

## Malattia renale cronica e neoplasia: scelte etiche

### In depth review

Chiara Lenoci<sup>1</sup>, Gino Gobber<sup>2</sup>, Giuliano Brunori<sup>3</sup>

1 Scuola Specialità in Nefrologia, Università Studi di Verona

2 UOC Cure Palliative, APSS Trento

3 UOC Nefrologia e Dialisi, APSS Trento

#### Corrispondenza a:

Giuliano Brunori

U.O.M. Nefrologia e Dialisi

Direttore di Dipartimento Medico Specialistico

Ospedale S. Chiara - Trento

uff.: 0461904405

E-mail: giuliano.brunori@apss.tn.it

#### ABSTRACT

La prevalenza delle neoplasie e della malattia renale cronica aumentano entrambe con l'età. Di conseguenza i clinici si interfacciano sempre più di frequente con persone anziane con neoplasia che necessitano di dialisi, o con pazienti in terapia sostitutiva a cui viene diagnosticata una neoplasia. Di conseguenza il processo decisionale in questo contesto risulta particolarmente complesso ed articolato. Una scelta informata riguardo alla dialisi richiede un piano di cura personalizzato che consideri la prognosi e le opzioni terapeutiche per ogni condizione rispettando al contempo le preferenze dei pazienti. Il concetto di prognosi dovrebbe includere delle considerazioni sulla qualità di vita, sul functional status e sull'impatto delle cure. Una stretta collaborazione fra oncologi, nefrologi, geriatri e palliativisti è cruciale per le scelte ottimali di trattamento, e vi sono diversi strumenti disponibili per stimare la prognosi della neoplasia, la prognosi della Malattia renale e la prognosi età-correlata generale. La decisione riguardo all'avvio o all'interruzione del trattamento dialitico nei pazienti con neoplasia avanzata ha anche delle implicazioni etiche. Questo ultimo punto in particolare viene approfondito in questo articolo, abbiamo studiato le problematiche etiche con l'intento di fornire una guida per i nefrologi per gestire i pazienti con ESRD con neoplasia.

**PAROLE CHIAVE:** Malattia renale cronica, neoplasia, dialisi, etica, onconefrologia

## Neoplasia e malattia renale

Al giorno d'oggi, a livello mondiale, le neoplasie rappresentano una delle principali cause di morte, così come la malattia renale cronica in stadio terminale (ESRD) interessa percentuali sempre più ampie di popolazione [1, 2].

A partire dagli anni '70 la dialisi è diventata il trattamento salvavita per pazienti con insufficienza renale acuta o cronica in stadio terminale e negli ultimi decenni nei Paesi occidentali il numero di dializzati cresce del 5% annuo. Fra le principali cause vanno ricordate l'invecchiamento della popolazione generale e l'incidenza sempre più crescente di diabete mellito di tipo II, condizione frequentemente associata a deterioramento della funzione renale [2]. La terapia sostitutiva della malattia renale cronica permette una maggior sopravvivenza rispetto al paziente con malattia renale cronica terminale ma non dializzato, maggior sopravvivenza che può favorire la comparsa di neoplasie [3]. Nonostante siano stati riportati in letteratura risultati contrastanti tra i vari studi negli anni '90 del secolo scorso, più recentemente sono stati pubblicati studi che hanno dimostrato una maggiore incidenza per alcuni tipi di tumore nei pazienti in dialisi [4, 5].

In uno studio di coorte retrospettivo del 2018, che ha utilizzato i dati del Taiwan National Health Insurance che copre circa il 99% della popolazione della nazione, è stato dimostrato come nei pazienti in dialisi si osserva un aumentato rischio di comparsa per alcuni tipi di neoplasia. Il rischio risulta aumentato indistintamente nei pazienti in dialisi peritoneale o in dialisi extracorporea versus l'incidenza nella popolazione generale che non presenta malattia renale. Tra le neoplasie riscontrate le più frequenti erano quelle a carico delle vie urinarie extrarenali, vescicali e renali, del fegato e della tiroide [6].

Uchida e collaboratori hanno valutato la sopravvivenza media a 3 anni dall'inizio del trattamento sostitutivo in 454 pazienti in emodialisi e in 120 pazienti in trattamento con dialisi peritoneale. Nella popolazione in dialisi extracorporea è stato riportato un tasso di sopravvivenza del 65% al termine dei 3 anni di follow-up. Le cause di morte erano le malattie cardiovascolari nel 52% dei decessi, infettive nel 25% dei decessi e per neoplasia nel 12% dei decessi [6]. Nei pazienti in dialisi peritoneale si è osservata una sopravvivenza a 3 anni dell'81%, mentre le cause di morte erano infettive nel 36% dei casi, cardiovascolari nel 24% e oncologiche nel 6% dei casi ( $p = \text{NS}$  per morte da neoplasie fra emodialisi e dialisi peritoneale). Va infine sottolineato come in letteratura sia riportato un tasso di sopravvivenza nei pazienti con ESRD e neoplasia inferiore a quello dei pazienti con malattia renale cronica terminale senza neoplasia [6] e un tasso di mortalità elevato anche nei pazienti oncologici con danno renale acuto [7, 8].

Il meccanismo attraverso cui la malattia cronica renale end-stage possa influenzare lo sviluppo del cancro non è ancora ben compreso e si ipotizza una eziologia multifattoriale: il danno ossidativo aumentato nei pazienti uremici che danneggia il DNA predispone a mutazioni genetiche [8] e altera la riparazione del DNA [9, 10], l'accumulo di agenti cancerogeni dovuto a ridotta escrezione renale quali ad esempio i prodotti finali della glicosilazione o l'omocisteina. Oltre a questi sono riportati fra i fattori favorevoli la comparsa di neoplasia lo stato infiammatorio cronico determinato dall'utilizzo di sostanze bioincompatibili e gli stress meccanici [11], lo stato immunitario maggiormente compromesso nei pazienti con CKD e ancor più nei pazienti in dialisi che espone i pazienti a maggiore probabilità di infezioni croniche come HBV, HCV, EBV [12]. Non bisogna infine dimenticare che alcuni farmaci utilizzati per il trattamento delle glomerulonefriti o delle vasculiti, quali l'azatioprina o la ciclofosfamide, sono riconosciuti come sostanze potenzialmente cancerogene e associate a maggior rischio di sviluppo rispettivamente del cancro della cute, di linfomi e del cancro della vescica [13, 14].

