

L'immunoterapia nel tumore del rene: com'è cambiata e quali sono le sfide per il Nefrologo – focus su pembrolizumab

In Depth Review

Laura Cosmai¹, Marta Pirovano², Giulia Vanessa Re Sartò², Maurizio Alberto Gallieni^{1,3}

1 UO Nefrologia e Dialisi, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano, Italia

2 Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università degli Studi di Milano

3 Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche L. Sacco, Università degli Studi di Milano



Laura Cosmai

Corrispondenza a:

Laura Cosmai

UO Nefrologia e Dialisi,

ASST Fatebenefratelli-Sacco

Piazzale Principessa Clotilde 3

20121 Milano, Italia

Tel 02 63632284

Fax 02 63632652

E-mail: laura.cosmai@asst-fbf-sacco.it

ABSTRACT

Il tumore del rene rappresenta circa il 3.5% di tutte le neoplasie maligne; nell'85% dei casi il tumore è a partenza da cellule del parenchima renale, con un'incidenza del 70% del sottotipo a cellule chiare.

La chirurgia, allo stato attuale, rappresenta il trattamento di scelta per la maggior parte delle neoplasie renali; la terapia medica viene utilizzata nel paziente recidivato o metastatico.

L'armamentario terapeutico a disposizione nella lotta al tumore renale è in continuo rinnovamento grazie all'approvazione di nuovi farmaci. In particolare, negli anni 2000, sono stati introdotti i farmaci ad azione antiangiogenetica che hanno mostrato una buona efficacia in termini di aumento della sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza totale nei pazienti con carcinoma renale avanzato.

L'immunoterapia rappresentava una strategia di trattamento del carcinoma renale già negli anni '80 quando venivano utilizzate citochine quali l'Interleuchina-2 e l'Interferone. L'avvento dei farmaci antiangiogenetici aveva messo l'immunoterapia in secondo piano fino alla scoperta degli inibitori dei check-point immunitari (ICIs) che sono stati approvati nelle varie linee di trattamento in monoterapia o in combinazione con altri farmaci poiché hanno mostrato di migliorare l'outcome oncologico dei pazienti con neoplasia renale.

In questa revisione della letteratura abbiamo analizzato l'evoluzione dell'immunoterapia nel tumore del rene dal punto di vista del nefrologo con un particolare focus sui principali eventi avversi renali, pembrolizumab, inibitore selettivo di PD-1, e la sua recente approvazione in prima linea in associazione con axitinib.

PAROLE CHIAVE: immunoterapia, tumore del rene, nefrite interstiziale, insufficienza renale acuta, farmaci a bersaglio molecolare.

Epidemiologia del carcinoma renale

Il tumore del rene rappresenta circa il 3.5% di tutte le neoplasie maligne (4.6% tra gli uomini e 3% tra le donne) e, in Italia, si colloca al decimo posto come frequenza. Nell'85% delle diagnosi di tumore del rene la neoplasia è a partenza da cellule del parenchima renale e tra queste si riscontra un sottotipo a cellule chiare nel 70% dei casi [1,2].

Il tumore del rene è tipicamente una neoplasia delle nazioni industrializzate dell'emisfero nord; per quanto riguarda l'Italia, la sua incidenza è maggiore nelle regioni del nord e del centro, minore al sud e nelle isole [3].

L'incidenza è nettamente superiore nel sesso maschile rispetto a quello femminile: 1 su 38 uomini e 1 su 90 donne hanno una probabilità teorica di sviluppare questo tumore nel corso della loro vita. L'incidenza aumenta parallelamente all'età con un picco nella sesta decade e circa l'80% delle diagnosi avviene in pazienti con età compresa tra i 40 e i 69 anni [1].

Negli ultimi anni si è assistito a un incremento dello 0.7% dell'incidenza di nuovi casi di tumore a cellule renali (RCC): questo è in buona parte dovuto all'aumento delle diagnosi accidentali di tumori di piccolissime dimensioni che in passato restavano misconosciuti. A conferma di questo dato si è visto che attualmente la percentuale di tumori diagnosticati in stadio T1 (<7cm e limitati al rene) è salita dal 43% (circa 20 anni fa) al 60% [2,3].

Secondo dati recenti il tasso di mortalità sta diminuendo del 0.9% per anno con un conseguente aumento della sopravvivenza: la sopravvivenza a 5 anni per tumore del rene localizzato è del 92.6%, arriva a sfiorare il 100% nei casi T1a, scende al 66.7% nella malattia loco-regionale e all'11% nella malattia metastatica [4].

La prognosi in termini di sopravvivenza è influenzata in modo positivo dal trascorrere degli anni dal momento della diagnosi; ad un anno dalla diagnosi, indipendentemente dallo stadio, la probabilità di sopravvivere altri 5 anni è pari al 85% circa, ma a 5 anni dalla diagnosi, tale probabilità arriva addirittura al 90% [5], a testimonianza dell'importanza di un approccio terapeutico aggressivo e, soprattutto, moderno.

La relazione tra tumore del rene ed insufficienza renale può essere considerata bidirezionale: da una parte il 26% dei pazienti con tumore a cellule renali al momento della diagnosi presenta un'insufficienza renale cronica, dall'altra parte il rischio di sviluppare una neoplasia renale aumenta con il ridursi del filtrato glomerulare. In particolare, il rischio aumenta del 29% per ogni riduzione del GFR di 10 ml/min, con il rischio più alto nei pazienti con GFR <40 ml/min [6].

Questo fatto potrebbe in parte essere spiegato dalla condivisione dei fattori di rischio tra le due patologie renali: ipertensione, diabete mellito, fumo di sigarette, obesità ed età avanzata [7].

Gli altri fattori che si è ipotizzato possano avere un ruolo di rilievo nel determinare questo aumento di incidenza nel paziente con malattia renale cronica avanzata (End Stage Renal Disease, ESRD) o in dialisi, sono lo stato di infiammazione correlato all'uremia, lo stress ossidativo, la ritenzione di tossine uremiche e soluti, la disregolazione del sistema immunitario e la procedura di dialisi stessa [3].

Principi generali di terapia

La chirurgia rimane il trattamento di elezione per la maggior parte delle neoplasie renali, con una crescente tendenza al ricorso ad interventi conservativi, al fine di preservare il più possibile la funzionalità renale.

Per anni, anche in presenza di una malattia già metastatica, la chirurgia – sotto forma di nefrectomia citoriduttiva – veniva quasi sempre proposta, essendovi dati a sostegno di un suo positivo impatto sulla sopravvivenza. Attualmente, il ruolo della chirurgia citoriduttiva è più controverso, essendo chiaro che ciò che fa la differenza è la selezione dei pazienti da avviare alla chirurgia ed il timing della stessa [8].

Dal punto di vista della terapia medica, ad oggi non sono stati identificati trattamenti adiuvanti – finalizzati cioè a ridurre il rischio di recidiva – da proporre ai pazienti resecati radicalmente, ma ad alto rischio di ricaduta. È tuttavia proprio di questi giorni, una press release che annuncia la positività di uno studio di immunoterapia adiuvante, con il quale la somministrazione del pembrolizumab si sarebbe dimostrata in grado di prolungare la sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival, DFS) [9].

La terapia medica allo stato attuale ha quindi scopo palliativo e viene utilizzata nel paziente recidivato o metastatico.

Una prima rivoluzione nel trattamento del carcinoma renale si è avuta in conseguenza del riconoscimento della strettissima dipendenza della patogenesi di questa neoplasia dall'attivazione dell'angiogenesi, dovuta ad una alterazione a carico del gene oncosoppressore di Von Hippel Lindau (*VHL*), altamente prevalente nelle neoplasie renali a cellule chiare.

L'utilizzo clinico di farmaci ad attività antiangiogenica (pura o preferenziale), ha consentito, per la prima volta, a partire dall'inizio degli anni 2000, di prolungare significativamente la sopravvivenza della maggioranza dei pazienti affetti da carcinoma renale avanzato [10], con un'abbondanza di farmaci che, già nel 2006, è stata ben definita come "l'imbarazzo dei ricchi" [11].

Purtroppo, al di là di una quota, piccola ma comunque presente, di pazienti primitivamente refrattari ai trattamenti antiangiogenici, anche in quei pazienti che inizialmente beneficiano di questi trattamenti, inevitabilmente si osserva lo sviluppo di resistenza ad essi, resistenza che si manifesta mediamente dopo circa 8-11 mesi di terapia.

I farmaci antiangiogenici tuttora utilizzati nelle varie linee di trattamento sono riassunti nella tabella I, il meccanismo d'azione degli stessi è schematizzato nella Fig 1.

