

Progetto linee guida SIU 2011

Terapia sistemica nel trattamento del carcinoma renale metastatico

Redattori: Alessandra Mosca e Alessandro Volpe***

** Divisione Universitaria di Oncologia Medica, Università del Piemonte Orientale, Ospedale Maggiore della Carità Novara*

*** Divisione Universitaria di Urologia, Università del Piemonte Orientale, Ospedale Maggiore della Carità, Novara*

Responsabile del progetto:

Dott. Alessandro Volpe.

SCDU Urologia

Università del Piemonte Orientale

Ospedale Maggiore della Carità

C.so Mazzini 18, Novara

Tel: 0321 3733201

Fax: 0321 3733763

E-mail: alessandro.volpe@med.unipmn.it

Revisori:

Dott. Luca Cindolo

Divisione di Urologia

Ospedale San Pio da Pietralcina

Vasto

Prof. Vincenzo Ficarra

Divisione Universitaria di Urologia

Università degli Studi di Padova

Prof. Camillo Porta

Divisione Universitaria di Urologia

Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia

INDICE

1. Introduzione

2. Carcinoma renale a cellule chiare: terapia sistemica

- 2.1 I farmaci
 - 2.1.1 Immunomodulanti
 - 2.1.1.1 Interleuchina-2
 - 2.1.1.2 Interferone-alfa
 - 2.1.2 Biologici (“Targeted Therapy”)
 - 2.1.2.1 Bevacizumab
 - 2.1.2.2 Sunitinib
 - 2.1.2.3 Sorafenib
 - 2.1.2.4 Pazopanib
 - 2.1.2.5 Temsirolimus
 - 2.1.2.6 Everolimus
 - 2.1.3 Chemioterapici
- 2.2 La terapia neoadiuvante
- 2.3 La terapia adiuvante
- 2.4 La terapia di I linea
- 2.5 La terapia di II linea
- 2.6 Effetti collaterali dei farmaci biologici
 - 2.6.1 Gestione clinica degli effetti collaterali
 - 2.6.1.1 Fatigue
 - 2.6.1.2 Tossicità gastroenterica, epatica, renale
 - 2.6.1.3 Tossicità midollare
 - 2.6.1.4 Tossicità endocrinologica e metabolica
 - 2.6.1.5 Tossicità cardiovascolare
 - 2.6.1.6 Tossicità cutanea e mucosa
 - 2.6.1.7 Tossicità polmonare

3. Carcinoma renale non a cellule chiare: terapia sistemica

4. Bibliografia

5. Elenco abbreviazioni

1. INTRODUZIONE

Circa il 15-30% dei pazienti con carcinoma a cellule renali (CCR) presenta una malattia metastatica alla diagnosi,^{1,2} e una percentuale analoga di pazienti sviluppa metastasi in seguito a progressione di malattia inizialmente localizzata.³

Il CCR comprende distinti sottotipi istologici. L'istotipo a cellule chiare rappresenta il 75% circa di tutte le neoplasie renali, mentre gli altri sottotipi istologici non a cellule chiare, meno frequenti, comprendono il papillare, il cromofobo, il tumore dei dotti collettori, il tumore di traslocazione; ulteriori istotipi hanno un'incidenza ancora più bassa, tale da essere considerati occasionali. Sia il CCR a cellule chiare sia il CCR non a cellule chiare possono essere ereditari o sporadici.^{1,2}

Il trattamento del CCR metastatico è cambiato radicalmente durante gli ultimi 5 anni. Prima dell'utilizzo dei farmaci a bersaglio molecolare ("targeted therapy"), l'unica terapia sistemica attiva era rappresentata dai farmaci immunomodulanti, Interleuchina-2 (IL-2) e/o Interferone-alfa (IFN- α). Tuttavia, la percentuale di pazienti che mostravano una risposta completa e duratura, in particolare con IL-2, era molto limitata,⁴ e spesso associata a tossicità rilevanti. Inoltre, è stato evidenziato che il beneficio derivante dall'immunoterapia è limitato ai soli pazienti con CCR a prognosi favorevole: dati recenti dimostrano una percentuale di risposta più elevata in pazienti trattati con IL-2 ad alte dosi e selezionati in base a determinate caratteristiche cliniche.⁵