## ESRD e trattamenti antineoplastici

Come nefrologi ci troveremo sempre più spesso a trattare pazienti con ESRD o già in dialisi che sviluppano un tumore (degno di nota è che spesso la diagnosi di cancro viene fatta grazie ai programmi di screening per inserimento in lista trapianto) così come gli oncologi dovranno gestire pazienti oncologici con ESRD o in dialisi. Le prescrizioni dovranno essere adattate in termini di adeguamento del dosaggio e del tempo di somministrazione al fine di prevenire effetti collaterali renali e non, dovuti alla modifica della farmacocinetica dei farmaci antitumorali in pazienti con alterata funzione renale. La corretta conoscenza della farmacocinetica dei farmaci antineoplastici permetterà così di evitare gli effetti tossici dovuti ad accumulo del farmaco per la minore escrezione renale, così come l'inefficacia terapeutica dovuta alla somministrazione di una dose non adeguata e ridotta arbitrariamente a scopo precauzionale.

Si sa ancora poco sulla gestione dei farmaci citotossici in pazienti con ESRD e ancor meno sulla tempistica ottimale e sugli aggiustamenti di dosaggio necessari a seconda delle sessioni di dialisi. La mancanza di conoscenza e dati riguardanti l'uso sistemico di questi farmaci può portare ad un uso improprio dei chemioterapici e ad effetti tossici fatali in questi pazienti. Pertanto, è importante monitorare attentamente anche tutti gli effetti extra-renali correlati alla dose durante l'uso di tali farmaci. In questi anni si è avuto un significativo progresso nella gestione delle patologie oncologiche nei pazienti con malattia renale; quindi, i pazienti con ESRD devono avere le stesse probabilità di trattamento che hanno i soggetti senza malattia renale cronica. Infatti, alcuni studi hanno riportato che la sopravvivenza mediana dei pazienti con insufficienza renale con mieloma multiplo era inferiore nei pazienti non trattati con chemioterapia rispetto ai pazienti trattati con vincristina, adriamicina e desametasone (2 mesi vs 10 mesi) e melfalan (2 mesi vs 12 mesi) [15, 16].

Sembra tuttavia che i medici siano riluttanti ad utilizzare farmaci antitumorali nei pazienti in trattamento dialitico cronico con diagnosi di neoplasia. I pazienti in dialisi richiedono un'attenzione specifica soprattutto per la gestione dei farmaci antineoplastici poiché, nonostante gli effetti renali non siano più un problema nel paziente dializzato, è altrettanto vero che sono più esposti agli altri effetti collaterali extrarenali correlati alla dose. Questo dipende dal fatto che la maggior parte dei farmaci citotossici sono escreti prevalentemente a livello renale in forma immodificata o come metabolita attivo e dunque tossici. Nello studio multicentrico CANDY (CANcer and DialYsis, 2012), i ricercatori francesi hanno analizzato le dosi/intervalli di farmaci antitumorali somministrati in 178 pazienti in dialisi cronica che avevano sviluppato un tumore, aggiustandone il dosaggio per la funzione renale/sessione di dialisi al fine di evitare l'eliminazione prematura del farmaco durante le sessioni di dialisi [17], dimostrando che con il dosaggio appropriato del farmaco antineoplastico i pazienti oncologici con malattia renale in trattamento sostitutivo possono essere trattati come i pazienti non dializzati. Pertanto, è fondamentale utilizzare i dati disponibili per regolare la dose di farmaci antitumorali per questi pazienti e programmarne la somministrazione in base alle sessioni di dialisi. Ad esempio, nei pazienti in emodialisi che ricevono i sali di cisplatino, le dosi iniziali di cisplatino devono essere ridotte del 50% per evitare sovradosaggio e problemi di tolleranza, che possono mettere a rischio la possibilità di proseguire il trattamento chemioterapico. Questo perché il cisplatino è irreversibilmente legato alle proteine plasmatiche mentre la dose di farmaco libera è dializzabile e per questo deve essere somministrato dopo le sessioni di dialisi o nei giorni di non dialisi. Per altri farmaci non rimossi dal trattamento dialitico, come la doxorubicina, il rituximab, la vinblastina o la vincristina, la somministrazione può essere effettuata in qualsiasi momento e non necessita di aggiustamenti di dose [17]. Dunque, l'ESRD non è da considerare una controindicazione assoluta alla somministrazione di farmaci antitumorali, ma questi richiedono una gestione specifica in termini di dosaggio e tempo di somministrazione rispetto alla seduta di dialisi.

## Approccio multidisciplinare alle cure

È dunque necessario un approccio multidisciplinare che includa oncologi, nefrologi e farmacologi per gestire correttamente i pazienti oncologici che presentano ESRD e proporre quindi una strategia farmacologica antitumorale adattata a questi pazienti che sviluppano tumori piuttosto che controindicarla sistematicamente, utilizzando le scarse raccomandazioni che derivano prevalentemente da report basati su singoli casi clinici e non da studi con una significativa numerosità di pazienti dializzati (che pur essendo scarse sono le uniche disponibili) e raccogliere correttamente i dati osservati nei pazienti trattati per avere ulteriori strumenti a disposizione per il trattamento delle neoplasie nei pazienti con ESRD o in dialisi [18, 19].

Pertanto si rende sempre più necessario, alla luce anche della continua introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci antitumorali, poter disporre di algoritmi terapeutici basati sullo stato fisico del soggetto, sulla mortalità prevista per malattia renale, sul tempo di dialisi, sul tipo e stadio della neoplasia, sull'impatto che il trattamento potrà avere sul grado di autonomia del paziente e il risultato ottenuto dall'algoritmo potrà quindi essere di supporto al clinico nella scelta terapeutica (sì terapia vs no terapia).

## Scelte etiche

Alla luce dell'età media di inizio trattamento dialitico sempre più avanzata (nel mondo occidentale è attorno ai 69 anni), della possibile comparsa di neoplasia nel corso del trattamento dialitico, delle attese dei pazienti e familiari in un'epoca sempre più connessa e con informazioni non sempre attendibili, è lecito che la comunità dei professionisti si chieda: *“è giusto trattare i pazienti dializzati con riscontro di neoplasia quando anche in condizioni di “no neoplasia” hanno una minor sopravvivenza rispetto alla popolazione generale? Tratto tutti indistintamente, non tratto nessuno, quali strumenti posso utilizzare per supportarmi nella decisione?”*.