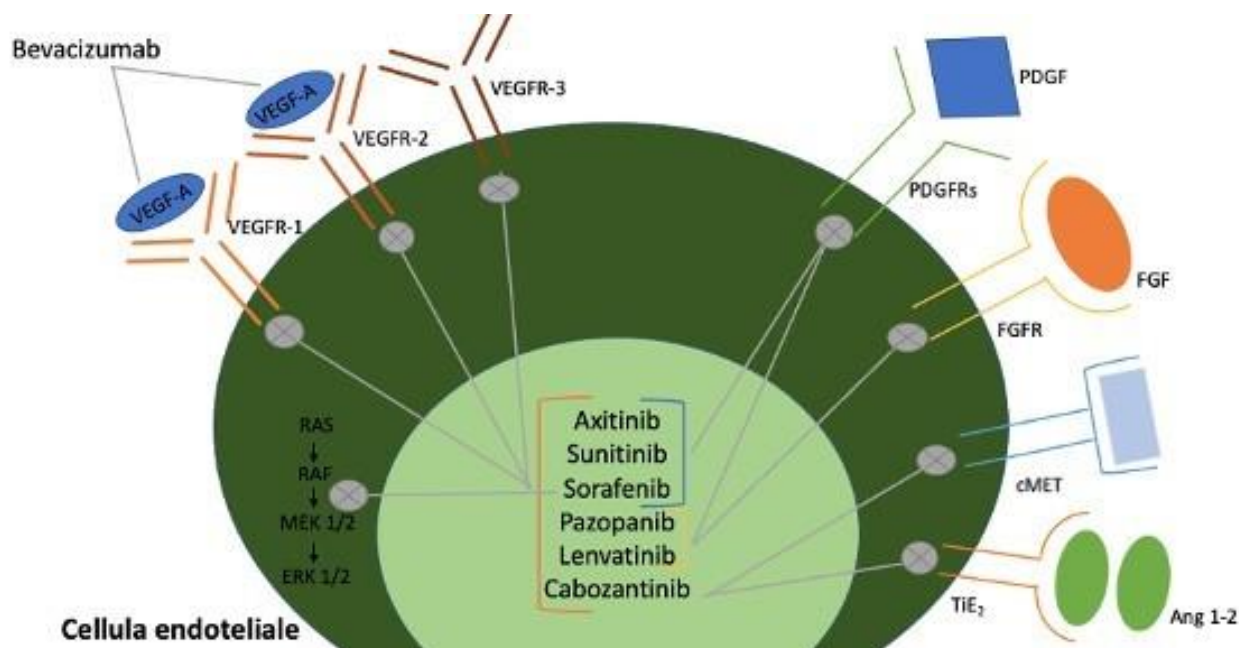


Figura 1: Principali farmaci anti-angiogenici e il loro meccanismo d'azione

Farmaco	Bersagli principali	Indicazioni secondo l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) al 12-08-2021
Sunitinib (Sutent™)	Tirosin chinasi: VEGFR _{1,2,3} , PDGFRa e b, KIT, RET	<ul style="list-style-type: none"> · trattamento del carcinoma renale avanzato/metastatico (mRCC) negli adulti · trattamento del tumore stromale del tratto gastrointestinale (GIST) non operabile e/o metastatico negli adulti dopo fallimento di un trattamento con imatinib dovuto a resistenza o intolleranza. · trattamento di tumori neuroendocrini pancreatici (pNET) ben differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti
Pazopanib (Votrient™)	Tirosin chinasi: VEGFR _{1,2,3} , PDGFRa e b, KIT	<ul style="list-style-type: none"> · trattamento di prima linea del carcinoma renale (RCC) avanzato e nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza una terapia a base di citochine per malattia avanzata · trattamento dei pazienti adulti affetti da sottotipi identificati di sarcoma dei tessuti molli (STS) in stato avanzato che hanno ricevuto in precedenza chemioterapia per malattia metastatica o che sono andati in progressione entro 12 mesi dopo la terapia (neo) adiuvante
Axitinib (Inlyta™)	Tirosin chinasi: VEGFR _{1,2,3}	<ul style="list-style-type: none"> · trattamento del carcinoma renale (RCC) avanzato nei pazienti adulti, dopo fallimento di un precedente trattamento con sunitinib o con una citochina · trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato negli adulti, in associazione al pembrolizumab
Lenvantinib (Lenvima™)	Tirosin chinasi: VEGFR _{1,2,3} , FGFR _{1,2,3,4} , PDGFRa, KIT, RET	<ul style="list-style-type: none"> · trattamento del carcinoma differenziato della tiroide (papillare/follicolare/a cellule di Hürthle) progressivo, localmente avanzato o metastatico, refrattario allo iodio radioattivo · trattamento del carcinoma epatocellulare (HCC) avanzato o non operabile negli adulti che non hanno ricevuto una precedente terapia sistemica · N.B. – trattamento di prima linea del carcinoma renale, in associazione al pembrolizumab, non ancora approvato · N.B. – trattamento di pazienti pretrattati con un inibitore del VEGF, in associazione all'Everolimus, non ancora approvato
Tivozanib (Fotivda™)	Tirosin chinasi: VEGFR _{1,2,3}	<ul style="list-style-type: none"> · trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato e di pazienti adulti naive agli inibitori della via VEGFR e mTOR in seguito alla progressione della malattia dopo un precedente trattamento con terapia a base di citochine per RCC avanzato
Bevacizumab (Avastin™)	VEGF-A circolante	<ul style="list-style-type: none"> · trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico in associazione con l'interferone · trattamento di pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon e del retto, in associazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine · trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico, in associazione con paclitaxel · trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico, per cui una terapia con altri regimi chemioterapici, inclusi quelli a base di taxani o antracicline, non è considerata appropriata, in associazione con capecitabina · trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non

		<p>resecabile, avanzato, metastatico o ricorrente, con istologia a predominanza non squamocellulare, in aggiunta a chemioterapia a base di platino</p> <ul style="list-style-type: none"> · trattamento in prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule, non squamocellulare, avanzato non resecabile, metastatico o ricorrente, con mutazioni attivanti del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), in associazione all'erlotinib · trattamento in prima linea del carcinoma ovarico epiteliale, del carcinoma alle tube di Falloppio o del carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio III B, III C e IV, secondo la Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia – FIGO) in pazienti adulte, in associazione con carboplatino e paclitaxel · trattamento di pazienti adulte con prima recidiva di carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario platino-sensibili che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori del VEGF o altri agenti mirati al recettore VEGF, in associazione con carboplatino e gemcitabina o in combinazione con carboplatino e paclitaxel · trattamento di pazienti adulte con recidiva di carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario platino-resistenti che hanno ricevuto non più di due precedenti regimi chemioterapici e che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori del VEGF o altri agenti mirati al recettore VEGF, in associazione con paclitaxel, topotecan o doxorubicina liposomiale pegilata · trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico in associazione con paclitaxel e cisplatino o, in alternativa, a paclitaxel e topotecan in donne che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino
Cabozantinib (Cabometyx™)	Tirosin chinasi: VEGFR _{1,2,3} , MET, AXL	<ul style="list-style-type: none"> · trattamento di prima linea in pazienti adulti affetti da carcinoma renale avanzato con rischio intermedio o sfavorevole · trattamento in pazienti adulti affetti da carcinoma renale avanzato precedentemente trattati con terapia contro il VEGF · trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato in pazienti adulti, in associazione a nivolumab · trattamento del HCC negli adulti che sono stati precedentemente trattati con sorafenib
Sorafenib (Nexavar™)	Tirosin chinasi: VEGFR _{1,2,3} , PDGFR α , Raf chinasi	<ul style="list-style-type: none"> · trattamento di pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato dopo fallimento terapeutico ad una precedente terapia a base di interferone-alfa o interleuchina-2, o che sono considerati non idonei a ricevere tale terapia · trattamento del HCC · trattamento di pazienti con carcinoma differenziato della tiroide (papillare/follicolare/a cellule di Hürthle) localmente avanzato o metastatico, in progressione, refrattario al radioiodio

Tabella I: Farmaci anti-angiogenici utilizzati nel trattamento del RCC (e loro ulteriori indicazioni Oncologiche)

La moderna immunoterapia

Che l'immunoterapia rappresentasse una strategia attiva nei confronti della patologia neoplastica renale metastatica lo si sapeva fin dagli anni '80 allorché una forma "primitiva" di immunoterapia, rappresentata dalla somministrazione di citochine quali l'Interleuchina-2 e l'Interferone (somministrati singolarmente o in combinazione) si era dimostrata in grado di indurre lunghe remissioni di malattia in un numero purtroppo limitato di pazienti, ed a spese di importanti tossicità [12]. Negli ultimi anni la scoperta degli inibitori dei check-point immunitari (ICIs) ha rivoluzionato il trattamento di molte neoplasie, compreso il tumore del rene [13]. Questa neoplasia è spesso diffusamente infiltrata da linfociti T CD8+, una caratteristica che, se da una parte suggerisce una buona capacità del sistema immunitario (SI) di riconoscere questo tipo di tumore come estraneo all'organismo, dall'altra indica anche la presenza di meccanismi che causano l'esaurimento del SI e che permettono ai tumori di sfuggire all'attività delle cellule effettrici della risposta immune [14]. L'attivazione delle cellule T è infatti un meccanismo complesso che coinvolge un numero elevato di recettori ad attività stimolatoria o, al contrario, inibitoria [14]. Questi recettori rappresentano dei veri e propri checkpoints immunologici, ovvero dei sistemi di controllo, atti a garantire una migliore regolazione della risposta del SI, al fine di attivare il SI solo al momento opportuno e per una durata limitata all'esigenza dell'organismo, ovvero di limitarne attivazioni eccessive o incontrollate che porterebbero ad un danno tissutale immunomediato. In particolare, i due checkpoints inibitori della funzione/attivazione delle cellule T, e che al momento sono gli unici sfruttati a finalità terapeutica, sono il Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4) ed il Programmed death 1 (PD-1) [14,15].