Lo sviluppo di farmaci a bersaglio molecolare per il trattamento del CCR metastatico ha permesso di migliorare i risultati clinici dei pazienti affetti da tale patologia. Laddove la sopravvivenza mediana dei pazienti con CCR metastatico sottoposti a terapia con citochine era di circa 10 mesi,⁶ con l'utilizzo dei farmaci biologici in sequenza si è stimato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) fino a 27 mesi, ed un incremento della sopravvivenza globale (OS) fino a 40 mesi.⁷

Il 70% dei pazienti con CCR a cellule chiare presenta l'inattivazione del gene oncosoppressore di von Hippel-Lindau (VHL), con conseguenti accumulo di hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) e 2 α (HIF-2 α), e alterazione della disponibilità di ossigeno a livello cellulare. In condizioni fisiologiche, e con una normale quantità di ossigeno a livello molecolare, il gene VHL è responsabile della degradazione delle subunità di HIF- α . Nelle cellule tumorali, il gene VHL inattivato provoca un "upregulation" di HIF, ed un incremento di espressione dei prodotti dei geni regolati da HIF, quali il vascular endothelial growth factor (VEGF) e il platelet-derived growth factor (PDGF),^{8,9} entrambi implicati nell'angiogenesi e nella crescita tumorale¹⁰ attraverso il loro legame con i relativi recettori (VEGFR, PDGFR, rispettivamente). Le vie molecolari di VEGF e PDGF possono essere bloccate dagli inibitori di tirosin-chinasi (TKI), quali sunitinib, sorafenib, pazopanib e axitinib, nonché dal bevacizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato, che lega, inattivandolo, il VEGF circolante.⁸ L'attività di HIF-1 α è anche regolata da altri meccanismi di adesione cellulare e fattori di crescita:¹¹ per esempio, il complesso molecolare di "mammalian target of rapamycin" (mTOR) può stimolare l'espressione di HIF-1 α . Temsirolimus ed everolimus sono inibitori del complesso molecolare di mTOR e riducono l'attività di HIF.¹²

I farmaci a bersaglio molecolare ("targeted therapy") sono attualmente utilizzati nella malattia metastatica con/senza precedente nefrectomia (terapia di I linea), e alla progressione di malattia, dopo terapia di I linea (terapia di II linea) e di II linea (terapia di III linea e oltre).

La valutazione della risposta alla targeted therapy è ancora oggetto di discussione a livello internazionale. Sia i criteri RECIST, che valutano le variazioni dimensionale e numerica delle lesioni tumorali alla terapia specifica, sia i criteri di CHOI, che valutano le variazioni di entità della necrosi intratumorale delle lesioni neoplastiche, non risultano completamente soddisfacenti.

La targeted therapy è caratterizzata da effetti collaterali peculiari. La gestione clinica delle tossicità dei farmaci biologici prevede una conoscenza approfondita degli stessi, e necessita di un approccio specialistico multidisciplinare, per ottimizzare il servizio fornito al paziente e i costi derivanti da tale gestione.

La chemioterapia, che risulta essere attiva in molte neoplasie solide, ha tuttavia comportato un beneficio clinico minimo nei pazienti affetti da CCR metastatico. Attualmente le indicazioni chemioterapiche nel CCR metastatico sono limitate a condizioni cliniche particolari.

Il CCR a cellule non chiare (papillare, cromofobo, conseguente a traslocazioni, midollare, dei dotti collettori e di altri istotipi più rari), non frequente, per le sue peculiarità diagnostiche, istologiche, cliniche e terapeutiche, dovrebbe sempre prevedere la valutazione congiunta da parte di un Centro ad alta specializzazione per la patologia renale, con la finalità di personalizzare il trattamento di pazienti affetti da una patologia rara, e ridurre così i costi sanitari.