La scelta decisionale in questo caso richiede, a nostro giudizio, il supporto della bioetica, branca della filosofia che nasce con lo sviluppo delle scienze e delle tecnologie biomediche (la scoperta della struttura a doppia elica del DNA e la conseguente ingegneria genetica, la preparazione della pillola per la contraccezione ormonale, lo sviluppo del trapianto d'organo, il sostegno artificiale delle funzioni vitali, il concepimento in vitro, la clonazione come esempi di innovazioni che hanno generato grandi discussioni fra i clinici) e che si occupa dell'analisi razionale dei problemi morali emergenti nel campo delle scienze biomediche, proponendosi di definire criteri e limiti di liceità alla pratica medica e alla ricerca scientifica, affinché il progresso avvenga nel rispetto di ogni persona umana e della sua dignità.

Il termine bioetica, coniato agli inizi del '900, fu utilizzato nella sua accezione comune dall'oncologo statunitense Van Rensselaer Potter che, nel 1970, lo inserì nel titolo del suo testo *“Bioetica: la scienza della sopravvivenza”* spiegando il termine bioetica come *“la scienza che consente all'uomo di sopravvivere utilizzando i suoi valori morali di fronte all'evolversi dell'ecosistema”* [19].

La bioetica nasce quindi dall'esigenza di integrare tra loro nuove conoscenze e nuovi saperi con l'obiettivo di definire in maniera forte e razionale i criteri di regolamentazione della prassi biomedica e garantire la libertà di ricerca scientifica nel rispetto dei diritti umani fondamentali. Si può quindi dire che questo nuovo approccio alle grandi questioni mediche nasce dal dialogo e dal confronto tra biologia, medicina, filosofia, teologia, sociologia, antropologia, economia, diritto, politica, bioingegneria e, in questi tempi anche dalla discussione sull'information technology. Partendo dalla descrizione del dato scientifico, biologico o medico, la bioetica esamina la legittimità dell'intervento dell'uomo sull'uomo, avendo come orizzonte di riferimento la persona in tutte le sue dimensioni: fisiche, psichiche e spirituali.

Il fine del giudizio bioetico non è solo quello di dire ‘come’ si deve agire, ma ‘perché’ si deve agire in quel modo.

Da notare che la bioetica è cosa ben diversa dall’etica poiché quest’ultima è una branca della filosofia che si occupa del comportamento umano, studia i fondamenti che permettono di assegnare ai comportamenti umani uno status normativo, ovvero distinguerli in buoni, giusti, leciti, rispetto ai comportamenti ritenuti ingiusti, illeciti, sconvenienti o cattivi secondo un ideale modello comportamentale. Come disciplina affronta questioni inerenti alla moralità umana definendo concetti come il bene e il male, il giusto e lo sbagliato, la virtù e il vizio, la giustizia e il crimine.

Mentre per Deontologia Professionale intendiamo l’insieme delle regole morali che disciplinano l’esercizio di una determinata Professione (regole che la stessa professione, attraverso un proprio codice, si è data).

Da qui l’importanza di comprendere che la Deontologia Professionale (concetto che nella medicina trova forma scritta nella sua carta fondamentale – il Codice Deontologico) risulta essere l’insieme di quelle connotazioni prescrittive vincolanti per ciascun medico, pena la censura o radiazione, che la categoria professionale si è data per meglio esercitare la professione (contro morale = immorali). Va pertanto ribadito che il “Codice Deontologico” non è stato elaborato partendo da precetti etici, e infatti nel codice sono contenute alcune regole che possono contrastare con il giudizio etico di alcuni suoi membri (ad esempio le norme che disciplinano l’interruzione della gravidanza).

Queste regole hanno la finalità di rappresentare i binari entro i quali la Professione debba essere esercitata, ed allo stesso tempo cosa il cittadino può “aspettarsi” dal professionista. Ecco perché il Codice è soggetto a revisione periodica, essendo considerato un “patto” è come tale soggetto a revisione tra le parti. Tornando ai concetti di bioetica, per quanto riguarda la sua applicazione in ambito medico, si sono individuati 4 principi, riconosciuti come finalità implicite di questa pratica, cui fare riferimento in senso regolativo. Essi sono:

- Il principio di autonomia, con il quale si riconosce e si afferma il dovere di rispettare l’individuo nella sua autodeterminazione, il suo diritto ad avere opinioni, a compiere delle scelte e ad agire in base a valori e convinzioni personali, nonché il dovere di promuovere l’autonomia dei diversi soggetti coinvolti nel processo di cura;
- Il principio di non maleficenza, con il quale si riprende il tradizionale principio ippocratico del *primum non nocere* e si afferma il dovere di non provocare intenzionalmente un danno;
- Il principio di beneficenza, che possiamo vedere come versione positiva del principio di non-maleficenza, inteso alla prevenzione o rimozione di un danno e alla promozione del bene del paziente;
- Il principio di giustizia, che sottolinea l’esigenza di equità e giustizia della pratica medica e sanitaria e introduce la dimensione socioeconomica e politica tra i fattori determinanti questo settore [20].

### **Percorso decisionale nei pazienti con ESRD e neoplasia**

Ed ecco che alla luce di tali premesse, dinanzi ad un paziente oncologico con ESRD o in dialisi il medico dovrebbe proporre un piano di assistenza personalizzato che consideri la prognosi e le opzioni terapeutiche per ogni condizione, rispettando anche le preferenze del paziente. Il concetto di prognosi dovrebbe includere considerazioni sulla qualità della vita, lo stato funzionale e l’onere dell’assistenza.

La stretta collaborazione tra oncologi, nefrologi, palliativisti e geriatri è fondamentale per prendere decisioni terapeutiche ottimali e sono disponibili diversi strumenti per definire la prognosi della neoplasia, la prognosi della malattia renale e la prognosi generale correlata all'età. Prove emergenti mostrano che questi strumenti di valutazione geriatrica, che misurano i gradi di fragilità, sono utili nei pazienti con malattia renale cronica. Nella review pubblicata su Lancet nel 2021, si cerca di fornire strumenti ai medici per guidare il processo decisionale in merito all'inizio e alla fine della dialisi nei pazienti con cancro avanzato [21]. Lo scenario che possiamo avere di fronte è duplice: il primo scenario è che i pazienti con neoplasia nota possono sviluppare ESRD e richiedere la necessità di iniziare un trattamento sostitutivo; il secondo scenario è che i pazienti con ESRD in dialisi sviluppino una neoplasia che potrebbe richiedere di non continuare la terapia dialitica. Il problema di trattare o non trattare queste condizioni cliniche spesso si pone nei pazienti più anziani con ESRD associata ad altre comorbidità, una popolazione che inoltre in una percentuale sostanziale mostra una significativa compromissione funzionale e cognitiva [22, 23] oppure perde l'indipendenza personale entro i primi mesi o anni di dialisi [24].