Pathway di CTLA-4

CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), noto anche come CD152, è un recettore appartenente alla superfamiglia delle immunoglobuline espresso sui linfociti T CD4+ e CD8+ attivati. A seguito del legame con uno dei suoi ligandi, B7.1 (noto anche come CD80) oppure B7.2 (noto anche come CD86), espressi sulle cellule presentanti l'antigene (APC), trasmette all'interno del linfocita un segnale di tipo inibitorio, contribuendo così alla regolazione omeostatica della risposta immunitaria (Fig 2). CTLA-4 è espresso in modo costitutivo a livello dei linfociti T regolatori ed è inducibile sulla superficie delle cellule T naive (Fig 1); in quest'ultime, il recettore è fisiologicamente contenuto in vescicole all'interno del compartimento intracellulare e viene esposto per esocitosi sulla membrana cellulare in quantità proporzionale alla forza del segnale di feed-back prodotto dal T cell receptor (TCR) [16].

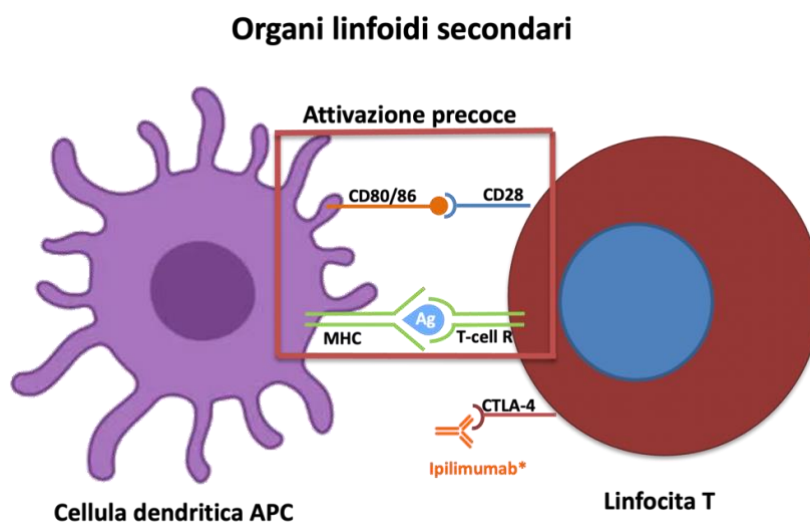


Figura 2: Pathway di CTLA-4. *Farmaci attualmente registrati in Italia per il trattamento del carcinoma a cellule renali

Pathway di PD-1

PD-1, noto anche come CD279, è una proteina espressa sulla superficie dei linfociti T; fisiologicamente, la sua interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L2 che sono normalmente espressi sulla superficie delle cellule dendritiche e dei macrofagi, causa una riduzione della produzione di citochine e la soppressione della proliferazione delle cellule T. Questo stesso meccanismo è sfruttato attivamente dalle cellule tumorali, che esprimendo PD-L1 e PD-L2, sfuggono al riconoscimento da parte del SI [17].

I pathway PD-1/PD-L1 e CTLA-4 rappresentano quindi un meccanismo adattativo di resistenza immunitaria, sviluppato dalle cellule neoplastiche in risposta all'attività antitumorale endogena. Questi due pathway, seppur simili negli effetti negativi espletati sull'attività delle cellule T, differiscono per il timing ed il sito ove avviene questa inibizione. CTLA-4 ha infatti un'espressione limitata alla superficie dei linfociti T, ed agisce nelle prime fasi della loro attivazione all'interno dei tessuti linfoidi. PD-1 è invece presente anche a livello delle cellule T attivate, delle cellule B e delle cellule mieloidi, ed agisce durante la loro fase effettrice, prevalentemente a livello del microambiente tumorale [16].

Gli inibitori dei checkpoint immunitari agiscono quindi bloccando i recettori linfocitari (PD-1 o CTLA-4), ovvero il ligando sulla cellula tumorale (PDL-1) [17], riattivando così la fisiologica risposta antitumorale (Fig 3).

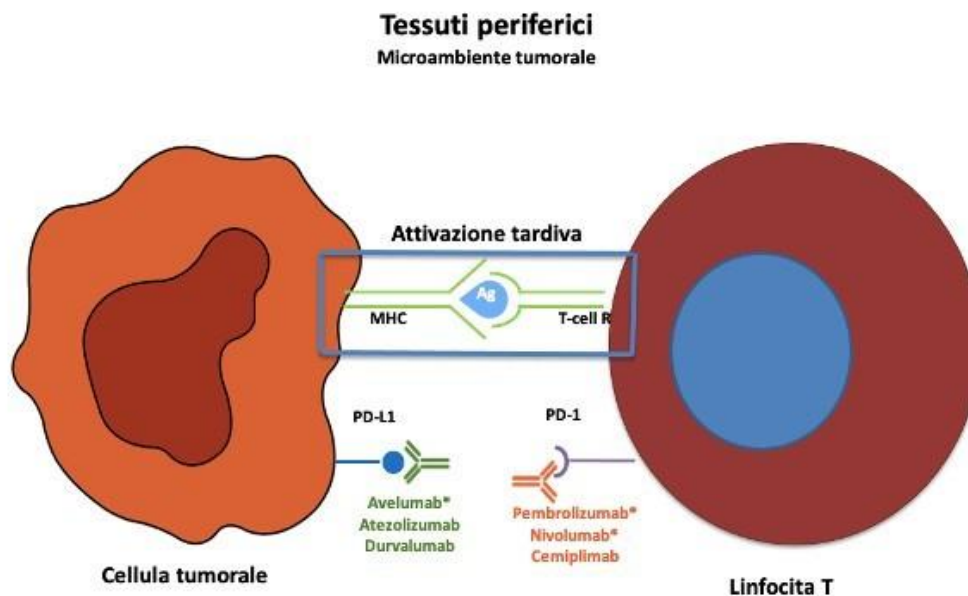


Figura 3: Pathway di PD-1/PD-L1. *Farmaci attualmente registrati in Italia per il trattamento del carcinoma a cellule renali

Gli inibitori dei checkpoint immunitari attualmente registrati in Italia (e la loro relativa indicazione secondo l'Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA) sono riportati nella Tabella II.

Farmaco	Checkpoint inibito	Indicazioni secondo Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) al 12-08-2021
Pembrolizumab (Keytruda™)	PD-1	<ul style="list-style-type: none"> · trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato negli adulti, in associazione all'axitinib · trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) · trattamento adiuvante di pazienti adulti con melanoma allo stadio III e con coinvolgimento dei linfonodi che sono stati sottoposti a resezione completa · trattamento di prima linea del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico esprime PD-L1 con un tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$, in assenza di positività per mutazione di EGFR o per ALK · trattamento di prima linea del NSCLC metastatico non squamoso non positivo per mutazioni di EGFR o per ALK, in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino · trattamento di prima linea del NSCLC metastatico squamoso, in associazione a carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel · trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico esprime PD-L1 con un TPS $\geq 1\%$, che non abbia ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico · trattamento del Linfoma di Hodgkin recidivato o refrattario a fallimento di un trattamento con trapianto autologo di cellule staminali e brentuximab vedotin (BV), o in pazienti che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con BV · trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico trattato con una precedente chemioterapia contenente platino · trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, con un CPS ≥ 10, laddove non sia proponibile una chemioterapia contenente cisplatino · Carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC) · trattamento di prima linea del carcinoma squamoso del distretto cervico-cefalico metastatico o ricorrente, con un CPS ≥ 1, in monoterapia o in associazione a chemioterapia contenente platino e 5-fluorouracile (5-FU) · trattamento del HNSCC ricorrente o metastatico con un TPS $\geq 50\%$, e in progressione durante o dopo una chemioterapia contenente platino · N.B. – trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato negli adulti, in associazione al lenvatinib, non ancora approvato
Nivolumab (Opdivo™)	PD-1	<ul style="list-style-type: none"> · trattamento del RCC avanzato dopo precedente terapia · trattamento in prima linea del RCC avanzato a rischio intermedio/sfavorevole, in associazione ad ipilimumab · trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato in pazienti adulti, in associazione a cabozantinib · trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico), in monoterapia o in associazione ad ipilimumab

		<ul style="list-style-type: none"> · trattamento adiuvante del melanoma con coinvolgimento dei linfonodi o malattia metastatica sottoposto a resezione radicale · trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia · trattamento del Linfoma di Hodgkin classico recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali e trattamento con brentuximab vedotin (BV) · trattamento del SCCHN ricorrente o metastatico in progressione durante o dopo terapia a base di platino · trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato non resecabile o metastatico dopo fallimento di precedente terapia a base di platino
Cemiplimab (Libtayo™)	PD1	<ul style="list-style-type: none"> · trattamento del carcinoma cutaneo a cellule squamose metastatico o localmente avanzato non candidato ad intervento chirurgico curativo o radioterapia curativa
Atezolizumab (Tecentriq™)	PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> · trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia contenente platino o in pazienti non eleggibili al cisplatino ed il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1 $\geq 5\%$ · trattamento di prima linea del NSCLC non squamoso metastatico, in combinazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino; nei pazienti affetti da NSCLC con alterazioni a carico di EGFR o ALK è indicato solo dopo il fallimento di adeguate terapie a bersaglio molecolare · trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico precedentemente trattato con chemioterapia · trattamento di prima linea del NSCLC non squamoso metastatico che non presenti mutazioni di EGFR o riarrangiamento di ALK, in combinazione con nab-paclitaxel e carboplatino · trattamento di prima linea del carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) in stadio esteso, in combinazione con carboplatino ed etoposide · trattamento di prima linea del HCC avanzato o non resecabile, in combinazione con bevacizumab
Avelumab (Bavencio™)	PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> · trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti del RCC avanzato, in associazione con axitinib · trattamento del carcinoma a cellule di Merkel metastatico
Durvalumab (Imfinzi™)	PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> · trattamento del NSCLC localmente avanzato, non resecabile, negli adulti il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ sulle cellule tumorali e la cui malattia non è progredita a seguito di chemioradioterapia a base di platino · trattamento di prima linea di pazienti adulti con SCLC in stadio esteso, in combinazione con etoposide e carboplatino o cisplatino
Ipilimumab (Yervoy™)	CTLA4	<ul style="list-style-type: none"> · trattamento in prima linea di pazienti adulti con RCC avanzato a rischio intermedio/sfavorevole, in associazione a nivolumab · trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

