4.0

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

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

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

Abbreviation: mTOR, mammalian target of rapamycin.

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

### Cardiotossicità: ipertensione arteriosa ed insufficienza cardiaca congestizia

I meccanismi patogenetici implicati nell'ipertensione arteriosa sono riconducibili all'inibizione del segnale VEGF-mediato con riduzione del letto vascolare ed aumento delle resistenze periferiche. L'inibizione del segnale VEGF-mediato è anche responsabile della inibizione della ossido nitrico sintetasi e conseguente produzione di ossido nitrico. L'ossido nitrico gioca un ruolo cruciale nell'omeostasi vascolare sia per il controllo del tono vasomotorio che per il bilancio tra proliferazione ed apoptosi in vasi sia normali che patologici. L'ipertensione è frequente con i farmaci inibitori tirosino-chinasi/anti-VEGF anche se variabile e raramente severa [2, 5-7]. Di solito l'ipertensione compare nelle prime 3 settimane ed è gestibile con i comuni farmaci anti-ipertensivi [15]. 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 anti-ipertensivo privilegiare. Il messaggio dalla letteratura è di controllare la pressione arteriosa in maniera stretta.

Molti pazienti necessitano di più di un farmaco e la scelta del farmaco deve essere mirata per ogni singolo paziente; ed è necessario considerare gli effetti collaterali, terapie concomitanti e compliance del paziente (Figura 3). Tutte le categorie di anti-ipertensivi possono essere utilizzate (calcio antagonisti, beta-bloccanti, ace-inibitori e sartani). Importante evitare i farmaci anti-aritmici come il verapamil ed il diltiazem perchè inibitori del citocromo CYP3A4 e pertanto in grado di interagire con il farmaco biologico utilizzato.

Recenti dati della letteratura ipotizzano che l'ipertensione arteriosa possa essere un marker di efficacia dal momento che si è visto che i pazienti in trattamento con sunitinib e bevacizumab e che sviluppano ipertensione hanno una sopravvivenza superiore a quelli che non la manifestano [16].

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

Di solito l'insufficienza cardiaca congestizia è conseguenza di una ipertensione arteriosa mal curata.

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

Di norma la tossicità cardiaca, sia prima dell'inizio del trattamento sia durante il trattamento, può essere gestita mediante la seguente strategia:

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

Prima di prescrivere farmaci biologici nei pazienti con storia di eventi cardiovascolari nei 12 mesi precedenti la terapia, il medico deve valutare attentamente i benefici e i potenziali rischi del trattamento. Appartengono a questa categoria ad alto rischio i pazienti con infarto miocardico, angina instabile, scompenso cardiaco cronico, attacco ischemico transitorio ed embolia polmonare, nonché i pazienti che sono stati sottoposti a impianto di bypass aortocoronarico (*Figura 4*).

### **Fatigue**

La *fatigue* è una invalidante e persistente sensazione soggettiva di stanchezza o esaurimento relativa al cancro o al trattamento che interferisce con le usuali attività quotidiane [4].

I farmaci a bersaglio molecolare contribuiscono fortemente alla comparsa della *fatigue* che appare correlata alla presenza di più fattori: dolore, stress emotivo, anemia, alterazioni del sonno, alterazioni della nutrizione associate alla presenza di mucosite, disgeusia, diarrea e talvolta all'ipotiroidismo. Nei *trial* clinici la *fatigue* di tutti i gradi è stata rilevata con frequenza pari al 40-50% nei pazienti con carcinoma renale metastatico rispettivamente naïve o refrattari alle citochine sottoposti a trattamento con *target-therapy*.

Compare in genere in seconda/terza settimana e nell'11-12% dei pazienti raggiunge il grado G3-G4. La maggior parte dei pazienti può continuare a svolgere le normali attività giornaliere con modeste variazioni. In alcuni pazienti la *fatigue* migliora nel momento in cui la terapia antitumorale si accompagna ad un miglioramento del quadro sintomatologico.

Il *management* del sintomo *fatigue* potrebbe articolarsi come segue:

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

### **Disfunzioni tiroidee**

Sunitinib e sorafenib sono stati variabilmente associati all'insorgenza di sintomi riconducibili a differenti gradi di disfunzione tiroidea, dall'ipotiroidismo subclinico all'ipotiroidismo conclamato [17].

La prevalenza di ipotiroidismo da sunitinib varia nelle diverse casistiche dal 53-85% degli studi retrospettivi al 36-46% di quelli prospettici. Nel 18% dei pazienti affetti da carcinoma renale trattati con sorafenib è stata segnalata una condizione di ipotiroidismo. Il pazopanib sembrerebbe indurre un'alterazione della tiroide in percentuale minore (10%) rispetto al sunitinib ed al sorafenib; l'incidenza di disfunzione tiroidea tende invece ad essere più alta in associazione al trattamento con axitinib e le alterazioni dei livelli di TSH in questi pazienti si sono mostrate correlate con la comparsa di *fatigue*.

È importante controllare la funzionalità tiroidea sia al basale sia durante la terapia.

Un eventuale ipotiroidismo sub-clinico deve essere gestito con una terapia di sostituzione dell'ormone tiroideo partendo dal dosaggio più basso.

Eventuale aggiustamento della dose, in senso di aumento della levotiroxina, deve essere considerato se il valore del TSH continua ad aumentare. L'ipotiroidismo può peggiorare la *fatigue* del paziente (*Figura 5*).

### **Alterazioni cutanee e degli annessi**

L'elevata concentrazione di EGFR a livello della cute è responsabile della tossicità cutanea di molti farmaci a bersaglio molecolare dal momento che essi agiscono attraverso l'inibizione di questo recettore [4].

Il trattamento con TKi ed in particolar modo con sunitinib e sorafenib è caratterizzato dalla comparsa di tossicità cutanea sottoforma di cute secca con prurito, follicoliti, depigmentazione con assottigliamento dei capelli, colorazione giallo-verdastra della cute, rash cutaneo con desquamazione fino alla comparsa della sindrome mani-piedi (hand-foot syndrome, HFS).

Nei *trial* clinici la tossicità cutanea indotta da sunitinib e sorafenib è stata riscontrata di grado G1-G2 nel 25% dei pazienti trattati e di grado G3 solo nel 5%. Tale condizione può essere stressante e particolarmente dolorosa al punto da interferire con le attività quotidiane del soggetto [3-4].

La sindrome mani-piedi di grado G1-G4 e G3-G4 si è verificata rispettivamente nel 25,6% e nel 8,1% dei pazienti arruolati negli studi clinici con TKi.

Il rischio di HFS con axitinib è stato valutato secondo i dati riportati con 6 trials clinici (1 studio di fase 3 e 5 studi di fase 2). Dei 984 pazienti inclusi, il tasso globale di incidenza di tutti i gradi e degli alti gradi è stato del 29.2% e del 9.6%.

Una corretta istruzione del paziente prima dell'inizio del trattamento, un esame clinico accurato e l'adozione di misure profilattiche (per es. manicure, pedicure) possono aiutare a controllare la tossicità cutanea. Numerose strategie per la gestione della sindrome mano-piede possono essere adottate durante il trattamento tra cui l'impiego di bendaggi idrocolloidali, l'uso di calzature con soles spesse e l'applicazione di creme topiche emollienti, la rimozione delle vesciche (*Tabella 11*).

<p><b>GRADO 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantenere la dose in corso; monitorare variazioni di gravità</li> <li>• 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%</li> <li>• Se i sintomi peggiorano dopo 2 settimane dalla valutazione, passare allo step seguente</li> </ul>
<p><b>GRADO 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ridurre la dose del 50% per 7–28 giorni</li> <li>• Trattare come per la tossicità di grado 1, con l'aggiunta di clobetasone e lidocaina, codeina o pregabalin per il dolore</li> <li>• Se i sintomi peggiorano dopo 2 settimane dalla valutazione, passare allo step seguente</li> </ul>
<p><b>GRADO 3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompere il trattamento per 7 giorni e fino a un ritorno a un grado <math>\leq 1</math></li> <li>• Trattare come per i gradi 1 e 2</li> <li>• Iniziare modificazioni della dose</li> </ul>

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

### Tossicità gastroenterica

La tossicità gastroenterica comprende la diarrea, la nausea ed il vomito [3-4].

Tali effetti collaterali sono raramente severi e frequenti con gli inibitori tirosino-chinasi.

La diarrea è raramente di grado severo e richiede trattamento standard: dieta, idratazione e loperamide (octreotide esclusivamente nelle forme severe). Anche per la nausea ed il vomito sono validi i comuni presidi anti-emetici.

Prima di iniziare il trattamento si devono implementare alcuni accorgimenti utili per la profilassi/gestione di una eventuale stomatite: fondamentali sono l'istruzione del paziente all'individuazione dei sintomi precoci di stomatite, le modificazioni alimentari e l'igiene orale.

Le modificazioni a carico del cavo orale associate sono di norma reversibili e possono generalmente essere gestite con terapie topiche locali senza la necessità di sospendere la terapia.

### Neutropenia

Allo scopo di prevenire/gestire l'eventuale comparsa di neutropenia associata ai trattamenti andrebbero adottate alcune misure profilattiche [3-4]. Informare il paziente su come ridurre il rischio di infezione e adottare alcune norme igieniche rappresentano una valida strategia profilattica. Inoltre sia prima di incominciare il trattamento che periodicamente durante il trattamento, deve essere eseguito un emocromo completo e, in caso di neutropenia, essa andrà gestita secondo la pratica medica standard. Non sono

necessarie modificazioni della dose dei singoli farmaci tranne in caso di neutropenia di grado G3-G4 o qualora ad essa si associno sintomi quali febbre o infezione.