Bisogna tener presente, tuttavia, che non vi è una sostanziale eterogeneità nel processo di invecchiamento, e ciò comporta importanti variazioni nei modelli di trattamento e nei risultati nei pazienti più anziani. Inoltre, ci sono poche prove su cui basare le decisioni terapeutiche per i pazienti anziani con tumore e malattia renale, perché questo gruppo è notevolmente sottorappresentato negli studi clinici [25, 26].

Poiché l'età cronologica da sola non è un buon indice descrittivo dell'eterogeneità nel processo di invecchiamento, è necessario un modo sistematico e basato sull'evidenza per valutare la salute e la resilienza di un individuo e per guidare le decisioni terapeutiche oncologiche. Per colmare questa lacuna è stato proposto come approccio la valutazione geriatrica completa (CGA) [27].

La CGA è definita come un processo diagnostico multidimensionale e interdisciplinare fornendo una solida base per un processo decisionale condiviso perché raccoglie informazioni sulle capacità e sui limiti funzionali e psicosociali che sono legati alla discussione di ciò che conta di più nella vita quotidiana del singolo paziente. Con queste informazioni raccolte obiettivamente, il team medico è in grado di sviluppare un piano coordinato e integrato per il trattamento e il follow-up a lungo termine [28, 29].

Dato il contesto complesso dovuto sia alla neoplasia che alla malattia renale (e della possibile fragilità), in questa popolazione è fortemente raccomandato di non utilizzare la sola valutazione geriatrica ma di utilizzare l'intero processo CGA per fornire la migliore assistenza e includere assistenti e infermieri del servizio dialisi nel team interdisciplinare CGA. I punteggi Performance Status e Karnofsky Performance Status dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) sono rapidi e semplici da accertare, ma non hanno una sensibilità sufficiente per rilevare la fragilità in modo efficiente. Inoltre, queste misurazioni non danno informazioni dettagliate sull'esatta gravità dei problemi geriatrici nei diversi domini. In uno studio di Hurria e colleghi, il Karnofsky Performance Status non è stato in grado di prevedere la tossicità della chemioterapia, mentre i componenti della valutazione geriatrica hanno aggiunto un valore sostanziale nel predirli [30].

Diversi studi hanno dimostrato che la maggior parte dei componenti del CGA ha un valore prognostico indipendente per la sopravvivenza (es., stato funzionale [31, 32], stato nutrizionale [33-36] e salute mentale [31, 32]), con la nutrizione costantemente tra i più forti predittori di esito. Tuttavia, un CGA completo richiede tempo, quindi per selezionare i pazienti che trarrebbero i maggiori benefici dalla valutazione geriatrica, sono stati sviluppati numerosi strumenti di screening geriatrico (ad esempio, Geriatric 8 – noto anche come G8 – [37], l'indagine sugli anziani vulnerabili [38], e la versione fiamminga del Triage Risk Screening Tool [39]).

Inoltre, nei pazienti con malattia renale avanzata, ci sono rapporti secondo i quali la valutazione geriatrica è utile per informare il processo decisionale condiviso in merito alla scelta della modalità e per massimizzare le opportunità di riabilitazione e mantenimento dell'indipendenza [40, 41]. È stato suggerito che la CGA dovrebbe essere eseguita, e dovrebbe essere applicata per la pianificazione avanzata dell'assistenza, al momento dell'inizio della dialisi e poi riveduta quando si verifica un cambiamento importante nella salute o nello stato funzionale di un paziente, come nel caso di un ricovero in ospedale [40].

Il trattamento dialitico è da considerarsi come "terapia salvavita", ma in alcune situazioni può essere visto anche come un prolungamento sproporzionato della vita e che può peggiorare la qualità della vita del paziente attraverso l'aumento del carico di cure. Compito del clinico, pertanto, è di "*dare vita agli anni, non anni alla vita*". Molti pazienti con ESRD sono fragili e hanno molteplici comorbidità e la loro sopravvivenza globale in dialisi cronica rimane bassa, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni inferiore al 50%; tuttavia, vi è un'elevata variazione interindividuale a seconda dell'età, dello stato funzionale e della presenza di comorbidità specifiche al momento dell'inizio della terapia renale sostitutiva [42, 43]. Oltre alle complicazioni mediche, è ben noto che l'inizio della terapia renale sostitutiva è associato ad un improvviso declino funzionale e ad una diminuzione della qualità della vita [44, 45]. Lo stato funzionale è un risultato importante per i pazienti più anziani, la maggior parte dei quali dà priorità allo stato funzionale rispetto al prolungamento della vita [46]. Inoltre, vi è una maggiore probabilità per i pazienti in dialisi di morire in ospedale o in hospice e la maggior parte dei pazienti in dialisi riceve negli ultimi anni di vita un trattamento sproporzionato rispetto ai bisogni del soggetto [47].

Nella popolazione anziana, attraverso l'uso di questionari anonimi, si rileva un'alta percentuale di persone che prova rimpianto per aver iniziato il trattamento sostitutivo. Ad esempio, Saeed e colleghi hanno rilevato che il rimpianto decisionale si è verificato in 82 (21%) dei 397 pazienti sottoposti a dialisi cronica [48]. L'invecchiamento della popolazione, l'evoluzione dei pazienti anziani avviati al trattamento dialitico, l'aumento delle ospedalizzazioni legate al trattamento hanno nel tempo favorito il dibattito sull'utilizzo della gestione conservativa come alternativa al trattamento dialitico almeno nella gestione dei pazienti anziani e grandi anziani [47, 49]. Questo sviluppo è stato ben illustrato da Verberne e colleghi che hanno confrontato retrospettivamente i risultati della cura conservativa rispetto alla terapia renale sostitutiva in 311 pazienti olandesi di età pari o superiore a 70 anni [50, 51]. Sebbene questo studio abbia rilevato che questi pazienti di età pari o superiore a 70 anni sottoposti a terapia renale sostitutiva avevano una sopravvivenza significativamente più lunga rispetto a quelli che avevano scelto un trattamento conservativo (tempo medio di sopravvivenza dalla data della decisione sulla cura 3,1 anni vs 1,5 anni rispettivamente; log-rank  $p < 0,001$ ), non è stata osservata alcuna differenza significativa nel sottogruppo di pazienti di età pari o superiore a 80 anni (2,1 anni vs 1,4 anni rispettivamente, log-rank  $p = 0,08$ ). Inoltre, mentre i pazienti di età pari o superiore a 70 anni con comorbidità grave (ossia, punteggio di comorbidità di Davies  $\geq 3$ ) che hanno scelto la terapia sostitutiva renale hanno comunque vissuto significativamente più a lungo rispetto a quelli che hanno scelto la cura conservativa, la differenza di sopravvivenza è stata inferiore rispetto a quelli con meno comorbidità (1,8 anni mediani di sopravvivenza dalla scelta della decisione terapeutica vs 1,0, log-rank  $p = 0,02$ ) [50].