Questo capitolo delle Linee Guida SIU si propone di riassumere i punti fondamentali della terapia sistemica per il tumore renale, in relazione alle principali Linee Guida internazionali (EAU, NCCN), alle regolamentazioni AIFA, e ai dati di letteratura aggiornati ai primi mesi del 2011.

Tab. 1: Gradi di raccomandazione.¹³

Grado	Caratteristiche delle raccomandazioni
A	Basate su studi clinici di buona qualità e consistenza, comprendenti almeno uno studio clinico randomizzato
B	Basate su studi clinici di buona qualità, ma non comprendenti studi clinici randomizzati
C	Fornite nonostante l'assenza di studi clinici di buona qualità direttamente applicabili

2. CARCINOMA RENALE A CELLULE CHIARE: TERAPIA SISTEMICA

2.1 I FARMACI

2.1.1 IMMUNOMODULANTI

2.1.1.1 INTERLEUCHINA-2 (IL-2)

L'interleuchina-2 (IL-2) (Proleukin; Novartis) è una citochina prodotta dalle cellule T attivate.¹⁴ In seguito al legame col recettore specifico sulla membrana cellulare, promuove l'espansione clonale e potenzia l'attività citotossica, che risulta in un incremento delle funzioni citolitiche e nella proliferazione degli effettori cellulari, quali i linfociti T CD8+ citotossici e le cellule "natural killer".¹⁵

La terapia con IL-2 ad alte dosi per via endovenosa è stata approvata da parte della FDA sulla base di serie monocentriche, non randomizzate, e quindi gravate da un elevato bias di selezione. Tali studi monocentrici presuppongono che una piccola frazione di pazienti (3-7%), non selezionabili a priori (ovvero quelli che vanno incontro ad una risposta completa), può presentare una lungo-sopravvivenza libera da malattia, tale da configurare verosimilmente una guarigione.^{8,16-21}

Una recente analisi retrospettiva²² evidenzia come l'utilizzo di IL-2 ad alte dosi, successivo a targeted therapy anti-VEGF (in particolare, con sunitinib), possa essere caratterizzato da tossicità più elevata (tossicità cardiaca si registra nel 40% dei pazienti) e minore efficacia (nessuna risposta completa/parziale ottenuta).

In conclusione, i dati di letteratura⁸ indicano che:

- il trattamento con IL-2 ad alte dosi non migliora in modo rilevante la sopravvivenza dei pazienti affetti da CCR metastatico;
- per la tossicità registrata e gli elevati costi, il trattamento con IL-2 ad alte dosi può essere considerato solo in un numero limitato di pazienti selezionati (i.e. giovani, in buone condizioni generali con ECOG PS=0, con neoplasia a cellule chiare e con sole metastasi polmonari), per i quali è atteso il massimo beneficio e sono possibili remissioni durature di malattia;
- il trattamento con IL-2 ad alte dosi dovrebbe essere somministrato prima di una eventuale ulteriore targeted therapy.

Raccomandazioni	Grado
Il trattamento con IL-2 ad alte dosi può essere considerato solo in pazienti giovani, in buone condizioni generali (ECOG PS=0), con neoplasia a cellule chiare e con sole metastasi polmonari	C
Il trattamento con IL-2 ad alte dosi dovrebbe essere somministrato prima di una eventuale ulteriore targeted therapy	C

2.1.1.2 INTERFERONE-alfa (IFN- α)

L'interferone-alfa (IFN- α) (Roferon; Roche) è una proteina prodotta da linfociti, linfoblasti e macrofagi. Agisce attivando i macrofagi e i monociti, aumentando l'attività delle cellule "natural killer", inducendo l'espressione degli antigeni sulla superficie cellulare, ed incrementando l'attività dei linfociti T citotossici.^{23,24} Non è ancora noto l'esatto meccanismo antineoplastico dell' IFN- α : è probabile che si espliciti a più livelli, date le molteplici attività del farmaco. Un'importante azione è quella antiangiogenica, soprattutto quando somministrato a basse dosi.