### Trombocitopenia

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

### Tossicità da inibitori di m-TOR: Temsirolimus ed Everolimus

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

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

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

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

### Tossicità da nivolumab

I principali eventi sono stati la fatigue (33%), la nausea (14%) ed il prurito (14%). Le tossicità di grado 3-4 ricorrevano in 76 dei 406 pazienti (19%): il più comune grado 3-4 è stata la fatigue nel 2% dei pazienti. Molto raramente sono state descritte reazioni immuno-correlate quali polmoniti, coliti, epatiti, nefriti, endocrinopatie inclusi ipotiroidismo, ipertiroidismo, ipofisite, insufficienza surrenale e diabete. Tali tossicità vanno prese in considerazione dal medico oncologo, possono richiedere la sospensione temporanea (grado 2) o permanente del nivolumab (grado 3-4). Nei casi di tossicità di grado 2-4 è utile l'uso dei corticosteroidi (Tabella 13).

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

Tali tossicità si presentano frequentemente di grado lieve-moderato (grado 1, 2) e richiedono eventualmente la sospensione temporanea del farmaco. Nei casi di tossicità severa (grado 3-4) il trattamento va discontinuato in maniera permanente. Nei casi di tossicità di grado 3-4 è utile utilizzare l'uso di corticosteroidi sistemici. Sebbene la terapia immunologica ha migliorato la sopravvivenza essa può causare comunemente eventi immunocorrelati, a volte severi che possono essere usualmente reversibili con un precoce riconoscimento ed un specifico management.

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

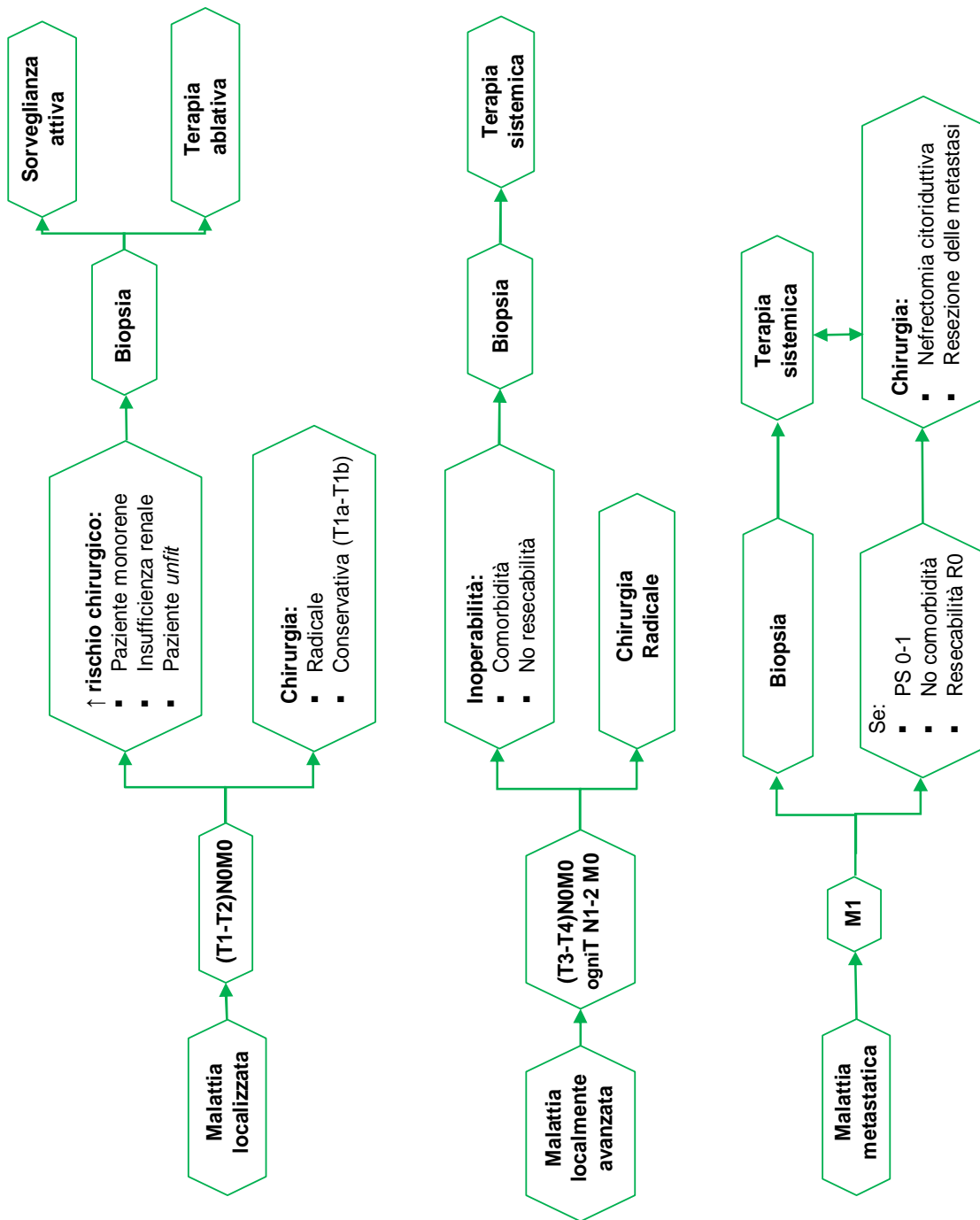
**Tabella 13** - Eventi avversi riportati nel 10% oppure oltre dei pazienti trattati con Nivolumab (Motzer et al. NEJM 2015)

**Bibliografia**

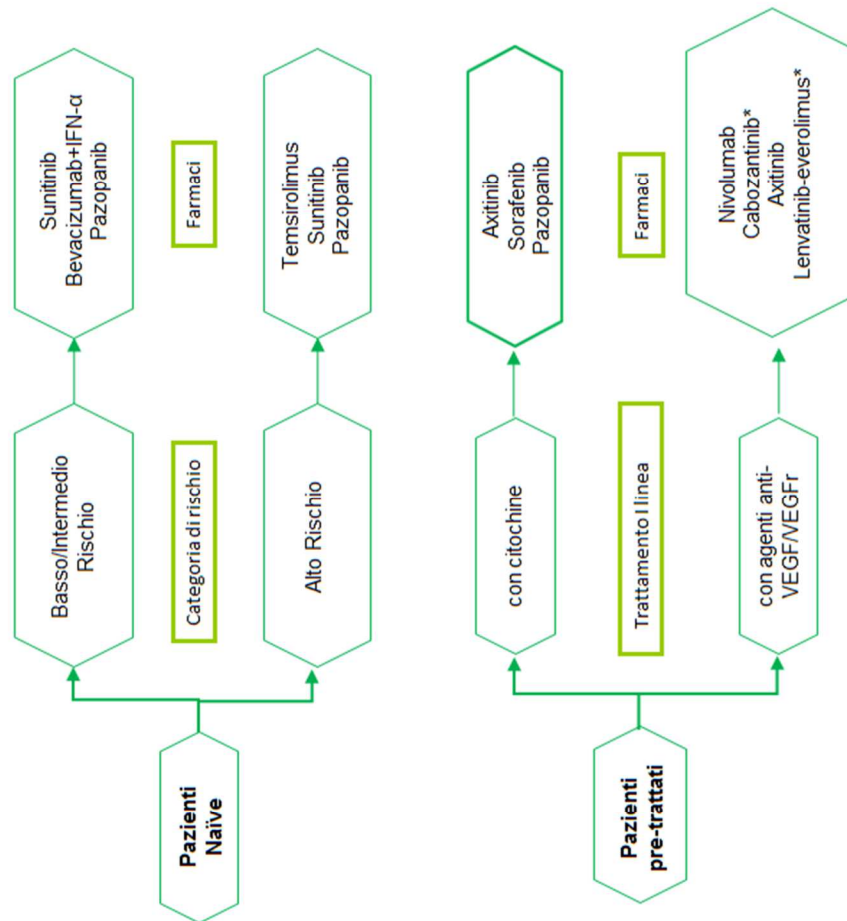
1. Ravaud A, Wallerand H, et al. Update on the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008; 54:315-25.
2. Di Lorenzo G, Autorino R, Sternberg CN. Metastatic Renal Cell Carcinoma: Recent Advances in the Targeted Therapy Era. *Eur Urol* 2009.
3. Bohjani N, Jeldres C, et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008; 53 (5): 917-30.
4. Guevremont C, Alasker A, Karakiewicz PL. Management of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009 Sep;3(3):170-9.
5. Ljungberg B, Hanbury DC, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. 2009, EAU guidelines (ISBN 978-90-79754-09-0), available to all members of the European Association of Urology at their website - <http://www.uroweb.org>
6. Motzer RJ, Hutson TE, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 2007;356: 115–24.
7. Escudier B, Pluzanska A, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–11.
8. Escudier B, Bellmunt J, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2144-50.
9. Rini BI, Halabi S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2137-43.
10. Hudes G, Carducci M, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 2007;356:2271–81.
11. Sternberg CN, Davis ID, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 1061-8.
12. Escudier B, Eisen T, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 2007;356:125–34.
13. Escudier B, Eisen T, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3312-8.
14. Motzer R, Escudier B, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008 372:449-56.
15. Di Lorenzo G, Autorino R, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol* 2009; 20: 1535-42.
16. Rini BI, Cohen DP, et al. Hypertension (HTN) as a biomarker of efficacy in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with sunitinib. Proceedings from 2010 ASCO Genitourinary Cancers Symposium, San Francisco, US, March 2010. Abstract n. 312.
17. Rini BI, Schiller JH, Fruehauf JP et al. Diastolic blood pressure as biomarker of axitinib efficacy in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17 (11): 3841-9.
18. Hutson TE, Lesovoy V, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):1287-94.
19. Torino F, Corsello SM, et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6 (4): 219-28.
20. Motzer R, Escudier B et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1803-13