Non iniziare la dialisi, o interromperla, è quindi una valida opzione terapeutica anche nelle persone anziane con neoplasia, in particolare se la prognosi della neoplasia o la prognosi generale correlata all'età è sfavorevole. L'équipe medica ha l'obbligo etico nei confronti del paziente di delineare la diagnosi e di evidenziare l'opzione della dialisi senza omettere informazioni sul rapporto rischio-beneficio. Il paziente può anche decidere di provare la dialisi a tempo limitato, prendendosi il tempo necessario per prendere la decisione definitiva di interrompere o proseguire la dialisi. Allo stesso

modo, dovrebbe essere descritta la possibilità alternativa di un approccio conservativo con cure palliative. I pazienti hanno il diritto di rinunciare a qualsiasi trattamento, ma non possono richiedere la somministrazione di una terapia che l'équipe medica ritiene futile [21]. Come precedentemente ricordato nella pratica clinica si possono prevedere diversi scenari: pazienti con neoplasia nota che sviluppano ESRD e pazienti con ESRD in dialisi che sviluppano una neoplasia. Nel primo scenario sarà importante per il paziente e per l'oncologo comprendere l'effetto dell'ESRD e elaborare un'ipotesi di prognosi con e senza dialisi, in modo che si possa prendere una decisione informata sull'inizio della dialisi. Nel secondo caso diventano rilevanti altre domande: quali sono le opzioni diagnostiche e terapeutiche e qual è la (probabile) prognosi della neoplasia? Qual è la prognosi del paziente, data la sua attuale fragilità, lo stato di salute generale e le comorbidità? In che modo questo è influenzato dalla neoplasia, con e senza trattamento? Quali saranno gli effetti delle possibili opzioni terapeutiche oncologiche per questo specifico paziente, dato il suo stato di fragilità? Cosa significa questo per la scelta del trattamento oncologico? Qual è la prognosi per la malattia renale allo stadio terminale, con e senza dialisi? Qual è l'effetto atteso del proseguo o della sospensione della dialisi in questo particolare paziente, dato il suo stato di fragilità? Cosa significa questo per la decisione terapeutica? Quanto dell'attuale stato di fragilità del paziente è determinato dai sintomi legati alla neoplasia o alla malattia renale e che potrebbero essere alleviati iniziando il trattamento? Cosa succede se il paziente non prosegue il trattamento dialitico oppure non inizia la terapia antitumorale?

Per guidare la discussione con il paziente, sono pertanto necessarie molte informazioni sulla futura evoluzione della malattia e, in particolare, informazioni da tre diversi punti di vista: quello oncologico, quello geriatrico e quello renale. Dal punto di vista oncologico, gli oncologi devono informare il paziente sullo sviluppo previsto della malattia, con e senza iniziare o continuare la terapia antitumorale. Dal punto di vista geriatrico, i geriatri sono nella posizione migliore per informare i pazienti sui possibili effetti sull'indipendenza, sulla funzionalità e sulla qualità della vita in generale per una persona della loro età e grado di fragilità. Dal punto di vista renale, la prognosi renale è un preambolo importante nelle discussioni con il paziente ed è determinata dalla funzione renale residua e dalla gravità della patologia renale sottostante. Anche se difficilmente esatta, il nefrologo può stimare l'evoluzione di una malattia (mesi/anni prima di necessità della terapia sostitutiva). Strumenti prognostici convalidati possono aiutare in questo contesto, ad esempio, l'Equazione del rischio di insufficienza renale [52, 53]. Alla luce del declino cognitivo che può manifestarsi nel periodo successivo all'inizio della terapia sostitutiva, è pertanto importante iniziare le discussioni sull'inizio o la fine della dialisi il prima possibile nel decorso clinico del paziente, per consentire un processo decisionale informato e condiviso (équipe-paziente-familiari).

Fornire informazioni è essenziale ed i pazienti che decidono se iniziare o interrompere la dialisi devono essere informati della loro prognosi e del possibile carico di sintomi che si presenteranno alla sospensione del trattamento o al non avvio della terapia sostitutiva. L'alternativa al non avvio della terapia dialitica rimane la massima gestione conservativa, un approccio che comprende il trattamento di supporto per alleviare il carico dei sintomi nei pazienti con ESRD, oltre a misure per preservare la funzione renale residua [54]. Fra queste ultime ricordiamo la prevenzione di episodi di ipotensione prolungata (controllo idratazione, uso ragionato della terapia ipotensiva, presenza di vomito o diarrea), il non utilizzo di farmaci nefrotossici (quali ad esempio i farmaci antinfiammatori non steroidei o gli aminoglicosidici) e il corretto utilizzo delle procedure che richiedono l'uso del mezzo di contrasto per via endovenosa. Gli strumenti di valutazione dei sintomi sono importanti per guidare e valutare il trattamento scelto e attualmente sono disponibili per questo scopo una moltitudine di strumenti [55, 56]. Uno studio di Van der Willik e colleghi [55] ha esaminato 121 questionari per la valutazione dei sintomi e ha identificato l'indice dei sintomi della dialisi (DSI, Dialysis Symptom Index) come il migliore della sua classe [55].