In alcuni studi randomizzati, la terapia sottocutanea (sc) con IFN- α ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza (2.8 mesi) nei pazienti con CCR metastatico, rispetto ai pazienti trattati con medrossiprogesterone sc o con vinblastina endovenosa (ev).^{8,25} In un altro studio randomizzato,²⁶ IFN- α è stato somministrato a pazienti selezionati (con CCR metastatico e con rischio intermedio di ripresa di malattia), e confrontato con medrossiprogesterone, IL-2 a basse dosi e in combinazione IFN- α + IL-2, senza dimostrare alcun beneficio a favore dei pazienti trattati con IFN- α . Tuttavia, la successiva meta-analisi dei 5 studi randomizzati²⁵ ha dimostrato un incremento statisticamente significativo delle percentuali di remissione di malattia (p=.0003) e un tasso inferiore di mortalità ad 1 anno (p=.003) per i pazienti trattati con IFN- α sc o ev. Gli effetti collaterali comprendono: sindrome simil-influenzale (malessere, mialgie, ipertermia, astenia), nausea, alterazione degli indici di funzionalità epatica.⁸

In accordo con i risultati degli studi PERCY-2 e -4, l'utilizzo dell'IFN- α è di beneficio esclusivamente nei pazienti a buona prognosi.²⁶

In relazione alla targeted therapy, IFN- α ha chiaramente dimostrato la propria inferiorità nella terapia di I linea in diversi studi clinici randomizzati, in particolare nei confronti di sunitinib (PFS: 5.0 vs 11.0 mesi, p<.001)²⁷ (OS: 21.8 vs 26.4 mesi, p=.052).²⁸ IFN- α si è dimostrato inferiore anche a temsirolimus (PFS: 1.9 vs 3.8 mesi, p<.001; OS: 7.3 vs 10.9 mesi, p=.008).²⁹ IFN- α in monoterapia si è dimostrato inoltre inferiore all'associazione con Bevacizumab in termini di PFS (5.4 vs 10.2 mesi, p<.001).³⁰

Nella terapia di II linea, non esistono studi comparativi di efficacia come per everolimus.

In conclusione, il trattamento con IFN- α in monoterapia è giustificato nei pazienti a buona prognosi.

Raccomandazioni	Grado
Il trattamento in I linea con IFN- α in monoterapia può essere considerato nei pazienti a buona prognosi	B
Il trattamento in II linea con IFN- α in monoterapia non è giustificato, in assenza di studi comparativi di efficacia	A

2.1.2 BIOLOGICI (“TARGETED THERAPY”)

A partire dal 2006, sono state sviluppate 6 nuove molecole per il trattamento del CCR metastatico, sulla base di nuove conoscenze relative ai meccanismi biologici intracellulari responsabili della cancerogenesi del CCR. L'utilizzo dei farmaci a bersaglio molecolare ha completamente mutato il trattamento del CCR metastatico negli ultimi 5 anni. Le targeted therapies si suddividono in 2 gruppi:

- terapie dirette contro il pathway di VEGF, comprendenti Bevacizumab (anticorpo monoclonale), Sunitinib, Sorafenib e Pazopanib (inibitori di tirosin-chinasi, TKI);
- inibitori di m-TOR, quali Temsirolimus ed Everolimus.

Ciascuna di queste molecole agisce in modo specifico e diretto contro un componente dei meccanismi molecolari intracellulari caratterizzanti il CCR.