8. Figure

Figura 1: Trattamento chirurgico

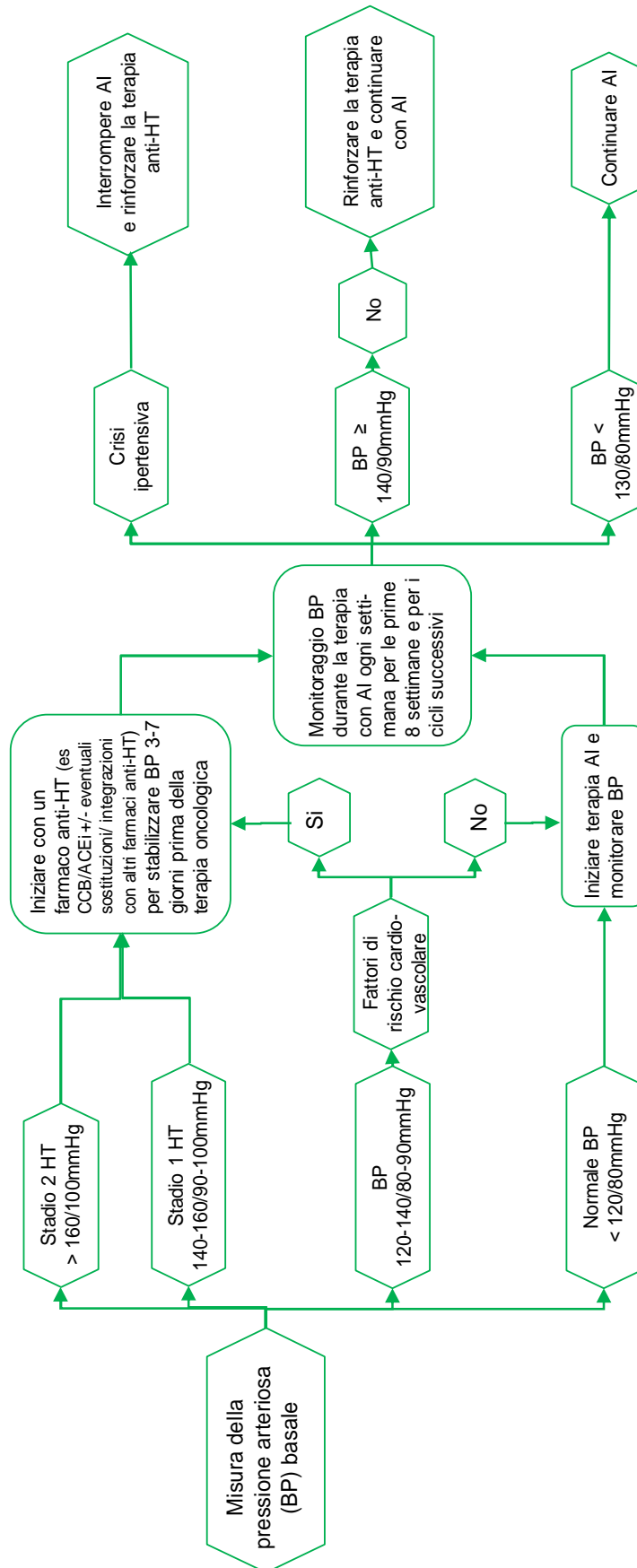


**Figura 2. Trattamento medico mRCC istotipo a cellule chiare**



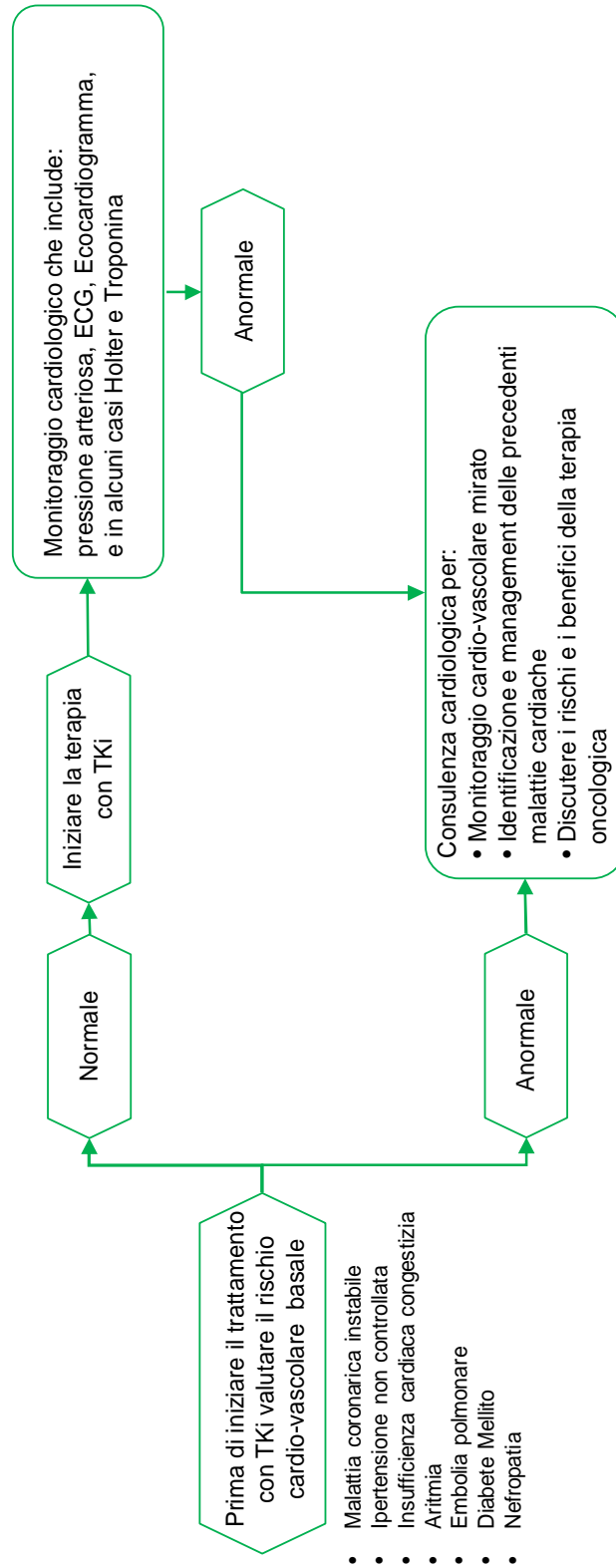
\* Cabozantinib e lenvatinib + everolimus non sono autorizzati da AIFA al momento della stesura di questa LG.

**Figura 3: Management dell'ipertensione indotta da AI**

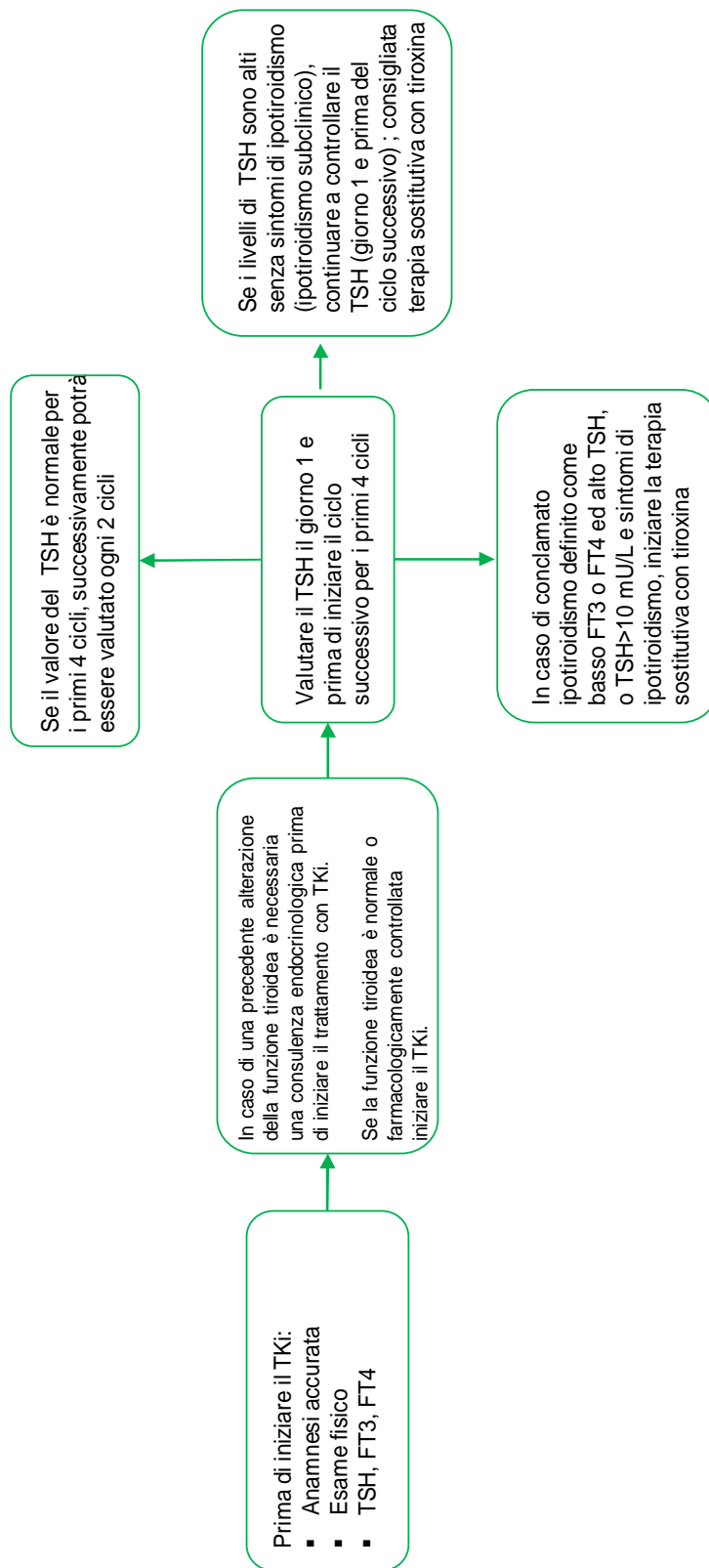


Abbreviazioni: BP-Pressione arteriosa; HT-ipertensione; AI-Inibitore dell'Angiogenesi; CCB-calcio antagonista; ACEi-ACE inibitore.