Il delicato equilibrio tra il trattamento e la palliazione nel paziente nefropatico con neoplasia (sia nel paziente già in trattamento che in quello che deve iniziare trattamento dialitico) ha portato in questi ultimi anni all'individuazione di una nuova specializzazione in rapida evoluzione quale è l'onco-nefrologia, che centralizza le competenze oncologiche, nefrologiche e geriatriche per permettere la definizione del percorso di cura del paziente anziano e nefropatico con neoplasia [57]. Le decisioni terapeutiche vanno quindi condivise attraverso un confronto tempestivo tra pazienti, familiari o caregiver e professionisti, sui delicati argomenti della prognosi e delle preferenze del paziente. La pianificazione anticipata dell'assistenza delinea i confini della perseveranza terapeutica in base alle preferenze dei pazienti [57] e mira a preparare i pazienti e i loro caregiver al processo decisionale di fine vita, nel tentativo di migliorare la qualità della vita, senza necessariamente estenderla [58]. Al termine del percorso di confronto, che può richiedere anche momenti di interruzione per permettere una adeguata elaborazione delle informazioni ricevute al paziente e ai familiari, si definisce in maniera dettagliata la pianificazione dell'assistenza (escalation terapeutica, sospensione trattamento dialitico, palliazione). Condivisione, informazione corretta, tempo per l'elaborazione delle decisioni, supporto al paziente e ai familiari nel percorso decisionale sono step fondamentali perché il percorso di cura sia basato sulle conoscenze del clinico e sulle volontà del paziente e dei caregiver.

Nei pazienti con malattia renale cronica, di solito c'è una relazione terapeutica di lunga data tra il nefrologo e il paziente, e questa relazione favorisce le discussioni congiunte. Nel caso di riscontro di neoplasia in un soggetto dializzato cronico deve essere valutato il peso del trattamento dialitico (sia in termini assistenziali che di impatto sulla vita del paziente) e il vantaggio di sopravvivenza che il trattamento dialitico può dare, valutazione che si rende particolarmente necessaria nei pazienti anziani fragili. Le informazioni predittive sulla sopravvivenza attesa con o senza un trattamento antineoplastico specifico sono importanti per i pazienti nel processo decisionale. La complessità di questo contesto è che la prognosi globale (cioè il corso anticipato della convivenza con una malattia), è determinata da almeno tre fattori, in parte indipendenti: la prognosi della neoplasia, la prognosi associata alla fragilità (che include altre comorbidità, lo stato funzionale e le sindromi geriatriche) e la prognosi basata sulla malattia renale. Tuttavia, la prognosi è più della sola aspettativa di vita; una definizione più ampia è quella di considerare la prognosi come la visione anticipata della convivenza con una malattia [59].

Nel campo dell'oncologia, ci sono molti dati sui fattori prognostici di sopravvivenza in diversi tipi di tumore. L'età è spesso tra questi fattori prognostici, ma i fattori correlati al tumore (es., le caratteristiche del tumore, l'estensione della malattia) sono generalmente più importanti e la fragilità è raramente inclusa perché non è stata spesso misurata in studi precedenti. Successivi studi oncologici hanno iniziato a integrare i parametri di fragilità (misurati dalla valutazione geriatrica) quando si guarda alla prognosi e alla tolleranza al trattamento. La valutazione geriatrica nei pazienti anziani con neoplasia è in grado di rilevare problemi e rischi non identificati a cui possono essere applicati interventi mirati, prevedere esiti avversi (es., tossicità, declino funzionale o cognitivo, complicanze postoperatorie) [60]. Infine, per il paziente in terapia conservativa o in trattamento dialitico con la neoplasia in cura attiva è necessaria la presa in carico "continuativa e transmuraria (territorio-ospedale-territorio)", sul modello delle cure simultanee, in questo caso "onco-nefro-palliative". Inoltre, il concetto di prognosi deve includere considerazioni sulla qualità della vita, lo stato funzionale, l'onere dell'assistenza e delle cure, le speranze e le preoccupazioni dei pazienti e la possibilità di eventi imprevedibili. Sulla base di tutte queste considerazioni, il medico può aiutare il paziente a prendere decisioni che abbiano senso per il paziente nella propria vita [61].

Ovviamente vanno garantiti alla persona con prognosi infausta il non abbandono (ageismo) garantendo un supporto base al paziente, il sollievo delle sofferenze attraverso l'attivazione delle

cure palliative, il rispetto di tutti i diritti della persona (dignità) e il diritto alla verità/speranza attraverso un'informazione veritiera.

Per alcuni pazienti la prognosi potrebbe essere principalmente determinata dalla fragilità, per altri dalla progressione della neoplasia e per altri dal problema renale. La CGA è un processo diagnostico multidisciplinare e multidimensionale in cui vengono valutate le capacità mediche, nutrizionali, funzionali e psicosociali. Questo modello di valutazione geriatrica può aiutare a rilevare problemi geriatrici non riconosciuti, consentire un intervento precoce e portare a strategie di trattamento sempre più individualizzate [62].

### **Documenti società scientifiche**

Per aiutare nella decisione delle cure sempre più individualizzate sono stati elaborati diversi documenti condivisi sia a livello nazionale che internazionale. Fra i vari documenti, segnaliamo quelli elaborati a livello nazionale, che oltre alle basi scientifiche derivate dalla letteratura, riflettono anche il pensiero elaborato su queste problematiche in numerosi convegni fra nefrologi, giuristi, palliativisti, geriatri, medici legali. Il documento *“Grandi insufficienze d'organo end-stage: cure intensive o cure palliative?”* è stato promosso dal Gruppo di Studio di Bioetica della Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) [63]. Il testo è stato elaborato dopo un intenso lavoro di circa due anni da esperti di varie specialità e professionalità impegnati nella gestione dei malati affetti da patologie cronic-degenerative in fase end-stage. L'obiettivo è quello di fornire strumenti di valutazione e un percorso decisionale per definire con maggiore appropriatezza etico-clinica il trattamento di tali malati che giungono nei dipartimenti di emergenza o che sono ricoverati nei reparti ospedalieri per acuti. In data 22 Aprile 2012 il presente documento è stato approvato ad unanimità dal Consiglio Direttivo della SIAARTI ed il 24 Maggio 2013 dal Consiglio Direttivo Nazionale Società Italiana Medicina Emergenza Urgenza (SIMEU).

Altro documento utile per la definizione condivisa del processo delle cure è il *“Documento condiviso SICP-SIN”* frutto del tavolo di lavoro intersocietario fra la Società Italiana Cure Palliative e la Società Italiana di Nefrologia, approvato da entrambi i consigli Direttivi al termine di un percorso di elaborazione durato tutto il 2015. Nel documento si possono trovare gli strumenti utili per l'identificazione precoce nel paziente con malattia renale cronica avanzata del bisogno di cure palliative, gli aspetti di natura etico-giuridica e le possibili opzioni terapeutiche.