		<ul style="list-style-type: none"> · trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti, in associazione a nivolumab · trattamento in prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico negli adulti il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK, in associazione a nivolumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino · trattamento in prima linea di pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile, in associazione a nivolumab · trattamento di pazienti adulti con carcinoma del colon-retto metastatico con deficit di riparazione del mismatch o elevata instabilità dei microsatteliti dopo precedente chemioterapia di associazione a base di fuoropirimidina, in associazione a nivolumab
--	--	---

Tabella II: Gli inibitori dei checkpoint immunitari attualmente registrati in Italia e la loro indicazione

In particolare, per il trattamento del carcinoma a cellule renali sono state approvate le seguenti associazioni: ipilimumab + nivolumab, nivolumab + cabozantinib, avelumab + axitinib e pembrolizumab + axitinib.

Ipilimumab è un anticorpo monoclonale IgG1-k anti-CTLA4. È registrato per il trattamento in prima linea del tumore a cellule renali a rischio intermedio-sfavorevole in associazione a nivolumab, il primo alla dose di 1 mg/kg, il secondo a 3 mg/kg. Non è necessario adeguare la dose nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata [1].

Motzer et al. nel 2018 e 2019, hanno confrontato l'efficacia di questa associazione in termini di sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) e sopravvivenza libera da progressione di malattia (Progression Free Survival, PFS) rispetto a quella di sunitinib in monoterapia, all'interno di uno studio randomizzato di fase III condotto su 1096 pazienti con diagnosi di carcinoma renale avanzato non precedentemente trattato con terapia medica. A 32.4 mesi questa combinazione aveva già mostrato la sua superiorità: OS mediana non raggiunta [IC al 95% 35.6-non stimabile] rispetto a 26.6 di sunitinib [IC al 95%, 22-33.4]; PFS mediana 8.2 mesi [IC al 95%, 6.9-10.0] mentre sunitinib 8.3 [IC al 95%, 7.0-8.8]; inoltre era maggiore la percentuale di pazienti che avevano ottenuto una risposta obiettiva 42% per ipilimumab + nivolumab vs 29% di sunitinib [1].

Avelumab è un anticorpo monoclonale umano IgG1 diretto contro il recettore PD-L1. Ha un'azione antitumorale immunorelata e un'attività di lisi diretta delle cellule tumorali mediata dalle cellule natural killer (NK).

Questo anticorpo monoclonale è registrato nella terapia di prima linea del tumore a cellule renali avanzato, alla dose di 800 mg ev ogni 2 settimane in associazione ad axitinib 5 mg per os due volte al giorno. Anche in questo caso non è necessario aggiustare la dose per i pazienti con insufficienza renale lieve o moderata, mancano invece i dati per quelli con insufficienza renale severa.

Uno studio in aperto, randomizzato, multicentrico su 866 pazienti con carcinoma a cellule chiare avanzato non precedentemente trattato o metastatico, in cui i pazienti sono stati randomizzati o al braccio con infusione di avelumab + axitinib o a sunitinib in monoterapia, ha confermato la superiorità della combinazione sulla PFS (13.8 mesi vs 7.0 mesi per i pazienti PD-L1 +) e sul tasso di risposte obiettive su tutta la popolazione in esame. I dati di sopravvivenza globale non sono ancora a disposizione [1].

Pembrolizumab

Farmacocinetica

Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG4-k, viene somministrato per via endovenosa alla posologia di 200 mg ogni 3 settimane o 400 mg ogni 6 settimane in monoterapia o 200 mg ogni 3 settimane quando fa parte di un'associazione di più farmaci [18].

Pembrolizumab ha una distribuzione extravascolare limitata, pertanto il volume di distribuzione del farmaco allo stato stazionario è piccolo (~6,0 L; CV: 20 %). Come ci si aspetta da un anticorpo, pembrolizumab non si lega in modo specifico alle proteine plasmatiche. Pembrolizumab è catabolizzato attraverso vie non specifiche ma presenti in più tessuti; il metabolismo non contribuisce alla sua clearance.

La clearance del farmaco è in media di 0.22 L/die (CV 37%), aumenta all'aumentare del peso corporeo ma non in modo tale da necessitare un aggiustamento della posologia, infatti, sia le dosi fisse (200 mg ogni 3 settimane/400 mg ogni 6 settimane) che le dosi adeguate al peso del paziente (2 mg/kg) hanno mostrato un'efficacia clinica comparabile in tutte le tipologie di tumore [19].

L'emivita sierica del farmaco è di circa 26 giorni (CV 38%) e lo steady-state di concentrazione, con un regime di somministrazione di una dose ogni 3 settimane, è raggiunto in 16 settimane [18].

Studi di farmacocinetica in popolazioni speciali hanno dimostrato come non ci sia necessità di adeguare la dose del farmaco a genere, razza, età (15-94 aa) e alle dimensioni della massa tumorale. Nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale compresa tra 1.0 e 1.5 × ULN o AST >ULN) e compromissione renale lieve (eGFR tra 90 e 60 ml/min/1.73 m²) o moderata (eGFR tra 60 e 30 ml/min/1.73 m²) non vi è indicazione a riduzione del dosaggio, poiché queste non hanno effetti clinicamente significativi sulla clearance del farmaco [20].

Non ci sono dati nei pazienti con insufficienza renale severa (eGFR minore di 30 ml/min/1.73 m²) o insufficienza epatica moderata (bilirubina totale tra 1.5 e 3 × ULN con qualsiasi livello di AST O) o severa (bilirubina tot >3 × ULN accompagnata da qualsiasi valore di AST) [21].

I dati mancano perché tali pazienti non vengono arruolati negli studi registrativi e si basano esclusivamente su studi di farmacocinetica di popolazione.

L'insufficienza renale non influisce sulla biodisponibilità e sulla clearance di pembrolizumab a causa della mancanza di metabolismo ed escrezione renale del farmaco e per il peso molecolare degli anticorpi monoclonali che ne impedisce il passaggio attraverso la membrana glomerulare [19].

Farmacodinamica

Pembrolizumab è un farmaco altamente selettivo diretto contro il recettore PD-1 espresso sulla membrana cellulare dei linfociti T [22].

Il tumore, grazie al legame tra PDL-1/PDL-2 con PD-1, inibisce la proliferazione cellulare e la produzione di citochine pro-infiammatorie. Infatti, l'attivazione di PD-1, tramite il reclutamento di SHP-1 e SHP-2, blocca i pathway PI3k/AKT e Ras-MAPK-ERK riducendo la risposta immunitaria [23,24]. Pembrolizumab ha come obiettivo quello di inibire questa cascata spostando l'equilibrio verso la reattività del sistema immunitario, l'aumento dell'immunosorveglianza del tumore e la risposta immune anti-tumorale [20].

Per ottenere ciò impedisce l'interazione tra PD-1 e PDL-1/PDL-2 andando ad occupare il sito di legame del recettore. Pembrolizumab esplica quindi la sua azione sia rendendo indisponibile il recettore sia inducendo in quest'ultimo piccoli cambiamenti conformazionali che lo rendono incompatibile per il legame con i suoi ligandi [25,26].

Indicazioni terapeutiche

Le indicazioni terapeutiche del farmaco e le nuove indicazioni AIFA di Dicembre 2020 sono riportate nella Tabella II.

La terapia con pembrolizumab viene proseguita fino a comparsa di tossicità di alto grado o fino a progressione confermata di malattia. Nel trattamento del melanoma la somministrazione del farmaco deve essere interrotta dopo massimo un anno, anche in assenza di eventi avversi o di progressione tumorale (come da indicazioni presenti nella scheda tecnica pubblicata dall'EMA).

Sono stati segnalati casi di risposta atipica al farmaco: iniziale e transitorio aumento della massa tumorale o comparsa di nuove lesioni nei primi mesi di trattamento, a cui segue poi progressiva riduzione della massa tumorale con buona risposta alla terapia [27].

Effetti avversi /sicurezza e tollerabilità

Diversi studi hanno dimostrato che pembrolizumab è un farmaco oncologico piuttosto sicuro e generalmente ben tollerato dai pazienti. Infatti, nonostante il 79% dei pazienti trattati presenti delle reazioni avverse, solo nel 13% dei casi queste sono di Grado 3 o 4 secondo i criteri CTCAE-AE vers. 5.0 [28]. Studi condotti su soggetti in monoterapia hanno mostrato che le reazioni avverse più frequenti sono caratterizzate da sintomi generali aspecifici quali astenia (32%), nausea (21%), diarrea (21%), cefalea, mialgia ed elevazione degli enzimi epatici. Al contrario, le reazioni avverse più gravi sono solitamente reazioni immuno-correlate o reazioni legate all'infusione [29].