**Figura 4: Management cardiologico dei pazienti in trattamento con TKi**



**Figura 5: Management endocrinologico dei pazienti in trattamento con TKI**



## 9. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

<b>QUESITO 1:</b> Quale è il ruolo di Sunitinib nella prima linea di trattamento medico dei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. MSKCC?						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>						
Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. Motzer, il trattamento con Sunitinib dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.						
Forza della raccomandazione: <b>Positiva Forte</b>						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>						
<i>Outcome</i> di beneficio: 18% riduzione relativa del rischio di decesso, 46% riduzione relativa del rischio di progressione, miglioramento clinicamente rilevante (> <i>minimal important difference</i> , M.I.D.) della maggioranza dei parametri di qualità della vita ( <i>Quality of Life</i> , QoL) e <i>fatigue</i> rispetto a IFN.						
<i>Outcome</i> di danno: maggiore incidenza (8-11 casi in eccesso / 100 pazienti trattati) di diarrea, ipertensione e sindrome mano-piede ( <i>hand foot skin reaction</i> , HFSR) rispetto a IFN.						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
<b>8</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>						
Verifica dell'impatto di schedule alternative di somministrazione del farmaco (es. 14 giorni <i>on treatment</i> , 7 giorni <i>off treatment</i> ) nel preservare l'intensità di dose e ridurre la tossicità <i>on-target</i> nel singolo paziente; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.						
<b>Qualità delle Evidenze</b>						
La qualità globale delle evidenze è stata giudicata <b>Moderata</b> ( <i>outcome</i> di beneficio: Moderata, causa imprecisione nella stima della OS; <i>outcome</i> di danno: Moderata, causa rischio di <i>performance bias</i> - diarrea, <i>fatigue</i> , HFSR - dovuto al mancato mascheramento dell' <i>outcome assessor</i> ).						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

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

<b>QUESITO 2:</b> Quale è il ruolo di Sunitinib nella prima linea di trattamento medico dei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, alto rischio sec. MSKCC?						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>						
Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, alto rischio sec. Motzer, il trattamento con Sunitinib può essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.						
Forza della raccomandazione: <b>Positiva Debole</b>						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>						
<i>Outcome</i> di beneficio: mediana PFS 4.1 mesi, mediana OS 5.3 mesi nei 373 pazienti ad alto rischio valutati nello studio di accesso allargato.						
<i>Outcome</i> di danno: diarrea 4.6%, <i>fatigue</i> 7.9%, HFSR 6.1%, ipertensione 5.1% nei 4371 pazienti inseriti nello studio di accesso allargato; dato specifico per il 9% dei pazienti ad alto rischio gravato da <i>indirectness</i> .						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
<b>0</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>1</b>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>						
Necessità di uno studio randomizzato vs controllo attivo; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.						
<b>Qualità delle Evidenze</b>						
La qualità globale delle evidenze è stata giudicata <b>MoltoBassa</b> ( <i>outcome</i> di beneficio: Bassa, in quanto studio osservazionale prospettico [serie di casi]; <i>outcome</i> di danno: Molto Bassa, causa <i>indirectness</i> in studio osservazionale prospettico).						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

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

<b>QUESITO 3:</b> Quale è il ruolo di Pazopanib nella prima linea di trattamento medico dei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. MSKCC?						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>						
Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. Motzer, il trattamento con Pazopanib dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.						
Forza della raccomandazione: <b>Positiva Forte</b>						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>						
<i>Outcome</i> di beneficio: non-inferiorità rispetto a Sunitinib dimostrata con margine $M < 1.25$ , con stime di sopravvivenza sovrapponibili (studio Comparz); <i>patient preference</i> rispetto a Sunitinib in un disegno cross-over (studio Pisces).						
<i>Outcome</i> di danno: non evidente vantaggio di Pazopanib vs Sunitinib in termini di tollerabilità in quanto il profilo di tossicità dei due farmaci è diverso (studio Comparz) e il vantaggio in QoL di Pazopanib è < alle M.I.D. dei questionari considerati (studio Comparz).						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
<b>8</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>						
Necessità di ampie casistiche <i>real-life</i> relative alla strategia sequenziale post-pazopanib; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.						
<b>Qualità delle Evidenze</b>						
La qualità globale delle evidenze è stata giudicata <b>Bassa</b> ( <i>outcome</i> di beneficio: Bassa, causa serio rischio di <i>bias</i> ( <i>patient withdrawal</i> nello studio Comparz e nello studio Pisces; <i>preference questionnaire</i> non validato nello studio Pisces); <i>outcome</i> di danno: Moderata, causa imprecisione nella stima dell'effetto di alcuni <i>outcome</i> critici (studio Comparz).						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

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

<b>QUESITO 4:</b> Quale è il ruolo di Bevacizumab + IFN $\alpha$ nella prima linea di trattamento medico dei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. MSKCC?						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>						
Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. Motzer, il trattamento con Bevacizumab + IFN $\alpha$ può essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.						
Forza della raccomandazione: <b>Positiva Debole</b>						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>						
<i>Outcome</i> di beneficio: riduzione relativa del rischio di decesso variabile dal 9% (Escudier) all'11% (Rini), ma rischio di <i>bias</i> e imprecisione delle stime (Rini); 23% (Escudier) – 27% (Rini) riduzione relativa del rischio di progressione, ma rischio di <i>bias</i> (Rini).						
<i>Outcome</i> di danno: moderato incremento di ipertensione e proteinuria (15 casi in eccesso / 100 pazienti trattati).						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
<b>1</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>0</b>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>						
Verifica dell'efficacia dell'associazione di bevacizumab+ IFN- $\alpha$ a dosi ridotte (3MUI/tre volte a settimana); verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.						
<b>Qualità delle Evidenze</b>						
La qualità globale delle evidenze è stata giudicata <b>Bassa</b> ( <i>outcome</i> di beneficio: Bassa, causa rischio di <i>bias</i> e imprecisione nella stima della OS; <i>outcome</i> di danno: Bassa, causa rischio di <i>bias</i> e imprecisione nella stima della <i>fatigue</i> ).						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

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

<b>QUESITO 5:</b> Quale è il ruolo di Temezirolimus nella prima linea di trattamento medico dei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, alto rischio sec. MSKCC?						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>						
Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, alto rischio sec. Motzer, il trattamento con Temezirolimus può essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.						
Forza della raccomandazione: <b>Positiva Debole</b>						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>						
<i>Outcome</i> di beneficio: riduzione relativa del rischio di decesso del 27%, ma importante <i>indirectness</i> (attribuzione della classe di rischio sec. MSKCC e dosaggio IFN- $\alpha$ ); 26% riduzione relativa del rischio di progressione, ma rischio di <i>bias</i> (34% dei casi non sottoposti a revisione centralizzata) e importante <i>indirectness</i> (come per OS).						
<i>Outcome</i> di danno: moderato incremento di iperglicemia e iperlipemia (1-4 casi in eccesso / 100 pazienti trattati), ma rischio di <i>bias</i> (34% dei casi non sottoposti a revisione centralizzata) e importante <i>indirectness</i> (come per OS).						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
<b>1</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>						
Verifica dell'efficacia in ampie casistiche <i>real-life</i> a rischio prognostico sfavorevole sec. i diversi sistemi di classificazione prognostica validati; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.						
<b>Qualità delle Evidenze</b>						
La qualità globale delle evidenze è stata giudicata <b>MoltoBassa</b> ( <i>outcome</i> di beneficio: Molto Bassa, causa rischio di <i>bias</i> e <i>indirectness</i> nella stima della PFS; <i>outcome</i> di danno: Molto Bassa, causa rischio di <i>bias</i> e <i>indirectness</i> nella stima dell'incidenza delle reazioni avverse).						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

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

<b>QUESITO 6:</b> Quale è il ruolo di Sorafenib nella prima linea di trattamento medico dei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. MSKCC?						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>						
Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, rischio basso-intermedio sec. Motzer, il trattamento con Sorafenib non dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.						
Forza della raccomandazione: <b>Negativa Debole</b>						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>						
<i>Outcome</i> di beneficio: non disponibile dato comparativo di OS rispetto a IFN $\alpha$ (Escudier); serie di casi con stime di OS non troppo dissimili da quanto disponibile per gli altri TKi. 12% riduzione relativa del rischio di progressione rispetto a IFN $\alpha$ , ma imprecisione (ampi limiti di confidenza) della stima; serie di casi con stime di PFS non troppo dissimili da quanto disponibile per gli altri TKi; riduzione significativa del tempo a deterioramento della QoL.						
<i>Outcome</i> di danno: tossicità prevalentemente cutanea (>10%); diarrea e ipertensione <10%.						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
<b>0</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>2</b>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>						
Necessità di uno studio randomizzato vs altro TKi; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.						
<b>Qualità delle Evidenze</b>						
La qualità globale delle evidenze è stata giudicata <b>MoltoBassa</b> ( <i>outcome</i> di beneficio: Molto Bassa, causa <i>indirectness</i> nella stima della PFS in studio osservazionale prospettico [serie di casi]; <i>outcome</i> di danno: Bassa, in quanto inclusi studi osservazionali prospettici [serie di casi]).						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