Due documenti che pongono quindi le basi per una corretta e fattiva collaborazione fra i diversi professionisti, e che per quanto ci compete da un supporto particolare a noi nefrologi e ai palliativisti, aiutandoci nelle decisioni di cura che hanno, sempre più, aspetti etici oltre che clinici [64, 65].

## BIBLIOGRAFIA

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>.
2. Teresa K. Chen, MD, MHS, Daphne H. Knicely et al. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management. A Review. 2019;322(13):1294-1304. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>
3. Cornelia Charles, Allison H Ferris. Chronic Kidney Disease. *Prim Care.* 2020; 47: 585-595. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.001>.
4. Jolanta Malyszko, Petra Tesarova, Giovambattista Capasso, Anna Capasso. The link between kidney disease and cancer: complications and treatment. *Lancet* 2020; 396:277-287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30540-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30540-7).
5. Yi-Che Lee, Shih-Yuan Hung, Lin CW et al. Is there different risk of cancer among end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis? *Cancer Med.* 2018; 7: 485-498. <https://doi.org/10.1002/cam4.1289>.
6. Uchida K, Shoda J, Sugahara S et al. Comparison and survival of patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis in a single center. *Adv Perit Dial* 2007; 23: 144-9.
7. Lees J S, Elyan B, Herrmann S et al. The 'other' big complication: how chronic kidney disease impacts on cancer risks and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38:1071-1079. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac011>.
8. Rosner MH, Jhaveri KD, McMahon BA, Perazella MA. Onconephrology: The intersections between the kidney and cancer. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 47-77. <https://doi.org/10.3322/caac.21636>.
9. Che Lee, Shih-Yuan Hung, Hao-Kuang Wang et al. Is there different risk of cancer among end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis? *Cancer Medicine* 2018; 7: 485-498. <https://doi.org/10.1002/cam4.1289>.
10. Lei Tang, Chunyang Li, Wenwen Chen et al. Causal Association between Chronic Kidney Disease and Risk of 19 Site-Specific Cancers: A Mendelian Randomization Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022, 31: 1233–1242. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-1318>
11. Vamvakas S, Bahner U, Heidland A. Cancer in end-stage renal disease: potential factors. *Am. J. Nephrol.* 1998 ; 18: 89–95. <https://doi.org/10.1159/000013314>.
12. Schollmeyer, P, Bozkurt F. The immune status of the uremic patient: hemodialysis vs. *Clin. Nephrol.* 1988; 30: S37–S40
13. Heijl C, L Harper, O Flossmann, et al. Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1415-21. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.145250>.
14. Faurschou M, Mellemkjaer L, Voss A, et al. Prolonged risk of specific malignancies following cyclophosphamide therapy among patients with granulomatosis with polyangiitis. 2015; 54: 1345-50. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu372>.
15. Koichi Suyama, Yuji Miura. Anticancer drug therapy for patients with renal dysfunction. *Int J Clin Oncol* 2023; 28 :637-643. <https://doi.org/10.1007/s10147-023-02315-z>.
16. Irish AB, Winearls CG, Littlewood T. Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. *Q J Med* 1997; 90: 773-80. <https://doi.org/10.1093/qjmed/90.12.773>.
17. Janus N, Launay-Vacher V, Thyss A et al. Management of anticancer treatment in patients under chronic dialysis: results of the multicentric CANDY (CANcer and DialYsis) study. *Ann Oncol* 2013; 24: 501-507. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds344>.
18. Janus N, Thariat J, Boulanger H et al. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. *Ann Oncol* 2010; 21:1395-1403. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp598>.
19. R. Potter. Bioethics. Bridge to the future. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ 1971. pp 1-21.
20. Leone S, Privitera S. Nuovo dizionario di bioetica, Città Nuova Ed. 2004 ISBN-10. 8831192817 · ISBN-13. 978-8831192811.
21. Sprangers B, Van der Veer A, Hamaker M E et al. Initiation and termination of dialysis in older patients with advanced cancer: providing guidance in a complicated situation. *The Lancet Healthy Longevity* 2021; 1: e42-e52. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(20\)30060-X](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30060-X).
22. Cook WL, Jassal SV. Functional dependencies among the elderly on hemodialysis. *Kidney Int* 2008; 73: 1289-95. <https://doi.org/10.1016/j.ki.2008.06.022>
23. Murray AM, Knopman DS. Cognitive impairment in CKD: no longer an occult burden. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 615-8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.08.003>.
24. Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM et al. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2009; 361:1539-47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904655>.
25. Crome P, Lally F, Cherubini A et al. Exclusion of older people from clinical trials: professional views from nine European countries participating in the PREDICT study. *Drugs Aging* 2011; 28:667-77. <https://doi.org/10.1159/000000000-00000>.