Nonostante non sia ancora del tutto chiara l'eziopatogenesi delle reazioni avverse immuno-correlate, sembrerebbe che queste siano secondarie proprio all'inibizione dei check-point immunitari e all'aumentata risposta del SI che ne consegue; proprio questa iperattivazione immunitaria viene ricercata con la terapia con lo scopo di aumentare la risposta dell'organismo nei confronti del tumore ma, in alcuni casi, può causare un'attivazione anomala del SI nei confronti dell'organismo stesso per una perdita della tolleranza nei confronti del self. L'incidenza di questo tipo di reazioni avverse è inferiore coi nuovi farmaci anti PD-1 rispetto a quella che si rileva con i farmaci anti CTLA-4 (10-15% di reazioni di grado 3-4 con pembrolizumab rispetto al 20-30% con ipilimumab) [30].

La maggior parte delle reazioni avverse immuno-correlate, comprese quelle di grado elevato, si risolve grazie alla sospensione del farmaco e/o all'inizio di una terapia medica, solitamente a base di corticosteroidi e/o terapia di supporto. Possono manifestarsi a livello di quasi tutti gli organi e i più frequentemente colpiti sono: polmone, colon, fegato, rene, ipofisi, surrene, pancreas, cute e tiroide. È possibile che queste reazioni avverse si manifestino anche a distanza di tempo dall'ultima somministrazione, non dipendono dal numero di somministrazioni del farmaco e possono interessare più organi contemporaneamente.

In caso di sospetta reazione avversa al farmaco, è mandatorio confermare o escludere la relazione causa-effetto laddove possibile con un'indagine sierologica o istologica [30].

Generalmente il trattamento con inibitori di check-point immunitari può essere continuato in pazienti che sviluppano tossicità di grado 1, ad eccezione dei pazienti che presentano un coinvolgimento neurologico, ematologico e cardiaco [31].

La somministrazione del farmaco andrebbe invece sospesa nella maggior parte dei pazienti con eventi avversi di grado 2, con la possibilità di riprendere il trattamento alla risoluzione parziale o completa del sintomo. In questo caso la terapia con corticosteroidi va iniziata a una dose di circa 1-2 mg/kg/die di prednisone seguita da una graduale riduzione al miglioramento della sintomatologia; non ci sono dati riguardanti la durata e il modello di decalage dello steroide [32].

Per i pazienti che manifestano reazioni avverse di grado 3, invece, è indicata la sospensione del farmaco ed il trattamento con alte dosi di corticosteroidi (prednisone 1-2 mg/kg/die o metilprednisolone 1-2 mg/kg/die fino a 2-4 mg/kg/die nelle reazioni più gravi).

Ci sono dati in letteratura, seppur piccoli case report, sull'utilizzo di terapie immunosoppressive differenti nei pazienti refrattari ai corticosteroidi, in particolare con l'utilizzo di micofenolato, ciclofosfamide, eculizumab, infliximab o ciclosporina [33].

In linea generale un'interruzione definitiva di pembrolizumab è raccomandata nei pazienti che hanno avuto reazioni di grado 3 refrattarie alla terapia immunosoppressiva (steroidica o altro) o reazioni di grado 4, con l'eccezione dei pazienti con disturbi endocrini in terapia ormonale sostitutiva [33].

Tossicità renale da inibitori dei checkpoint immunitari

La tossicità renale secondaria alla terapia oncologica viene suddivisa in 4 gradi di gravità dai National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events [34]. In particolare, nella tabella III viene riassunta la classificazione dell'insufficienza renale acuta, manifestazione clinica più frequente per quanto riguarda la tossicità renale da inibitori dei checkpoint immunitari.

	G1	G2	G3	G4
Insufficienza renale acuta	Aumento di >0.3 mg/dl o creatinina compresa tra 1,5 e 2,0 x baseline	Creatinina 2-3 x baseline	Creatinina >3 x baseline o >4 mg/dl. Indicata ospedalizzazione	Conseguenze che mettono a rischio la vita, indicata dialisi
Questa classificazione non è presente nella nuova versione 5.0 delle NCI-CTAE				

Tabella III: Classificazione della gravità della tossicità renale secondo NCI-CTAE 4.0 [34]

Caratteristiche dell'AKI (incidenza, tempo di insorgenza, correlazione con la dose)

L'insufficienza renale acuta secondaria a immunoterapia generalmente si sviluppa dopo 6-24 mesi di esposizione ai farmaci [35,36] e può peggiorare nonostante la sospensione del farmaco che ha causato la tossicità stessa. Gli eventi avversi immuno-relati, infatti, possono manifestarsi anche mesi dopo la sospensione dell'immunoterapia; questo potrebbe essere dovuto al fatto che, nonostante l'emivita sierica dei farmaci immunoterapici sia di circa 12-20 giorni, il farmaco può raggiungere il plateau occupando l'80% dei recettori di PD-1 sulle cellule T per 90 giorni dopo una singola dose di immunoterapia e, dopo tre dosi, i recettori rimangono occupati al 40% per più di 8 mesi dall'ultima somministrazione [37]. La tossicità renale immuno-mediata è indipendente dalla dose e dalla durata del trattamento [38]. Un'analisi condotta su 3695 pazienti trattati con inibitori di checkpoint immunitari ha mostrato come l'incidenza assoluta di insufficienza renale acuta sia circa del 2.2 % e l'incidenza di AKI di grado III o IV del 0.6%. L'insufficienza renale si manifesta più frequentemente in pazienti che ricevono terapia combinata (4.9% per ipilimumab-nivolumab) rispetto ai pazienti trattati con monoterapia (2% ipilimumab, 1.9% nivolumab e 1.4 % pembrolizumab) [35].

Spettro di lesioni del danno renale

Cortazar et al. [39] nel 2020 hanno condotto uno studio retrospettivo multicentrico su 138 pazienti che hanno sviluppato AKI durante il trattamento con inibitori dei checkpoint immunitari. In particolare, hanno analizzato 56 esiti di biopsie renali descrivendone le caratteristiche istopatologiche; i dati raccolti hanno confermato la nefrite interstiziale come lesione predominante (presente nel 93% delle biopsie analizzate) ma hanno individuato lesioni istologiche renali differenti. Nella figura 4 vengono riassunti le principali patologie glomerulari secondarie all'uso degli inibitori dei check-point immunitari.

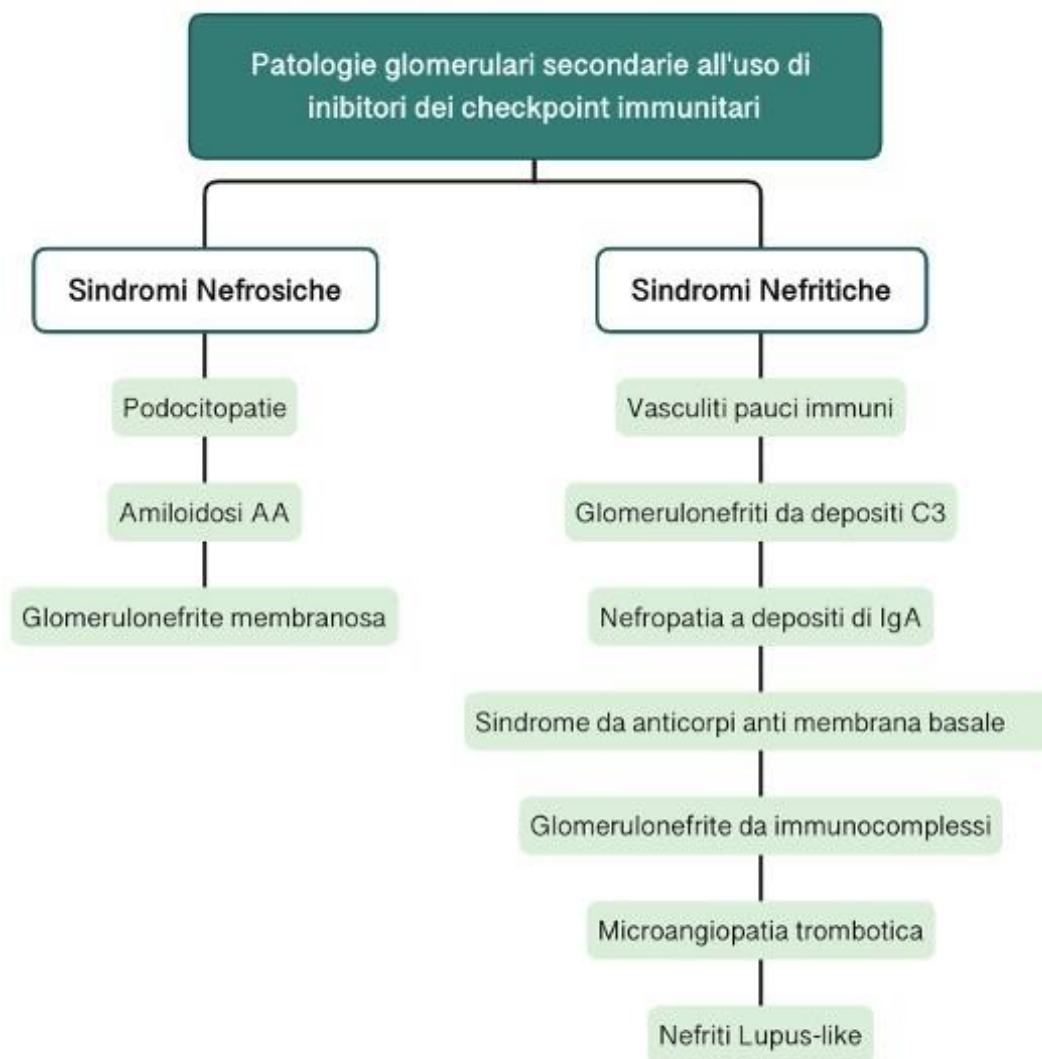


Figura 4: Lesioni renali da inibitori di check-point immunitari

Danno renale da immunoterapia

La tossicità renale che si riscontra più di frequente in pazienti in immunoterapia è la nefrite interstiziale acuta. Questa ha una presentazione clinica e istologica analoga a quella delle altre forme di AIN a diversa eziologia [40,41] con un pattern di infiltrazione non dirimente per l'identificazione del meccanismo patogenetico sottostante [31].