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

<b>QUESITO 7:</b> Quale è il ruolo di Interleukina-2 (IL-2) ad alte dosi nella prima linea di trattamento medico dei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare?						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>						
Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, il trattamento con IL-2 ad alte dosi non dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.						
Forza della raccomandazione: <b>Negativa Debole</b>						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>						
<i>Outcome</i> di beneficio: riduzione relativa del rischio di decesso variabile dal 8% (Yang) all'19% (McDermott), ma stime vizzate da imprecisione e <i>indirectness</i> (definizione della classe di rischio e dell'istologia); 21% riduzione relativa del rischio di progressione, ma imprecisione e <i>indirectness</i> (come per OS).						
<i>Outcome</i> di danno: nefro- ed epatotossicità, infezioni e sintomi G.I. frequenti (e nel complesso superiori a IL2 a basso dosaggio); stime vizzate da imprecisione e <i>indirectness</i> (come per OS).						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione forza raccomandazione</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
<b>0</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>						
Definizione dei pazienti suscettibili di beneficio (risposta completa, lungo sopravvivenza) dall'impiego di IL-2 ad alte dosi; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.						
<b>Qualità delle Evidenze</b>						
La qualità globale delle evidenze è stata giudicata <b>MoltoBassa</b> ( <i>outcome</i> di beneficio: Molto Bassa, causa imprecisione e <i>indirectness</i> nella stima della OS; <i>outcome</i> di danno: Molto Bassa, causa imprecisione e <i>indirectness</i> nella stima della nefrotossicità).						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

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

<b>QUESITO 8:</b> Quale è il ruolo di Nivolumab nei pazienti con carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare dopo una prima linea di trattamento sistemico con un inibitore tirosin-chinasico del VEGFr (VEGFr-TKi)?						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>						
Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare pretrattati con un VEGFr-TKi, il trattamento con Nivolumab dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.						
Forza della raccomandazione: <b>Positiva Forte</b>						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>						
<i>Confronto vs Everolimus.</i>						
<i>Outcome di beneficio: 27% riduzione relativa del rischio di decesso, 22% riduzione relativa del rischio di progressione, miglioramento dei parametri di qualità della vita (Quality of life, QoL), della stomatite, nausea e anemia rispetto ad everolimus.</i>						
<i>Outcome di danno: maggiore incidenza di prurito (14%) rispetto ad everolimus (9.8%). Fatigue sovrapponibili.</i>						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
<b>8</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>						
Necessità di uno studio randomizzato vs Axitinib a progressione da una prima linea di trattamento con VEGFr-TKi; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.						
<b>Qualità delle Evidenze: Bassa</b>						
<i>Confronto vs Everolimus.</i>						
<i>Outcome di beneficio: Bassa; Outcome di danno: Bassa</i>						

<b>QUESITO 9:</b> Quale è il ruolo di Cabozantinib nei pazienti con carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare dopo una prima linea di trattamento sistemico con un inibitore tirosin-chinasico del VEGFr (VEGFr-TKi)?						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>						
Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare pretrattati con un VEGFr-TKi, il trattamento con Cabozantinib dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.						
Forza della raccomandazione: <b>Positiva Forte</b>						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>						
<i>Confronto vs Everolimus.</i>						
<i>Outcome di beneficio:</i> 34% riduzione relativa del rischio di decesso, 49% riduzione relativa del rischio di progressione, miglioramento dei tassi di risposta (ORR, overall response rate).						
<i>Outcome di danno:</i> maggiore incidenza di diarrea, fatigue, ipertensione G3/4, minore incidenza di anemia G3/4, tosse, dispnea e rash cutaneo rispetto ad everolimus.						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
<b>5</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>						
Necessità di uno studio randomizzato vs Axitinib a progressione da una prima linea di trattamento con VEGFr-TKi; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.						
<b>Qualità delle Evidenze: BASSA</b>						
<i>Confronto vs Everolimus.</i>						
<i>Outcome di beneficio:</i> MODERATA <i>Outcome di danno:</i> BASSA						

<b>QUESITO 10:</b> Quale è il ruolo di Axitinib nei pazienti con carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare dopo una prima linea di trattamento sistemico con un inibitore tirosin-chinasico del VEGFr (VEGFr-TKi)?						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>						
Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare pretrattati con un VEGFr-TKi, il trattamento con Axitinib può essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.						
Forza della raccomandazione: <b>Positiva Debole</b>						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>						
<b>Confronto vs Sorafenib.</b>						
<i>Outcome</i> di beneficio: sostanziale sovrapposizione delle stime di sopravvivenza, con LC 95% compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto; 26% di riduzione relativa del rischio di progressione senza peggioramento dei parametri di QoL.						
<i>Outcome</i> di danno: incremento di <i>fatigue</i> , diarrea e ipertensione ma di lieve entità e in presenza di importante <i>indirectness</i> (dati relativi all'intera casistica arruolata nello studio Axis).						
<b>Confronto vs Everolimus.</b>						
<i>Outcome</i> di beneficio: 11%-24% di riduzione relativa del rischio di progressione, ma <i>indirectness</i> (confronto indiretto a mezzo <i>network meta-analysis</i> ed evidenze non specificamente riferite a pazienti in seconda linea dopo VEGFr-TKi) e imprecisione delle stime (LC 95% compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto).						
<i>Outcome</i> di danno: riduzione relativa del 75%-86% delle evenienze di interruzione del trattamento per reazione avversa; <i>fatigue</i> e diarrea sovrapponibili; presenza di <i>indirectness</i> (confronto indiretto a mezzo <i>network meta-analysis</i> ed evidenze non specificamente riferite a pazienti in seconda linea dopo VEGFr-TKi)						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
<b>0</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>0</b>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>						
Necessità di uno studio randomizzato vs Nivolumab a progressione da una prima linea di trattamento con VEGFr-TKi; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.						
<b>Qualità delle Evidenze: Molto Bassa</b>						
<b>Confronto vs Sorafenib.</b>						
<i>Outcome</i> di beneficio: Moderata; <i>Outcome</i> di danno: Moderata						
<b>Confronto vs Everolimus.</b>						
<i>Outcome</i> di beneficio: Molto Bassa; <i>Outcome</i> di danno: Molto Bassa						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

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

<b>QUESITO 11:</b> Quale è il ruolo di Everolimus nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare dopo una prima linea di trattamento sistemico con un inibitore tirosin-chinasico del VEGFr (VEGFr-TKi)?						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>						
Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, pretrattati con un VEGFr-TKi, il trattamento con Everolimus non dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.						
Forza della raccomandazione: <b>Negativa Debole</b>						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>						
<b>Confronto vs placebo.</b>						
<i>Outcome</i> di beneficio: 13% di riduzione relativa del rischio di decesso, ma in presenza di rischio di <i>bias</i> (legato al <i>crossover</i> del braccio di controllo), <i>indirectness</i> (solo il 20% dei pazienti in II linea “pura”) e imprecisione delle stime (LC 95% compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto); 66% di riduzione relativa del rischio di progressione e miglioramento dei parametri di QoL.						
<i>Outcome</i> di danno: bassa incidenza di tossicità di classe, con <i>fatigue</i> severa in meno del 6% dei casi.						
<b>Confronto vs Axitinib.</b>						
<i>Outcome</i> di beneficio: 12%-32% di aumento relativo del rischio di progressione, ma <i>indirectness</i> (confronto indiretto a mezzo <i>network meta-analysis</i> ed evidenze non specificamente riferite a pazienti in seconda linea dopo VEGFr-TKi) e imprecisione delle stime (LC 95% compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto).						
<i>Outcome</i> di danno: aumento da 4 a 7 volte delle evenienze di interruzione del trattamento per reazione avversa; <i>fatigue</i> e diarrea sovrapponibili; presenza di <i>indirectness</i> (confronto indiretto a mezzo <i>network meta-analysis</i> ed evidenze non specificamente riferite a pazienti in seconda linea dopo VEGFr-TKi)						
<b>Confronto vs. Nivolumab</b>						
<i>Outcome</i> di beneficio: minore incidenza di prurito (9.8%) rispetto a nivolumab (14%). <i>Fatigue</i> sovrapponibili.						
<i>Outcome</i> di danno: maggiore incidenza di stomatite, nausea e anemia rispetto nivolumab						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
<b>0</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>0</b>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>						
Necessità di uno studio randomizzato vs Axitinib a progressione da una prima linea di trattamento con VEGFr-TKi; verifica dell’esistenza di marcatori predittivi di efficacia.						
<b>Qualità delle Evidenze: Molto Bassa</b>						
<b>Confronto vs placebo.</b>						
<i>Outcome</i> di beneficio: Molto Bassa; <i>Outcome</i> di danno: Moderata						
<b>Confronto vs Axitinib.</b>						
<i>Outcome</i> di beneficio: Molto Bassa; <i>Outcome</i> di danno: Molto Bassa						
<b>Confronto vs Everolimus.</b>						
<i>Outcome</i> di beneficio: Bassa; <i>Outcome</i> di danno: Bassa						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

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

<b>QUESITO 12:</b> Quale è il ruolo di Sorafenib nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare dopo una prima linea di trattamento sistemico con inibitori di VEGF/VEGFr ?						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>						
Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr, il trattamento con Sorafenib non dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.						
Forza della raccomandazione: <b>Negativa Debole</b>						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno</b>						
<i>Serie di casi (braccio di controllo di studi randomizzati).</i>						
<i>Outcome di beneficio:</i> mediana PFS 4.4-3.9 mesi, mediana OS 16.5-16.6 mesi negli studi Axis e Intorsect, rispettivamente.						
<i>Outcome di danno:</i> diarrea 7.6%-5.6%, <i>fatigue</i> 3.9%-7.1%, HFSR 17.2%-15.1%, ipertensione 12.1%-n.d, negli studi Axis e Intorsect, rispettivamente.						
<b>Confronto Vs Everolimus.</b>						
<i>Outcome di beneficio:</i> 7%-33% di aumento relativo del rischio di progressione, ma <i>indirectness</i> (confronto indiretto a mezzo <i>network meta-analysis</i> ed evidenze non specificamente riferite a pazienti in 2a linea dopo tki) e imprecisione delle stime (LC 95% compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto).						
<i>Outcome di danno:</i> riduzione relativa del 31%-39% delle evenienze di interruzione del trattamento per reazione avversa; riduzione relativa >25% del rischio di diarrea e <i>fatigue</i> , ma dato viziato da imprecisione; tutti i riscontri sono viziati da <i>indirectness</i> (confronto indiretto a mezzo <i>network meta-analysis</i> ed evidenze non specificamente riferite a pazienti in 2a linea dopo tki)						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
<b>0</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>2</b>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>						
Verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.						
<b>Qualità delle Evidenze: Molto Bassa</b>						
<i>Serie di casi (braccio di controllo di studi randomizzati).</i>						
<i>Outcome di beneficio:</i> Bassa; <i>Outcome di danno:</i> Bassa						
<b>Confronto Vs Everolimus.</b>						
<i>Outcome di beneficio:</i> Molto Bassa; <i>Outcome di danno:</i> Molto Bassa						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

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



**Allegato: Tabelle GRADE evidence profile**



Author(s): GP MC

Date: 2013-09-30

Question: Should Sunitinib vs IFN be used for mRCC (good/intermediate risk)?