Infine, la diversa modalità di somministrazione (endovenosa per Bevacizumab e Temsirolimus, orale per Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib ed Everolimus) può rappresentare un criterio di selezione per la scelta della terapia nella pratica clinica.⁸

Fig. 1. Farmaci biologici e loro bersagli molecolari in cellule normali e tumorali.

(adattato da Rini et al, *JCO* 23:1028-1043, 2005)

2.1.2.1 BEVACIZUMAB

Bevacizumab (Avastin; Roche) è un anticorpo monoclonale umanizzato, diretto contro VEGF.³¹ Due importanti studi clinici randomizzati di fase III hanno dimostrato l'efficacia dell'associazione Bevacizumab + IFN- α verso IFN- α in monoterapia in pazienti con CCR metastatico.^{30,32}

Escudier e coll.³⁰ hanno reclutato 649 pazienti nefrectomizzati, quindi randomizzati al trattamento con Bevacizumab + IFN- α verso placebo + IFN- α . Nel gruppo di pazienti trattati con Bevacizumab + IFN- α , sono state rilevate una PFS mediana significativamente maggiore (10.2 vs 5.4 mesi; $p=0.0001$), una più alta percentuale di risposte (31% vs 13%; $p<0.0001$) e una più frequente tossicità di grado 3 riguardante la fatigue (12% vs 8%), rispetto al gruppo di pazienti trattati con placebo + IFN- α .

Rini e coll.³² hanno reclutato 732 pazienti, non necessariamente nefrectomizzati, quindi randomizzati a terapia con Bevacizumab + IFN- α verso IFN- α (senza placebo). Nel gruppo di pazienti trattati con Bevacizumab + IFN- α , sono state evidenziate una PFS mediana significativamente aumentata (8.5 vs 5.2 mesi; $p<0.0001$), una più alta percentuale di risposte obiettive (25.5% vs 13.1%; $p<0.0001$) e più frequenti tossicità di grado 3 quali ipertensione (9% vs 0%), anoressia (17% vs 8%), fatigue (35% vs 28%), e proteinuria (13% vs 0%) rispetto al gruppo di pazienti trattati con IFN- α in monoterapia.

Entrambi gli studi hanno dimostrato un significativo vantaggio, a favore del braccio di trattamento con Bevacizumab + IFN- α , relativo sia alla PFS sia alla percentuale di risposte. In modo analogo, in entrambi gli studi è stato evidenziato che l'efficacia del trattamento con Bevacizumab + IFN- α è maggiore nei pazienti a rischio basso o intermedio, rispetto ai pazienti ad alto rischio, classificati secondo il Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Prognostic Score.³³ Inoltre, nello studio di Escudier e coll.³⁰ l'efficacia del trattamento con Bevacizumab + IFN- α appariva superiore nei pazienti con età <65 anni, rispetto ai più anziani (età ≥ 65 anni) (HR 0.65 vs 0.77; $p=0.08$).

In relazione alla sopravvivenza globale (OS), i due studi^{30,32} hanno inizialmente evidenziato una tendenza al miglioramento dell'OS nei pazienti trattati con Bevacizumab + IFN- α . Tale tendenza non è però stata successivamente confermata dalle relative analisi finali, quindi nei due studi non è stato raggiunto l'endpoint primario predefinito,^{34,35} probabilmente perché la maggior parte dei

pazienti di entrambi gli studi hanno ricevuto, alla comparsa di progressione di malattia, un trattamento di II linea, rappresentato da Sunitinib o Sorafenib.³⁶

In conclusione, i due studi clinici randomizzati di fase III confermano l'efficacia in termini di PFS del trattamento combinato con Bevacizumab + IFN- α verso IFN- α in monoterapia, con maggiore beneficio clinico in pazienti giovani (<65 anni) e a rischio basso/intermedio. Il vantaggio clinico sembra essere più importante nei pazienti precedentemente sottoposti a nefrectomia, ma è necessario attendere i risultati degli studi clinici "ongoing" (es: studio clinico randomizzato di fase III CARMENA – cfr cap. 2.2 "La terapia neoadiuvante") per stabilire il reale beneficio dell'associazione nefrectomia+targeted therapies.