Studi condotti su biopsie renali hanno evidenziato che nella maggior parte dei pazienti il danno renale indotto dagli inibitori di checkpoint immunitari è a carico dei tubuli e la presentazione clinica più frequente consiste in edema, infiammazione interstiziale e tubulare.

L'infiltrato che si riscontra a livello interstiziale è formato da cellule infiammatorie e immunitarie, tra cui linfociti CD4+ e CD8+, eosinofili e plasmacellule; la presenza di questo infiltrato in prossimità della membrana basale tubulare rappresenta segno distintivo di AIN. La patologia tubulare è caratterizzata da dilatazione dei tubuli stessi, vacuolizzazione citoplasmatica, nucleoli prominenti ed edema interstiziale [31]. In assenza di adeguato trattamento la nefrite interstiziale acuta può evolvere in una patologia cronica caratterizzata da fibrosi interstiziale ed atrofia tubulare.

Immunofluorescenza e microscopia elettronica non permettono una diagnosi di AIN di certezza poiché i reperti sono spesso negativi per depositi di immunoglobuline o frazioni del complemento [42].

La microscopia elettronica può essere invece utile nell'identificazione dei casi di nefrite interstiziale associata a glomerulonefrite a lesioni minime e in quelli di nefrite granulomatosa interstiziale che è una rara variante istologica caratterizzata da infiltrazione di istiociti e macrofagi, con monociti, plasmacellule e linfociti che circondano le strutture glomerulari e tubulari [43,44].

Nella maggior parte dei pazienti la nefrite interstiziale esordisce con una presentazione tipica per patologia tubulo-interstiziale: escrezione urinaria normale, leucocituria asettica, cilindri glomerulari, proteinuria scarsa o assente ed aumento della creatinina sierica. Solo in pochi soggetti questi segni sono accompagnati da eosinofilia, ematuria, ipertensione e astenia [29].

Fattori di rischio e fisiopatologia del danno renale

Cortazar et al. [39] hanno inoltre individuato i principali fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di eventi avversi immunorelati: un basso eGFR al baseline, uso di inibitori di pompa protonica, terapia combinata di anti CTLA-4 + anti PD-1.

Sono state riscontrate numerose analogie tra la patogenesi della nefrite acuta interstiziale immuno relata e quella delle malattie autoimmuni. Gli inibitori dei checkpoint immunitari, infatti, attraverso il blocco di PD-1 o CTLA-4, limitano il sistema di protezione dell'organismo nei confronti dell'autoreattività del SI. Vengono in questo modo attivate anche le cellule T tessuto-specifiche autoreattive normalmente mantenute quiescenti dall'espressione di alti livelli di PD-1 sulla loro superficie [31].

Il meccanismo specifico attraverso il quale si crea un danno a livello renale è ancora in gran parte sconosciuto. Franzin et al. [45] hanno proposto 4 principali meccanismi patogenetici di danno:

- Riattivazione di cellule T farmaco-specifiche: il signaling di CTLA-4 e PD-1 è fondamentale nel mantenimento della tolleranza periferica nei confronti degli antigeni esogeni dei farmaci. L'alterazione di questi segnali può portare alla riattivazione di cellule T farmaco-specifiche in precedenza attivate da farmaci nefritogenici (PPIs, FANS).
- Perdita di tolleranza verso antigeni del self: lo sviluppo, selezione e proliferazione di cloni di cellule T attive contro il self potrebbe attivare le cellule B auto-reattive causando un rilascio di autoanticorpi e a danno renale.
- Effetti off-target: l'upregolazione di PD-L1 sulle cellule tubulari renali può portare a danno renale causato dall'infiltrazione da parte di linfociti T effettori, portando a una nefrite tubulo-interstiziale acuta.
- Citochine pro-infiammatorie: gli inibitori dei check point immunitari promuovono la migrazione e attivazione di cellule effettrici all'interno del tessuto renale, infiltrazione di altre cellule immunitarie, come linfociti B, e il rilascio di citochine pro-infiammatorie (es. IL6, TNF α , che contribuisce alla generazione di un ambiente infiammatorio, portando a danno renale).

Trattamento del danno

Per quanto riguarda la sospensione/interruzione della terapia con farmaci inibitori di checkpoint immunitari e l'eventuale inizio di terapia steroidea/farmaci immunosoppressori è necessario seguire le indicazioni fornite in precedenza in merito al trattamento di tutti gli eventi avversi immunorelati. Prima di interrompere in modo definitivo l'immunoterapia è però sempre necessario fare un bilancio tra i potenziali benefici sul versante oncologico nel continuarla e il rischio relato allo sviluppo di insufficienza renale [35].

È infatti opportuno sottolineare che nella quasi totalità dei casi si ottiene un buon recupero della funzione renale dopo l'interruzione del farmaco o dopo terapia steroidea. In particolare dallo studio

retrospettivo di Cortazar et al. [39] è emerso che il 40% dei pazienti ha ottenuto una risposta completa alla terapia steroidea con recupero della funzione renale, il 45% ha avuto un recupero di funzionalità solo parziale e il 15% non ha risposto alla terapia; è emerso inoltre che i pazienti che presentano contemporaneamente eventi avversi immunorelati extrarenali hanno un rischio maggiore di non recuperare completamente la funzione renale nonostante la terapia steroidea [39]. Le recidive sono più frequentemente associate alla reintroduzione del farmaco in soggetti che avevano avuto tossicità di grado più elevato [15] e a reintroduzioni molto precoci del farmaco una volta risolta la sintomatologia [39].

In letteratura al momento ci sono poche informazioni relative all'outcome di una nefrite interstiziale acuta immuno-relata insorta in pazienti con una insufficienza renale cronica preesistente. Per quanto è stato visto fino ad ora sembrerebbe che questi abbiano una prognosi equiparabile ai pazienti con normofunzione renale che sviluppano nefrite interstiziale. [35]

I dati clinici disponibili attualmente non permettono di stabilire se i pazienti che sviluppano eventi avversi immuno-relati abbiano una risposta antitumorale maggiore rispetto agli altri soggetti a causa dalla superiore attivazione immunitaria [35].

Algoritmo di diagnosi di AKI da immunoterapia

Perazella et al. [46] hanno proposto un algoritmo di diagnosi e gestione del paziente oncologico in terapia con inibitori dei checkpoint immunitari che sviluppa AKI. Per i casi di AKI di grado 1 il paziente può essere monitorato mentre continua la terapia oncologica, valutando le altre possibili cause di insufficienza renale, ed eventualmente risolvendole. In caso di AKI grado 2 o superiore invece, è necessario un consulto tra oncologo e nefrologo per valutare le possibili cause di danno renale e stabilire se sia indicato eseguire una biopsia. In caso di forte sospetto di AKI per cause diverse dalla terapia oncologica bisogna trattare quelle e, in caso di fallimento terapeutico, valutare la biopsia. Quando invece si ha un forte sospetto per AKI secondaria a danno da inibitori di checkpoint immunitari bisogna valutare il paziente stesso: se questo presenta altri segni/sintomi clinici che avvalorano l'ipotesi (effetti avversi immuno-relati a carico di altri organi e/o anomalie urinarie più caratteristiche come piuria o cilindri leucocitari) è possibile iniziare la terapia steroidea ed eseguire una biopsia renale solo in caso di mancata risposta agli steroidi. Quando invece si ha un sospetto di danno renale immuno-relato ma non si hanno segni/sintomi tipici di accompagnamento è consigliato eseguire immediatamente la biopsia renale per permettere una diagnosi di certezza.

Le informazioni fornite dalla biopsia sono spesso fondamentali per guidare le scelte cliniche in merito alla terapia oncologica (salvavita per il paziente) evitando inutili sospensioni o danni renali irreversibili, permettendo inoltre di ottimizzare la terapia per l'AKI stessa evitando non necessarie somministrazioni di steroidi o idratazioni eccessive.

Popolazioni speciali

I pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare quelli sottoposti a trattamento dialitico cronico e i pazienti trapiantati sono categorie escluse dai trial clinici dei farmaci, pertanto ci sono pochissime informazioni in merito all'uso e gli effetti avversi dei farmaci in queste popolazioni speciali.

Pazienti in dialisi

Negli ultimi due anni sono stati condotti due studi riguardanti l'uso degli inibitori dei check-point immunitari nei pazienti in dialisi. Strohbehn et al. [47] hanno condotto un'analisi retrospettiva su 20 pazienti dializzati sottoposti ad immunoterapia mentre Mroue et al. [48] hanno pubblicato una revisione sistematica raccogliendo i dati presenti in letteratura in merito a 54 pazienti.

Quello che è emerso da entrambi gli studi è che questa categoria di farmaci è sicura nei pazienti dializzati come nel resto della popolazione, non necessita un aggiustamento di dose, il farmaco è rimosso solo in minima parte dalle procedure dialitiche; bisogna tuttavia considerare che i pazienti dializzati sono immunodepressi e “fragili”, il rischio di sviluppare qualsiasi tipo di complicanza potrebbe essere maggiore e pertanto vanno monitorati strettamente in corso di immunoterapia.