Settings: 1st line

Bibliography: Motzer 2007 - NEJM 365:115 Motzer 2009 - JCO 27:3584 Cella 2008 - JCO 26:3763

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

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

<sup>1</sup> 21.8 mesi per il braccio di INF e 26.4 mesi per il braccio di Sunitinib

<sup>2</sup> I dati su OS possono essere stati influenzati dal crossover (da braccio IFN a braccio sunitinib) al momento dell'analisi di PFS

<sup>3</sup> Il rischio di bias per allocation concealment non è esplicitamente escluso, la distribuzione delle caratteristiche dei pazienti al basale depone a favore della correttezza del nascondimento della lista di randomizzazione

<sup>4</sup> L'intervallo di confidenza al 95% crossa la linea di non differenza e il limite inferiore supera la differenza minima clinicamente rilevante (0.75)

<sup>5</sup> I pazienti senza valutazione post-baseline sono stati esclusi. Dati mancanti non imputati adeguatamente.

<sup>6</sup> Possibile performance bias dovuta alla mancanza di mascheramento dell'outcome assessor

<sup>7</sup> Pur in presenza di un'imprecisione (come da 95% LC) si ritiene di non ridurre il livello di evidenza per tale outcome di danno data la bassa variabilità dell'effetto assoluto

Author(s): GP MC

Date: 2013-09-30

Question: Should Sunitinib be used for mRCC poor risk?

Settings: 1st line

Bibliography: Gore 2009 - Lancet Oncology 10:757

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

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

Author(s): GLP MC

Date: 2014-06-30

Question: Should Pazopanib vs Sunitinib be used for mRCC(good/intermediate risk)?

Settings: 1st line

Bibliography: Motzer R et al, N Engl J Med 2013 - Escudier B et al, J Clin oncol 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pazopanib	Sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Overall Survival - Motzer (assessed with: Kaplan-Meier estimate)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	250/557 (44.9%)	252/553 (45.6%)	HR 0.908 (0.762 to 1.082)	3 fewer per 100 (from 8 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Progression Free Survival - Motzer (assessed with: Kaplan-Meier estimate)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>2</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	336/557 (60.3%)	323/553 (58.4%)	HR 1.05 (0.9 to 1.22)	2 more per 100 (from 4 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Patient preference - Escudier (measured with: patient preference questionnaire (Cella); range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials	very serious <sup>3,4</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	114 <sup>5</sup>	114 <sup>5</sup>	-	MD 49.26 higher (37 to 61.5 higher) <sup>6</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Risposte (investigator assessed) - Motzer</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	171/557 (30.7%)	137/553 (24.8%)	RR 1.13 (0.98 to 1.3)	3 more per 100 (from 0 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Risposte (independent central review) - Motzer</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	186/557 (33.4%)	160/553 (28.9%)	RR 1.11 (0.93 to 1.34)	3 more per 100 (from 2 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Interruzione trattamento - Motzer</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	135/554 (24.4%)	112/548 (20.4%)	RR 1.19 (0.95 to 1.47)	4 more per 100 (from 1 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Interruzione causa tox epatica - Motzer</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	36/554 (6.5%)	5/548 (0.91%)	RR 7.12 (2.89 to 16.6)	6 more per 100 (from 2 more to 14 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Interruzione per tox ematologica - Motzer</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1/554 (0.18%)	16/548 (2.9%)	RR 0.12 (0.03 to 0.53)	3 fewer per 100 (from 1 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Interruzione per fatigue - Motzer</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>7</sup>	none	7/554 (1.3%)	13/549 (2.4%)	RR 0.53 (0.21 to 1.32)	1 fewer per 100 (from 2 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

<b>interruzione per proteinuria - Motzer</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	17/554 (3.1%)	6/548 (1.1%)	RR 2.8 (1.12 to 6.83)	20 more per 1000 (from 1 more to 64 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>interruzione per diarrea - Motzer</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>7</sup>	none	4/554 (0.72%)	6/548 (1.1%)	RR 0.66 (0.19 to 2.33)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Piastrinopenia Grade 3-4 - Motzer (assessed with: CTC-AE)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	20/548 (3.6%)	117/542 (21.6%)	RR 0.20 (0.12 to 0.31)	17 fewer per 100 (from 15 fewer to 19 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Neutropenia Grade 3-4 - Motzer (assessed with: CTC-AE)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	25/548 (4.6%)	109/542 (20.1%)	RR 0.26 (0.17 to 0.40)	15 fewer per 100 (from 17 fewer to 100 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Anemia Grade 3-4 - Motzer (assessed with: CTC-AE)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	12/548 (2.2%)	40/542 (7.4%)	RR 0.31 (0.16 to 0.59)	5 fewer per 100 (from 3 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>ALT Grade 3-4 - Motzer (assessed with: CTC-AE)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	96/547 (17.6%)	21/540 (3.9%)	RR 3.99 (2.52 to 6.31)	12 more per 100 (from 6 more to 21 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>AST Grade 3-4 - Motzer (assessed with: CTC-AE)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	73/547 (13.3%)	15/541 (2.8%)	RR 4.36 (2.53 to 7.52)	9 more per 100 (from 4 more to 18 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Iperensione Grade 3-4 - Motzer</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	82/554 (14.8%)	81/548 (14.8%)	RR 1.00 (0.75 to 1.33)	0 fewer per 100 (from 4 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>HFSR Grade 3-4 - Motzer (assessed with: CTC-AE)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	32/554 (5.8%)	68/548 (12.4%)	RR 0.49 (0.33 to 0.74)	6 fewer per 100 (from 3 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Diarrhea Grade 3-4 - Motzer (assessed with: CTC-AE)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	None	49/554 (8.8%)	42/548 (7.7%)	RR 1.14 (0.77 to 1.7)	1 more per 100 (from 2 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Vomiting Grade 3-4 - Motzer (assessed with: CTC-AE)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>7</sup>	None	11/554 (2%)	16/548 (2.9%)	RR 0.69 (0.32 to 1.47)	1 fewer per 100 (from 2 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Fatigue Grade 3-4 - Motzer (assessed with: CTC-AE)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	59/554 (10.6%)	94/548 (17.2%)	RR 0.66 (0.48 to 0.89)	6 fewer per 100 (from 2 fewer to 9 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

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

<sup>1</sup> Limiti di confidenza al 95% compatibili con interpretazioni cliniche di segno opposto

<sup>2</sup> Patient withdrawal >30% in seguito a discordanza tra local review e central review nella valutazione dello stato di progressione radiologica.

<sup>3</sup> Patient withdrawal: 33% dei pazienti è stato perso alla valutazione della "patient preference"

<sup>4</sup> Questionario di "patient preference" non validato

<sup>5</sup> Somma dei 60 pazienti della sequenza S-P e i 54 pazienti della sequenza P-S

<sup>6</sup> Intervallo di confidenza calcolato al 90%

<sup>7</sup> Il numero di eventi sufficientemente basso da non giustificare il downgrading per imprecisione

<sup>8</sup> 34% dei pazienti non valutabile per funzionalità cardiaca

<sup>9</sup> Sottogruppo (93% dei casi) dello studio NCT00720941; dato non disponibile per lo studio NCT01147822

<sup>10</sup> Sottogruppo dello studio NCT00720941; dato non disponibile per lo studio NCT01147822

Author(s): GP MC

Date: 2013-09-30

Question: Should Bevacizumab + IFN vs IFN be used for mRCC (good/intermediate risk)?