La dose di IFN- α nel CCR dovrebbe essere 9MUI/3 volte a settimana. Tuttavia, l'utilizzo di dosi più basse non solo non è dannoso, ma, attraverso un meccanismo d'azione diverso, potrebbe determinare una migliore efficacia.³⁷⁻³⁹

Raccomandazioni	Grado
Il trattamento con Bevacizumab ev + IFN- α sc è indicato in I linea in pazienti con CCR metastatico a rischio basso/intermedio e di età <65 anni	A

2.1.2.2 SUNITINIB

Sunitinib (Sutent; Pfizer) è un inibitore di tirosin-chinasi (TKI) con molti bersagli molecolari, e agisce principalmente inibendo il VEGFR⁴⁰ (Figura 1, cap. 2.1.2). Poiché coinvolge molte tirosin-chinasi, ha anche alcuni effetti "off-target" che rendono conto della sua tossicità.¹¹

Uno studio clinico randomizzato di fase III, con Sunitinib (50 mg/die per 4 settimane/6) verso IFN- α nella terapia di I linea²⁷ di 750 pazienti affetti da CCR metastatico, ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo per la PFS (11.0 vs 5.0 mesi; p<.001). La maggior parte dei pazienti inclusi era a basso/intermedio rischio secondo il MSKCC prognostic score,³³ era in buone condizioni generali ed aveva subito una nefrectomia prima della terapia di I linea. La maggioranza dei pazienti randomizzati nel braccio dell' IFN- α aveva ricevuto, in seguito a progressione di malattia, Sunitinib o altri inibitori della via molecolare di VEGF, confondendo così i dati di sopravvivenza globale (OS) (26.4 mesi per Sunitinib vs 21.8 mesi per IFN- α ; p=.051).²⁷ Successive analisi di quei pazienti che non avevano subito il cross over a Sunitinib hanno evidenziato un vantaggio di OS per Sunitinib (28 vs 14 mesi).^{28,40} Il beneficio clinico di Sunitinib è stato registrato per tutte e 3 le categorie di rischio (basso/intermedio/alto) secondo il MSKCC prognostic score, ma il numero dei pazienti ad alto rischio era molto limitato, tanto da rendere i dati statisticamente non significativi.^{28,40} In un successivo studio clinico di accesso allargato con Sunitinib, Gore e coll.⁴¹ hanno confermato risultati simili ai precedenti in termini di sicurezza e PFS, e hanno inoltre dimostrato che Sunitinib è ugualmente efficace, in termini di percentuali di risposte, in pazienti giovani e anziani, ad alto rischio (ECOG>2), con metastasi cerebrali e con istotipo non a cellule chiare.

Da un recente studio di fase II randomizzato (Renal EFFECT Trial) emerge la possibilità di una progressione di malattia più ravvicinata con la terapia a dosaggio ridotto e continuativo (TTP mediano: 7.1 mesi per il dosaggio a 37.5 mg/die continuativo vs 9.9 mesi per il dosaggio a 50 mg/die per 4 settimane/6; HR=0.773, p=.09).⁴² Inoltre, nonostante quanto atteso, la schedula a dosaggio più basso, ma continuativo, non ha esitato in una migliore tollerabilità.

In conclusione, Sunitinib è molto efficace nei pazienti affetti da CCR metastatico. Inoltre, ha mostrato attività anche nei pazienti con caratteristiche sfavorevoli di malattia (ECOG>2, metastasi cerebrali, istotipo non a cellule chiare) e nei pazienti anziani.