Sono necessari studi su popolazioni maggiori che permettano di confermare questi primi dati.

Pazienti trapiantati

Tre dei principali studi che hanno valutato il profilo di sicurezza degli inibitori dei checkpoint immunitari in pazienti trapiantati sono quelli pubblicati da Perazella et al. [49], Murakami et al. [50] ed Abdel-Wahab et al. [51]. Quello che è emerso da questi studi è che a causa del meccanismo primario di funzionamento di questi farmaci si ha una riduzione dell'immunosoppressione sistemica che porta a un aumentato rischio di rigetto dell'organo trapiantato. Il rischio aumenta maggiormente nei pazienti trattati con una combinazione di più farmaci immunoterapici e in particolare con anti CTLA-4. È importante quindi trovare delle strategie che permettano di massimizzare l'immunosoppressione mantenendo però forte l'azione del SI contro il tumore; anche in questo caso sono necessari ulteriori studi su un numero maggiore di pazienti che permettano di acquisire conoscenze più approfondite

Alterazioni elettrolitiche

Diversi studi hanno mostrato un'incidenza aumentata di disordini elettrolitici nei pazienti in terapia con farmaci inibitori dei check-point immunitari [15].

In uno studio condotto da Cantini et al. su pazienti con NSCLC trattati con inibitori dei check-point immunitari si riscontra iponatremia nel 8.7% dei pazienti trattati (95%CI: 7.5-10.1) contro un'incidenza del 4.9% nei pazienti del gruppo di controllo sottoposti a CT tradizionale (95%CI: 3.8-6.1) e ipokaliemia nel 10% dei pazienti in immunoterapia (95%CI: 9.2-11.7) contro 5.9% (95%CI: 4.9-7.1) nel gruppo di controllo [52].

Resta tutt'ora non completamente chiaro il meccanismo attraverso il quale gli ICIs possano determinare le diverse alterazioni elettrolitiche. Diversi studi mostrano come queste non siano legate ad un danno renale ma ad un coinvolgimento del sistema endocrino e dell'apparato gastroenterico da parte di eventi avversi immunorelati. Nel primo caso sembrerebbero legati a un deficit di ACTH secondario a ipofisiti, ovvero a deficit adrenergici primari; nel secondo caso si potrebbero correlare alle manifestazioni cliniche delle coliti immuno-correlate [52,53].

La nuova approvazione per il trattamento di prima linea del RCC

A seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella GU n.311 del 16.12.2020 è stata approvata una nuova indicazione terapeutica per pembrolizumab nel tumore del rene: Keytruda ©, in associazione ad axitinib, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato negli adulti. Axitinib (Inlyta ©) è un inibitore multichinasico (MTKI) di seconda generazione che inibisce in modo selettivo VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3 e debolmente il recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR) e il recettore tirosin chinasi KIT [54].

A livello tumorale la sua azione consiste nell'arresto/rallentamento della crescita tumorale ottenuta grazie all'inibizione dell'angiogenesi, l'aumento dell'apoptosi e la riduzione della densità dei vasi sanguigni. I primi risultati sono solitamente già visibili nelle prime 24 ore dalla prima somministrazione e dopo una settimana di trattamento si assiste alla regressione di circa il 50% dei vasi sanguigni tumorali [55,56].

Axitinib è un farmaco somministrato per via orale. L'emivita del farmaco è di 2-5 ore e pertanto deve essere assunto due volte al giorno ad un dosaggio di 5mg. Viene metabolizzato principalmente dal citocromo P450 3A4/5 e in maniera minore da CYP1A2, CYP2C19 e uridina difosfato glucuronosiltransferasi 1A1. Il farmaco viene eliminato quasi completamente per via epatica, con un'escrezione renale inferiore al 20% che rende non necessario adeguare la dose farmacologica alla GFR del paziente [57,58].

Il farmaco ha un'alta affinità di legame all'albumina [54] per tale ragione potrebbe essere somministrato in modo sicuro anche a pazienti in emodialisi, anche se in letteratura sono riportati soltanto dei case report [59]. Lo studio di fase III KEYNOTE-426 ha dimostrato la superiorità dell'associazione pembrolizumab + axitinib su sunitinib, registrato per la prima linea, nel tumore renale a cellule chiare di grado avanzato [60].

Questo studio ha confrontato dati di sopravvivenza e progressione di malattia di pazienti trattati con pembrolizumab (200mg ev ogni 3 settimane) + axitinib (5mg per os due volte al giorno) con pazienti trattati con sunitinib (50 mg per os 1 volta al giorno per le prime 4 quattro settimane di ogni ciclo di 6 settimane) [57].

Dopo un follow up di 12.8 mesi, la PFS mediana era di 15.1 mesi (95% Ci: 12.6-17.7) per pembrolizumab + axitinib e 11.1 mesi (95% CI: 8.7-12.5) per sunitinib. La sopravvivenza a 12 mesi è del 89.9% tra i pazienti trattati con pembrolizumab + axitinib e del 78.3% tra quelli trattati con sunitinib; non ci sono dati relativi al confronto della sopravvivenza mediana poiché al momento della pubblicazione dello studio non era trascorso un tempo sufficiente dall'inizio della terapia [60].

La tossicità della combinazione dei due farmaci si è dimostrata essere superiore a quella della monoterapia [61]. Eventi avversi di grado III o superiore sono stati registrati nel 28% dei pazienti in trattamento con pembrolizumab + axitinib e nel 16% di quelli con sunitinib [62].

Le tossicità di grado III e IV più comuni sembrerebbero essere ipertensione (23%), diarrea (10%) e astenia (10%) [59]. Per quanto riguarda la tossicità renale espressa in termini di aumento della creatinina sierica nello studio condotto nel 2018 da Atkins et al. è stata registrata un'incidenza di AKI G1-2 nel 15% dei 52 pazienti e nessun caso G3 o superiore [61]. Un secondo studio condotto da Rini et al. nel 2019 ha invece osservato un'incidenza di insufficienza renale acuta di qualsiasi grado nel 11,5% dei 429 pazienti con un'AKI di G3-4-5 nello 0,5% di questi casi [60].

Un ulteriore studio condotto da Wilky et al. ha confermato un'incidenza di AKI simile agli studi precedenti (18% dei 33 pazienti in trattamento) [63].

Attualmente un'altra associazione di pembrolizumab con lenvatinib è stata approvata da EMA per il trattamento in prima linea del tumore renale a cellule chiare [64]. Questa stessa associazione è stata recentemente approvata dalla FDA e EMA per il trattamento del carcinoma endometriale avanzato. Ha dimostrato inoltre una buona e duratura risposta antitumorale in studi di fase Ib/II per i tumori uroteliali, carcinoma a cellule squamose di testa e collo, melanoma, tumore polmonare non a piccole cellule e carcinoma renale a cellule chiare [65].

Lo studio clinico di fase 3 KEYNOTE-564 [66], ha dimostrato un aumento statisticamente significativo della DFS con l'uso di pembrolizumab come terapia adiuvante nei pazienti con tumore a cellule renali a medio e alto rischio di recidiva; quando approvato sarà la prima terapia adiuvante nella storia del tumore del rene.

Conclusioni

In un campo in continua evoluzione ed espansione come è quello degli inibitori degli immuno check-point, dove c'è un continuo sviluppo di nuovi farmaci, un aumento dei campi di applicazioni e delle possibili combinazioni, i dati e le indicazioni derivate dall'esperienza sulla gestione delle eventuali tossicità sono ancora pochi in particolare nella popolazione nefropatica. Questo rende fondamentale una collaborazione stretta tra i professionisti.

Champiat et al. individuano due motivi principali: permettere all'oncologo di approfondire le sue conoscenze in merito alla gestione di particolari tossicità disimmuni organo-specifiche e permettere agli specialisti di aumentare le conoscenze in merito alle tossicità farmaco-mediate che coinvolgono l'organo di cui si occupano. Questo permette di creare un circolo virtuoso che pone al centro il paziente, offrendo la miglior gestione possibile. È sempre più evidente negli ultimi anni che la creazione di team multidisciplinari garantisce il più alto standard di cura per il paziente migliorandone l'outcome nel breve e lungo periodo e la qualità della vita [67].

BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Tumori del rene. Linee guida. Edizione 2020. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/04/2020_LG_AIOM_Rene.pdf (Ultimo accesso il 1 Settembre 2021).
2. Hu SL, Chang A, Perazella MA, Okusa MD, Jaimes EA, Weiss RH. The nephrologist's tumor: Basic biology and management of renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(8):2227-2237.
3. Perazella MA, Dreicer R, Rosner MH. Renal cell carcinoma for the nephrologist. *Kidney Int* 2018; 94(3):471-483. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.01.023>
4. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Cancer stat facts: kidney and renal pelvis cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
5. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: A population-based competing risk analysis. *Cancer* 2007; 109(9):1763-1768. <https://doi.org/10.1002/cncr.22600>
6. Wong G, Webster AC, Chapman JR, Craig JC. Reported cancer screening practices of nephrologists: Results from a national survey. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(7):2136-2143. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp009>
7. Henriksen K, Chang A. The importance of Nephropathology in kidney cancer. *Semin Nephrol* 2020; 40(1):69-75.
8. Massari F, di Nunno V, Gatto L, et al. Should CARMENA Really Change our Attitude Towards Cytoreductive Nephrectomy in Metastatic Renal Cell Carcinoma? A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating Cytoreductive Nephrectomy in the Era of Targeted Therapy. *Targeted Oncology* 2018; 13(6):705-714. <https://doi.org/10.1007/s11523-018-0601-2>
9. Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) Demonstrated Superior Disease-Free Survival (DFS) Compared With Placebo as Adjuvant Therapy in Patients With Renal Cell Carcinoma (RCC) Following Surgery. 2021. <https://www.merck.com/news/mercks-keytruda-pembrolizumab-demonstrated-superior-disease-free-survival-dfs-compared-with-placebo-as-adjuvant-therapy-in-patients-with-renal-cell-carcinoma-rcc-following-surgery/>
10. Canino C, Perrone L, Bosco E. Targeting angiogenesis in metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018; 19(3):245-257.
11. Vogelzang NJ. Treatment options in metastatic renal carcinoma: An embarrassment of riches. *J Clin Oncol* 2006; 24(1):1-3. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.7234>
12. Porta C, Paglino C, Imarisio I, Bonomi L. Cytokine-based immunotherapy for advanced kidney cancer: past results and future perspectives in the era of molecularly targeted agents. *Scientific World Journal* 2007; 7:837-849. <https://doi.org/10.1100/tsw.2007.154>
13. Hasanov E, Gao J, Tannir N. The immunotherapy revolution in kidney cancer treatment. Scientific rationale and first-generation results. *Cancer J* 2020; 26(5):419-431.
14. Xu W, Atkins MB, McDermott DF. Checkpoint inhibitor immunotherapy in kidney cancer. *Nature Rev Urol* 2020; 17(3):137-150. <https://doi.org/10.1038/s41585-020-0282-3>
15. Perazella MA, Shirali AC. Nephrotoxicity of Cancer Immunotherapies: Past, Present and Future. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(8):2039-2052. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018050488>
16. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol: Cancer Clinical Trials* 2016; 39(1):98-106. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000239>
17. de Francisco ALM, Macía M, Alonso F, et al. *Onco-Nephrology: cancer, chemotherapy and kidney. Nefrología* 2019; 39(5):473-481. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.016>
18. Kwok G, Yau TCC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). *Human Vaccines Immunotherapeutics* 2016; 12(11):2777-2789. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1199310>
19. Ahamadi M, Freshwater T, Prohn M, et al. Model-Based Characterization of the Pharmacokinetics of Pembrolizumab: A Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced Solid Tumors. *CPT: Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017; 6(1):49-57. <https://doi.org/10.1002/psp4.12139>
20. Longoria TC, Tewari KS. Evaluation of the pharmacokinetics and metabolism of pembrolizumab in the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12(10):1247-1253. <https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1216976>
21. European medicines agency. https://www.ema.europa.eu/documents/productinformation/keytruda-epar-product-information_en.pdf (ultimo accesso il 1 Settembre 2021)
22. Patnaik A, Kang SP, Rasco D, et al. Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2015; 21(19):4286-4293. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2607>
23. Sathish JG, Johnson KG, Fuller KJ, et al. Constitutive Association of SHP-1 with Leukocyte-Associated Ig-Like Receptor-1 in Human T Cells. *J Immunol* 2001; 166(3):1763-1770. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.3.1763>
24. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Ann Rev Immunol* 2008; 26:677-704. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331>
25. Fessas P, Lee H, Ikemizu S, Janowitz T. A molecular and preclinical comparison of the PD-1-

- targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. *Semin Oncol* 2017; 44(2):136-140. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.06.002>
26. Hutchins B, Starling GC, McCoy MA, et al. Biophysical and immunological characterization and in vivo pharmacokinetics and toxicology in nonhuman primates of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab. *Mol Cancer Ther* 2020; 19(6):1298-1307. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-19-0774>
 27. Lee JH, Long GV, Menzies AM, et al. Association between circulating tumor DNA and pseudoprogression in patients with metastatic melanoma treated with anti-programmed cell death 1 antibodies. *JAMA Oncol* 2018; 4(5):717-721. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5332>
 28. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0.; 2017. <https://www.meddra.org/>
 29. Steinel NC, Lee EM, Viggiano D, Capasso A, Lee MW. The renal adverse effects of cancer immunotherapy. *J Nephrol* 2020; 33(3):467-481. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00691-2>
 30. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treatment Rev* 2016; 44:51-60. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.001>
 31. Tucci M, Passarelli A, Todisco A, et al. The mechanisms of acute interstitial nephritis in the era of immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11:1-13. <https://doi.org/10.1177/1758835919875549>
 32. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: A collaborative position paper. *Annal Oncol* 2016; 27(4):559-574. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv623>
 33. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annal Oncol* 2017; 28:119-142.
 34. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.; 2009. <http://www.meddrassso.com>
 35. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 2016; 90(3):638-647. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.04.008>
 36. Izzedine H, Mateus C, Boutros C, et al. Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(6):936-942. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw382>
 37. Peláez Bejarano A, Montero Pérez O, Inoriza Rueda A, Garrido Martínez MT. Interstitial nephritis with pembrolizumab: A case report and review. *J Oncol Pharm Prac* 2021; 27(4):1046-1051. <https://doi.org/10.1177/1078155220961553>
 38. Couey MA, Bell RB, Patel AA, et al. Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: Diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0645-6>
 39. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, et al. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: A multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(2):435-446. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019070676>
 40. González E, Gutiérrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008; 73(8):940-946. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002776>
 41. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: A case series. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(4):558-566. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.04.027>
 42. Moledina DG, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(12):2046-2049. <https://doi.org/10.2215/CJN.07630717>
 43. Gao B, Lin N, Wang S, Wang Y. Minimal change disease associated with anti-PD1 immunotherapy: A case report. *BMC Nephrol* 2018; 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0958-6>
 44. Thaijuen B, Madhira M, Bracamonte E. Ipilimumab granulomatous interstitial nephritis. *Am J Ther* 2015; 22(3):84-87. <https://doi.org/10.1097/mjt.0b013e3182a32ddc>
 45. Franzin R, Netti GS, Spadaccino F, et al. The Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Oncology and the Occurrence of AKI: Where Do We Stand? *Front Immunol* 2020; 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.574271>
 46. Perazella MA, Sprangers B. AKI in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14(7):1077-1079. <https://doi.org/10.2215/CJN.02340219>
 47. Strohbehn IA, Lee M, Seethapathy H, et al. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients on Dialysis: A Retrospective Case Series. *Am J Kidney Dis* 2020; 76(2):299-302. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.02.451>
 48. Mroue A, Moujaess E, Kourie HR, Azar H, Finianos S, Chelala D. Exploring the knowledge gap of immune checkpoint inhibitors in chronic renal failure: A systematic review of the literature. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2021; 157. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103169>
 49. Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do? *Kidney Int* 2020; 97(1):62-74. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.022>
 50. Murakami N, Mulvaney P, Danesh M, et al. A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant. *Kidney Int* 2021; 100(1):196-205. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.12.015>
 51. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: An institutional

- experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0585-1>
52. Cantini L, Merloni F, Rinaldi S, et al. Electrolyte disorders in advanced non-small cell lung cancer patients treated with immune check-point inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2020; 151. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102974>
 53. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol* 2019; 5(1). <https://doi.org/10.1186/s40842-018-0073-4>
 54. Chen Y, Tortorici MA, Garrett M, Hee B, Klamerus KJ, Pithavala YK. Clinical pharmacology of axitinib. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52(9):713-725. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0068-3>
 55. Hu-Lowe DD, Zou HY, Grazzini ML, et al. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. *Clin Cancer Res* 2008; 14(22):7272-7283. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0652>
 56. Inai T, Mancuso M, Hashizume H, et al. Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Cancer Causes Loss of Endothelial Fenestrations, Regression of Tumor Vessels, and Appearance of Basement Membrane Ghosts. Vol. 165; 2004.
 57. Spisarová M, Melichar B, Vitásková D, Študentová H. Pembrolizumab plus axitinib combination and the paradigm change in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Future Oncol* 2021; 17(3):241-254. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0079>
 58. Chen Y, Rini BI, Motzer RJ, et al. Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics and Safety of Axitinib. *Targeted Oncol* 2016; 11(2):229-234. <https://doi.org/10.1007/s11523-015-0389-2>
 59. Kopecky J, Ticha A, Janeckova H. Hemodialfiltration and plasma levels of axitinib in a patient with metastatic renal clear cell carcinoma. *Biomed Pap Med Falc Univ Palacky* 2018. <https://doi.org/10.5507/bp.2018.021>
 60. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New Eng J Med* 2019; 380(12):1116-1127. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1816714>
 61. Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(3):405-415. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30081-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30081-0)
 62. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(12):1563-1573. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30436-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30436-8)
 63. BA, Trucco MM, Subhawong TK, et al. Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcomas including alveolar soft-part sarcoma: a single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(6):837-848. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30153-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30153-6)
 64. European Medicine Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/su mmaries-opinion/kispplx>
 65. Taylor MH, Schmidt E v., Dutcus C, et al. The LEAP program: Lenvatinib plus pembrolizumab for the treatment of advanced solid tumors. *Future Oncol* 2021; 17(6):637-647. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0937>
 66. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 385(8):683-694. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106391>
 67. Capitanio U, Larcher A, Kriegmair M, et al. Do we truly care about functional outcomes for renal cancer patients? Multidisciplinarity is still far away. *Eur Urol* 2019; 75(2):349-350. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.040>