Settings: 1st line

Bibliography: Rini 2008 - JCO 26:5422 Rini 2010 - JCO 28:2137 Escudier 2007 - Lancet 370:2103 Escudier 2010 - JCO 28:2144

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bevacizumab + IFN	IFN	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Overall Survival - Rini 2010 (follow-up median 18.3 months)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	None	353/369 (95.7%) <sup>3</sup>	352/363 (97%) <sup>3</sup>	HR 0.86 (0.73 to 1.01)	2 fewer per 100 (from 5 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Overall Survival - Escudier 2010 (follow-up median 21 months)<sup>4</sup></b>												
1	randomised trials	serious <sup>5</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	214/327 (65.4%) <sup>6</sup>	236/322 (73.3%) <sup>6</sup>	HR 0.91 (0.76 to 1.1)	3 fewer per 100 (from 10 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Progression-Free Survival - Rini 2008 (follow-up median 18.3 months; assessed with: Recist criteria)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>7</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	326/369 (88.3%)	331/363 (91.2%)	HR 0.67 (0.57 to 0.79)	11 fewer per 100 (from 6 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Progression-Free Survival - Escudier 2007 (follow-up median 21 months)<sup>4</sup>; assessed with: Recist criteria)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	230/327 (70.3%)	275/322 (85.4%)	HR 0.63 (0.52 to 0.75)	15 fewer per 100 (from 9 fewer to 22 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Quality of life - Rini 2010 - not measured</b>												
0	-	-	-	-	-	None	-	-	-	-		IMPORTANT
<b>Quality of life - Escudier 2010 - not measured</b>												
0	-	-	-	-	-	None	-	-	-	-		IMPORTANT
<b>Iperensione G3/G4 - Rini 2008 (follow-up median 18.3 months; assessed with: CTC-AE)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	36/366 (9.8%)	0/349 (0%)	RR 69.62 (4.29 to 1129.99)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Iperensione G3/G4 - Escudier 2008 (follow-up median 21 months)<sup>4</sup>; assessed with: CTC-AE)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	11/337 (3.3%)	2/304 (0.66%)	RR 4.96 (1.11 to 22.21)	3 more per 100 (from 0 more to 14 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Fatigue G3/G4 - Rini 2008 (follow-up median 18.3 months; assessed with: CTC-AE)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>8</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	None	134/366 (36.6%)	104/349 (29.8%)	RR 1.23 (0.99 to 1.51)	7 more per 100 (from 0 fewer to 15 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Fatigue G3/G4 - Escudier 2008 (follow-up median 21 months)<sup>4</sup>; assessed with: CTC-AE)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	None	40/337 (11.9%)	25/3045 (0.82%)	RR 1.49 (0.93 to 2.4)	0 more per 100 (from 0 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL

<b>Proteinuria G3/G4 - Rini 2008 (follow-up median 18.3 months; assessed with: CTC-AE)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	56/366 (15.3%)	1/349 (0.29%)	RR 53.40 (7.43 to 383.66)	15 more per 100 (from 2 more to 100 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Proteinuria G3/G4 - Escudier 2008 (follow-up median 21 months<sup>4</sup>; assessed with: CTC-AE)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	22/337 (6.5%)	0/304 (0%)	RR 40.61 (2.47 to 666.56)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

<sup>1</sup> L'endpoint primario è stato modificato dopo analisi ad interim pianificata su PFS.

<sup>2</sup> L'intervallo di confidenza al 95%crossa la linea di non differenza e il limite inferiore supera la differenza minima clinicamente rilevante (0.75)

<sup>3</sup> Numero di eventi estrapolati da curve di sopravvivenza

<sup>4</sup> 21 mesi per braccio placebo + IFN e 23 mesi per braccio Bevacizumab + IFN

<sup>5</sup> I dati su OS possono essere stati influenzati dal crossover (da braccio placebo + IFN a braccio bevacizumab + IFN) al momento dell'analisi di PFS

<sup>6</sup> Numero di eventi calcolati in base a hazard ratio

<sup>7</sup> Possibili performance e detection bias dovuti alla mancanza di mascheramento del outcome assessor

<sup>8</sup> Possibili performance bias dovuti alla mancanza di mascheramento del outcome assessor

<sup>9</sup> L'intervallo di confidenza al 95% crossa la linea di non differenza e il limite superiore supera la differenza minima clinicamente rilevante (1.25)

Author(s): MC, GP

Date: 2013-09-30

Question: Should Temeirolimus vs IFN be used for mRCC poor risk?

Settings: 1st line

Bibliography: Hudes 2007, NEJM 356:2271

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

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

Author(s): GP MC

Date: 2013-09-30

Question: Should Sorafenib vs IFN be used for mRCC (good/intermediate risk)?

Settings: 1st line

Bibliography: Escudier 2009 JCO 27:1280 Stadler 2010 Cancer 116:1272 Beck 2011 Annals Oncology 22:1812 Jonasch 2010 Cancer 116:57 Procopio 2011 BJC 104:1256 Rini 2012 Cancer 118:6152

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

<b>Progression-free Survival - Jonasch 2010 (Better indicated by higher values)</b>												
1	observational studies <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>8</sup>	no serious imprecision	None	40	-	-	- <sup>4</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Progression-free Survival - Procopio 2011 (Better indicated by higher values)</b>												
1	observational studies <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>8</sup>	no serious imprecision	None	62	-	-	- <sup>9</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Progression-free Survival - Rini 2012 (Better indicated by higher values)</b>												
1	observational studies <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>8</sup>	no serious imprecision	none	51	-	-	- <sup>4</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Quality of life - Escudier 2009 (assessed with: Tempo al deterioramento (FKSI-15))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	50/84 (59.5%) <sup>7</sup>	78/79 (98.7%) <sup>7</sup>	HR 0.59 (0.42 to 0.84)	6 fewer per 100 (from 1 fewer to 15 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Quality of life - Escudier 2009 (assessed with: Tempo al deterioramento (FACT-BRM))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	44/91 (48.4%) <sup>7</sup>	84/85 (98.8%) <sup>7</sup>	HR 0.50 (0.35 to 0.7)	10 fewer per 100 (from 3 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Quality of life - Stadler 2010 - not measured</b>												
1	- <sup>1</sup>	-	-	-	-	none	1254	-	-	- <sup>2</sup>		IMPORTANT
<b>Quality of life - Beck 2011 - not measured</b>												
1	- <sup>1</sup>	-	-	-	-	none	1254	-	-	- <sup>2</sup>		IMPORTANT
<b>Quality of life - Jonasch 2010 - not measured</b>												
1	- <sup>1</sup>	-	-	-	-	none	1254	-	-	- <sup>2</sup>		IMPORTANT
<b>Quality of life - Procopio 2011 - not measured</b>												
1	- <sup>1</sup>	-	-	-	-	none	1254	-	-	- <sup>2</sup>		IMPORTANT
<b>Quality of life -Rini 2012 - not measured</b>												
1	- <sup>1</sup>	-	-	-	-	none	1254	-	-	- <sup>2</sup>		IMPORTANT
<b>Ipertensione G3/G4 - Escudier 2009 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>10</sup>	none	2/97 (2.1%)	1/90 (1.1%)	RR 1.86 (0.17 to 20.12)	1 more per 100 (from 1 fewer to 21 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Ipertensione G3/G4- Stadler 2010 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)</b>												
1	observational studies <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	48/1254 (3.8%) <sup>11</sup>	-	- <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Ipertensione G3/G4- Beck 2011 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)</b>												
1	observational studies <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	17/333 (5.1%) <sup>12</sup>	-	- <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Ipertensione G3/G4- Jonasch 2010 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)</b>												
1	observational studies <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	2/40 (5%) <sup>13</sup>	-	- <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL

<b>Iperensione G3/G4- Procopio 2011 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)</b>												
1	observational studies <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4/62 (6.5%) <sup>14</sup>	-	- <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Iperensione G3/G4- Rini 2012 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)</b>												
1	observational studies <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	14/50 (28%) <sup>15</sup>	-	- <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Fatigue G3/G4 - Escudier 2009 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>16</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>10</sup>	none	5/97 (5.2%)	9/90 (10%)	RR 0.52 (0.18 to 1.48)	5 fewer per 100 (from 8 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Fatigue G3/G4- Stadler 2010 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)</b>												
1	observational studies <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	51/1254 (4.1%) <sup>17</sup>	-	- <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Fatigue G3/G4- Beck 2011 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)</b>												
1	observational studies <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	32/333 (9.6%) <sup>18</sup>	-	- <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Fatigue G3/G4- Jonasch 2010 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)</b>												
1	observational studies <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	10/40 (25%) <sup>19</sup>	-	- <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Fatigue G3/G4- Procopio 2011 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)</b>												
1	observational studies <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1/62 (1.6%) <sup>20</sup>	-	- <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Fatigue G3/G4-Rini 2012 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)</b>												
1	observational studies <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/50 (0%) <sup>21</sup>	-	- <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Diarrea G3/G4 - Escudier 2009 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>10</sup>	none	6/97 (6.2%)	0/90 (0%)	RR 12.07 (0.69 to 211.27)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Diarrea G3/G4- Stadler 2010 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)</b>												
1	observational studies <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	32/1254 (2.6%) <sup>22</sup>	-	- <sup>2</sup>	-		CRITICAL
<b>Diarrea G3/G4- Beck 2011 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)</b>												
1	observational studies <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	32/333 (9.6%) <sup>23</sup>	-	- <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Diarrea G3/G4- Jonasch 2010 (assessed with: CTC-AE versione 3.0)</b>												
1	observational studies <sup>1</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	13/40 (32.5%) <sup>24</sup>	-	- <sup>2</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL

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

<sup>1</sup> case series<sup>2</sup> settimane<sup>3</sup> mediana di sopravvivenza non raggiunta<sup>4</sup> mesi<sup>5</sup> Limite superiore della mediana di sopravvivenza non raggiunto<sup>6</sup> L'intervallo di confidenza al 95% crossa la linea di non differenza e oltrepassa il limite di rilevanza clinica in senso sia migliorativo sia peggiorativo<sup>7</sup> Il numero di eventi è stato calcolato sulla base dell'hazard ratio<sup>8</sup> dato globale su pazienti pretrattati e non (1150 pazienti)<sup>9</sup> PFS a 12 mesi<sup>10</sup> Il numero di eventi è sufficientemente basso da giustificare il non downgrading per imprecisione<sup>11</sup> 95% CI 2.90-5.04<sup>12</sup> 95% CI 3.22-8.02<sup>13</sup> 95%CI 1.54-16.53<sup>14</sup> 95% CI 2.63-15.47<sup>15</sup> 95% CI 17.49-41.74<sup>16</sup> Mancanza di mascheramento per endpoint soft<sup>17</sup> 95%CI 3.11-5.31

- <sup>18</sup> 95% CI 6.90-13.26
- <sup>19</sup> 95%CI 14.22-40.30
- <sup>20</sup> 95% CI 0.39-8.53
- <sup>21</sup> 95% CI 0.00-6.98
- <sup>22</sup> 95% CI 1.82-3.58
- <sup>23</sup> 95% CI 6.90-13.26
- <sup>24</sup> 95% CI 20.08-48.09
- <sup>25</sup> 95% CI 0.00-5.69
- <sup>26</sup> 95% CI 8.40-28-59
- <sup>27</sup> 95%CI 8.95-12.35
- <sup>28</sup> 95% CI 8.95-15.95
- <sup>29</sup> 95% CI 14.22-40.30
- <sup>30</sup> 95% CI 4.59-19.59
- <sup>31</sup> 95% CI 42.25-68.87

Author(s): GP

Date: 2013-09-30

Question: Should high-dose IL-2 vs low-dose IL-2 (+/- IFN) be used for mRCC?