26. Kitchlu A, Shapiro J, Amir E et al. Representation of patients with chronic kidney disease in trials of cancer therapy. *JAMA* 2018; 319: 2437-2439. <https://doi.org/1001/jama.2018.7260>.
27. Rubenstein LZ, Stuck AE, Siu AL, Wieland D. Impacts of geriatric evaluation and management programs on defined outcomes: overview of the evidence. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 8S–16S; discussion 17S–18S. <https://doi.org/1111/j.1532-5415.1991.tb05927.x>.
28. Pizzarelli F, Basile C, Aucella F, Dattolo. Chronic kidney disease in the elderly and frail patient: perspectives with opinions and comments *J Nephrol* 2023; 36: 1565-1570. <https://doi.org/10.1007/s40620-023-01676-y>.
29. Ellis G, Whitehead MA, O'Neill D et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD006211. <https://doi.org/1002/14651858.CD006211.pub2>.
30. Hurria A, Mohile S, Gajra A, et al. Validation of a prediction tool for chemotherapy toxicity in older adults with cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2366-71. <https://doi.org/1200/JCO.2015.65.4327>.
31. Puts MT, Hardt J, Monette J et al. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104: 1133-63. <https://doi.org/1093/jnci/djs285>.
32. Kanesvaran R, Li H, Koo KN, Poon D. Analysis of prognostic factors of comprehensive geriatric assessment and development of a clinical scoring system in elderly Asian patients with cancer. *J Clin Oncol* . 2011; 29: 3620-7. <https://doi.org/1200/JCO.2010.32.0796>.
33. Crome P, Lally F, Cherubini A et al. Exclusion of older people from clinical trials: professional views from nine European countries participating in the PREDICT study. *Drugs Aging*. 2011; 28:667-77. <https://doi.org/2165/11591990-000000000-00000>.
34. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011; 305: 1553-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.451>.
35. Aaldriks AA, Giltay EJ, le Cessie S et al. Prognostic value of geriatric assessment in older patients with advanced breast cancer receiving chemotherapy. *Breast* 2013; 22 :753-60. <https://doi.org/1016/j.breast.2013.01.011>.
36. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1829-34. <https://doi.org/1200/JCO.2011.35.7442>.
37. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012; 23(8):2166-2172. <https://doi.org/1093/annonc/mdr587>.
38. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1691-9. <https://doi.org/1046/j.1532-5415.2001.49281.x>.
39. Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 49: 1691-9. <https://doi.org/1200/JCO.2013.51.1345>.
40. Wiggins J, Bitzer M. Geriatric assessment for the nephrologist. *Semin Dial* 2012; 25(6):623-7. <https://doi.org/1111/sdi.12027>.
41. Hall RK, Haines C, Gorbalkin SM et al. Incorporating geriatric assessment into a nephrology clinic: preliminary data from two models of care. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64(10):2154-2158. <https://doi.org/1111/jgs.14262>.
42. Wachterman MW, Marcantonio ER, Davis RB et al. Relationship between the prognostic expectations of seriously ill patients undergoing hemodialysis and their nephrologists. *JAMA Intern Med* 2013; 8;173(13):1206-14. <https://doi.org/1001/jamainternmed.2013.6036>.
43. Joly D, Anglicheau D, Alberti C et al. Octogenarians reaching end-stage renal disease: cohort study of decision-making and clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(4):1012-21. <https://doi.org/1097/01.asn.0000054493.04151.80>.
44. Yu-Huan Song, Guang-Yan Cai, Yue-Fei Xiao, Xiang-Mei Chen. Risk factors for mortality in elderly haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2020 Aug 31;21(1):377. <https://doi.org/1186/s12882-020-02026-x>.
45. Schell JO, Da Silva-Gane M, Germain MJ. Recent insights into life expectancy with and without dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 185-92. <https://doi.org/1097/MNH.0b013e32835ddb69>.
46. Fried TR, Bradley EH, Towle VR, Allore H. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med* 2002; 346: 1061-6. <https://doi.org/1056/NEJMsa012528>.
47. Brunori G, Aucella F. Choosing the best renal care for our patients: the evolving landscape of dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37: 617-619. <https://doi.org/1093/ndt/gfab309>.
48. Saeed F, Ladwig SA, Epstein RM, Monk RD, Duberstein PR. Dialysis regret: prevalence and correlates. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15(7):957-963. <https://doi.org/2215/CJN.13781119>.
49. Zarantonello D, M Rhee C, Kalantar-Zadeh K, Brunori Novel conservative management of chronic kidney disease via dialysis-free interventions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021 Jan;30(1):97-

107. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000670>.
50. Verberne WR, Geers AB, Jellema WT et al. comparative survival among older adults with advanced kidney disease managed conservatively versus with dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 633-40. <https://doi.org/2215/CJN.07510715>.
  51. Verberne WR, Dijkers J, Kelder JC, et al. Value-based evaluation of dialysis versus conservative care in older patients with advanced chronic kidney disease: a cohort study. *BMC Nephrol* 2018; 19: 205. <https://doi.org/1186/s12882-018-1004-4>.
  52. Tangri N, Inker L, Hiebert B et al. A Dynamic Predictive Model for Progression of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017 Apr;69(4):514-520. <https://doi.org/1053/j.ajkd.2016.07.030>.
  53. Tangri N, Grams ME, Levey AS, et al. Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: a meta-analysis. *JAMA* 2016; 315: 164-74. <https://doi.org/1001/jama.2015.18202>.
  54. Rhee CM, Nguyen DV, Nyamathi A, Kalantar-Zadeh K. Conservative vs. preservative management of chronic kidney disease: similarities and distinctions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020; 29(1):92-102. <https://doi.org/1097/MNH.0000000000000573>.
  55. Van der Willik EM, Meuleman Y, Prantl K, et al. Patient-reported outcome measures: selection of a valid questionnaire for routine symptom assessment in patients with advanced chronic kidney disease—a four-phase mixed methods study. *BMC Nephrol* 2019; 20: 344. <https://doi.org/1186/s12882-019-1521-9>.
  56. Murphy EL, Murtagh FEM, Carey I, Sheerin NS. Understanding symptoms in patients with advanced chronic kidney disease managed without dialysis: use of a short patient-completed assessment tool. *Nephron Clin Pract* 2009; 111:c74-80. <https://doi.org/1159/000183177>.
  57. Cosmai L, Porta C, Gallieni M, Perazella MA. Onco-nephrology: a decalogue. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:515-9. <https://doi.org/1093/ndt/gfv320>.
  58. Wongrakpanich S, Susantitaphong P, Isaranuwachai S et al. Dialysis therapy and conservative management of advanced chronic kidney disease in the elderly: a systematic review. *Nephron* 2017; 137: 178-189. <https://doi.org/1159/000477361>.
  59. Lam DY, Scherer JS, Brown M, Grubbs V, Schell JO. A conceptual framework of palliative care across the continuum of advanced kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 635-641. <https://doi.org/2215/CJN.09330818>.
  60. Paladino J, Lakin JR, Sanders JJ. Communication strategies for sharing prognostic information with patients: beyond survival statistics. *JAMA* 2019; 322: 1345-1346. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11533>.
  61. Wildiers H, Heeren P, Puts M et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2595-603. <https://doi.org/1200/JCO.2013.54.8347>.
  62. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD et al. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet* 1993; 342: 1032–36. [https://doi.org/1016/0140-6736\(93\)92884-v](https://doi.org/1016/0140-6736(93)92884-v).
  63. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij S et al. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2012; 13: e437-44. [https://doi.org/1016/S1470-2045\(12\)70259-0](https://doi.org/1016/S1470-2045(12)70259-0).
  64. Società Italiana di Cure Palliative, 2013 “Grandi insufficienze d’organo end stage: cure intensive o cure palliative”. <https://www.sicp.it/documenti/altri/2013/04/grandi-insufficienze-dorgano-end-stage-cure-intensive-o-cure-palliative-3/>.
  65. Documento condiviso SIN-SICP “Le cure Palliative nelle persone con malattia renale cronica”. <https://sinitaly.org/wp-content/uploads/2016/06/DocumentocondivisoSICP-SIN.pdf>.