Settings: 1st line

Bibliography: Yang 2003, J Clin Oncol 21:3127 McDermott 2005, J Clin Oncol 23:133

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

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

<sup>1</sup> Criteri di selezione non specifici di classe di rischio - istologia

<sup>2</sup> oltre 20% pazienti pretrattati

<sup>3</sup> ampi LC 95%

<sup>4</sup> Hazard Ratio calcolato dalle curve di sopravvivenza

<sup>5</sup> pazienti con malattia clear + non-clear cell

<sup>6</sup> (n° cicli somministrati)

<sup>7</sup> Non downgrade causa bassa incidenza tossicità

Author(s): GLP, MC

Date: 2014-06-30

Question: Should Everolimus vs placebo be used for mRCC after TKi?

Settings: 2nd line

Bibliography: Motzer, Cancer 2010 Calvo, Eur J Cancer 2012 Beaumont, 2011

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

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

Author(s): GLP

Date: 2014-09-12

Question: Should Everolimus vs Axitinib be used for mRCC after TKI?

Settings: 2nd line

Bibliography: Dranitsaris, J Cancer Res Clin Oncol 2013 Leung, Mol Clin Oncol 2014

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

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

Author(s): GLP, MC

Date: 2014-06-30

Question: Should Sorafenib be used for mRCC after TKI?

Settings: 2nd line

Bibliography: Motzer, Lancet Oncol 2013 - Hutson, J Clin Oncol 2013

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

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

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

Author(s): GLP

Date: 2014-09-12

Question: Should Sorafenib vs Everolimus be used for mRCC after TKI?

Settings: 2nd line

Bibliography: Dranitsaris, J Cancer Res Clin Oncol 2013 - Leung, Mol Clin Oncol 2014

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

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

Author(s): GLP, MC

Date: 2014-06-30

Question: Should Axitinib vs Sorafenib be used for mRCC after TKi?

Settings: 2nd line

Bibliography: Rini, Lancet 2011 - Motzer, lancet Oncol 2013 - Cella, Br J Cancer 2013

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Axitinib	Sorafenib	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Overall survival - Motzer 2013 (data cutoff: 1 Nov 2011)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	130/194 (67%) <sup>2</sup>	131/195 (67.2%) <sup>2</sup>	HR 0.99 (0.78 to 1.27)	0 fewer per 100 (from 9 fewer to 9 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Progression free survival - Rini 2011 (data cutoff: 1 Aug 2010)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	99/184 (53.8%) <sup>2</sup>	133/185 (71.9%) <sup>2</sup>	HR 0.741 (0.573 to 0.958)	11 fewer per 100 (from 2 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Quality of life - Cella 2013 (measured with: FKSI-DRS ; range of scores: 0-36; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>3</sup>	no serious imprecision <sup>4</sup>	none	361	362	-	MD 0.12 higher (0.45 lower to 0.69 higher)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
<b>Quality of life - Cella 2013 (measured with: FKSI-F15; range of scores: 0-60; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>3</sup>	no serious imprecision <sup>4</sup>	none	361	362	-	MD 0.35 higher (0.63 lower to 1.34 higher)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
<b>Quality of life - Cella 2013 (measured with: EQ-5D; range of scores: 0-1; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>3</sup>	no serious imprecision <sup>5</sup>	none	361	362	-	MD 0.02 higher (0.01 lower to 0.05 higher)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
<b>Quality of life - Cella 2013 (measured with: EQ-5D VAS; range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>3</sup>	no serious imprecision <sup>5</sup>	none	361	362	-	MD 0.53 lower (2.77 lower to 1.72 higher)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
<b>Diarrhea grado 3/4 - Rini 2011 (assessed with: CTC AE)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>3</sup>	no serious imprecision	none	38/359 (10.6%)	26/355 (7.3%)	RR 1.40 (0.87 to 2.26)	3 more per 100 (from 1 fewer to 9 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Fatigue - Rini 2011 (assessed with: CTC-AE)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>3</sup>	no serious imprecision	none	41/359 (11.4%)	18/355 (5.1%)	RR 2.12 (1.24 to 3.63)	6 more per 100 (from 1 more to 13 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL

Ipertensione - Rini 2011 (assessed with: CTC-AE)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>3</sup>	no serious imprecision	none	56/359 (15.6%)	39/355 (11%)	RR 1.36 (0.93 to 2)	4 more per 100 (from 1 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

<sup>1</sup> L'intervallo di confidenza al 95% crossa la linea di non differenza e oltrepassa il limite di rilevanza clinica in senso sia migliorativo sia peggiorativo

<sup>2</sup> Numero di eventi calcolati in base all'inverso della varianza

<sup>3</sup> Dati relativi all'intera casistica arruolata casistica dallo studio (precedente trattamento con Sunitinib nel 54% dei casi)

<sup>4</sup> L'estensione dei limiti di confidenza (per una M.I.D. = 3 punti) non è tale da portare a un downgrade per imprecisione

<sup>5</sup> L'estensione dei limiti di confidenza (inferiore alla M.I.D.) non è tale da portare a un downgrade per imprecisione

Author(s): GLP

Date: 2014-09-12

Question: Should Axitinib vs Everolimus be used for mRCC after TKI?

Settings: 2nd line

Bibliography: Dranitsaris, J Cancer Res Clin Oncol 2013 - Leung, Mol Clin Oncol 2014

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

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

Author(s): glp

Date: 2016-09-13

Question: Nivolumb compared to Everolimus for mRCC

Setting: Clear Cell mRCC, progression after 1st line VEGF-R tki

Bibliography: Motzer RJ et al, NEJM 2015

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

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

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

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

Author(s): glp

Date:

Question: Cabozantinib compared to Everolimus for mRCC progressing after >1 VEGFr targeted Tx

Setting:

Bibliography: Choueiri T et al, NEJM 2015; Choueiri T et al, Lancet Oncol 2016

Certainty assessment							N <sup>o</sup> of patients		Effect		Certainty	Importance
N <sup>o</sup> of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cabozantinib	Everolimus	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival, ITT (follow up: median 18.7 months; assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	140/330 (42.4%)	180/328 (54.9%)	<b>HR 0.66</b> (0.53 to 0.83)	<b>14 fewer per 100</b> (from 7 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Progression Free Survival, IRC, ITT (follow up: median 18.7 months; assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	180/330 (54.5%)	214/328 (65.2%)	<b>HR 0.51</b> (0.41 to 0.62)	<b>24 fewer per 100</b> (from 17 fewer to 30 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Overall Response Rate, IRC (assessed with: Cumulative incidence, by RECIST)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	56/330 (17.0%)	10/328 (3.0%)	<b>RR 5.57</b> (2.89 to 10.72)	<b>14 more per 100</b> (from 6 more to 30 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Diarrhea (assessed with: cumulative incidence, by CTC-AE)												
1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	248/331 (74.9%)	93/322 (28.9%)	<b>RR 2.59</b> (2.16 to 3.11)	<b>46 more per 100</b> (from 34 more to 61 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Fatigue (assessed with: cumulative incidence, by CTC-AE)												
1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	196/331 (59.2%)	155/322 (48.1%)	<b>RR 1.20</b> (1.06 to 1.42)	<b>10 more per 100</b> (from 3 more to 20 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

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

**Explanations**

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

Author(s): glp

Date:

Question: Cabozantinib compared to Everolimus for mRCC progressing after >1 VEGFr targeted Tx

Setting:

Bibliography: Choueiri T et al, NEJM 2015; Choueiri T et al, Lancet Oncol 2016

Certainty assessment							N <sup>o</sup> of patients		Effect		Certainty	Importance
N <sup>o</sup> of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cabozantinib	Everolimus	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Hypertension (G3-G4) (assessed with: cumulative incidence, by CTC-AE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	50/331 (15.1%)	13/322 (4.0%)	<b>RR 3.74</b> (2.07 to 6.75)	<b>11 more per 100</b> (from 4 more to 23 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Anemia (G3-G4) (assessed with: cumulative incidence, by CTC-AE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	20/331 (6.0%)	55/322 (17.1%)	<b>RR 0.36</b> (0.22 to 0.59)	<b>11 fewer per 100</b> (from 7 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Cough (assessed with: cumulative incidence, by CTC-AE)												
1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	69/331 (20.8%)	109/322 (33.9%)	<b>RR 0.62</b> (0.47 to 0.80)	<b>13 fewer per 100</b> (from 7 fewer to 18 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Dyspnea (assessed with: cumulative incidence, by CTC-AE)												
1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	66/331 (19.9%)	97/322 (30.1%)	<b>RR 0.66</b> (0.50 to 0.87)	<b>10 fewer per 100</b> (from 4 fewer to 15 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Rash (assessed with: cumulative incidence, by CTC-AE)												
1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	53/331 (16.0%)	94/322 (29.2%)	<b>RR 0.55</b> (0.41 to 0.74)	<b>13 fewer per 100</b> (from 8 fewer to 17 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

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

**Explanations**

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