Raccomandazioni	Grado
Il trattamento con Sunitinib (50 mg/die per 4 settimane/6 per os) è indicato in I linea in pazienti con CCR metastatico	A

2.1.2.3 SORAFENIB

Sorafenib (Nexavar; Bayer Healthcare) è un TKI che inibisce VEGFR2 e 3, c-Kit, PDGFR e le serina-treonina chinasi BRAF e CRAF (chinasi componenti della cascata molecolare di RAF/MEK/ERK, coinvolta in sopravvivenza/proliferazione delle cellule tumorali).^{43,44}

In uno studio clinico di fase III (TARGET trial)⁴⁵, 903 pazienti con CCR metastatico, e in progressione dopo precedente trattamento con citochine, sono stati randomizzati a ricevere un trattamento di II linea con Sorafenib (400 mg/2/die per os) o con placebo. Il vantaggio in termini di PFS dopo terapia con Sorafenib è risultato statisticamente significativo (5.5 vs 2.8 mesi; $p < .01$). L'analisi dell'OS, end point primario dello studio, inizialmente non aveva fatto registrare differenze tra i due gruppi in studio (17.8 vs 15.2 mesi, $p = .15$). Successivamente, in un'analisi finale pianificata dopo censura dei pazienti sottoposti a "cross-over" (da placebo a trattamento con Sorafenib, per progressione di malattia) è stato evidenziato un beneficio per i pazienti trattati con Sorafenib (17.8 vs 14.3 mesi, $p = .029$).⁴⁶ Il 94% di questi 903 pazienti era stato sottoposto a nefrectomia.

In un successivo studio randomizzato di fase II, che confrontava Sorafenib vs IFN- α come trattamenti di I linea, in 189 pazienti affetti da CCR metastatico, non è stata registrata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due farmaci (da tenere in considerazione, però, che lo studio era gravato da numerosi bias).⁴⁷

Nei pazienti anziani (≥ 70 anni), Sorafenib è risultato efficace e sicuro analogamente a quanto evidenziato per i pazienti più giovani (percentuali di beneficio clinico: 84.3% per i pazienti anziani vs 83.5% per i pazienti giovani), con un profilo di tossicità lievemente superiore nei pazienti anziani, anche se la differenza non è statisticamente significativa (percentuali di tossicità: 94.2% per i pazienti giovani vs 98.6% per i pazienti anziani).⁴⁸⁻⁵⁰

In seguito ai risultati dello studio TARGET, Sorafenib ha ricevuto l'approvazione da parte di EMA, e poi di AIFA, per la terapia di II linea dei pazienti con CCR metastatico in progressione dopo citochine, o per la terapia di I linea dei pazienti non candidabili a trattamento con citochine. Tuttavia, confrontando i dati dei vari studi clinici, il vantaggio in termini di PFS associato a Sorafenib (2.7 mesi)^{45,46} è inferiore ai vantaggi in PFS ottenuti con Sunitinib (6 mesi)^{27,28} e Bevacizumab (4.8 mesi).^{30,32,34,35}

In conclusione, dal momento che i dati relativi all'utilizzo in I linea di Sorafenib non hanno dimostrato un beneficio rispetto all'IFN- α ⁴⁷ e che le citochine sono utilizzate raramente nel trattamento di I linea, Sorafenib può rappresentare un'opzione in I linea per i pazienti intolleranti o non candidabili alla terapia con Sunitinib o Bevacizumab, anche in considerazione della apparente minore tossicità (soprattutto cardiaca) di Sorafenib rispetto a questi 2 ultimi farmaci.⁸

Raccomandazioni	Grado
Il trattamento con Sorafenib (400 mg/2/die per os) è indicato in II linea in pazienti con CCR metastatico e in progressione dopo terapia di I linea con citochine	A
Il trattamento con Sorafenib (400 mg/2/die per os) è indicato in I linea in pazienti con CCR metastatico intolleranti o non candidabili alla terapia con Sunitinib o Bevacizumab	B-C

2.1.2.4 PAZOPANIB

Pazopanib (Votrient; GlaxoSmithKline) è un TKI orale con ampio spettro di inibizione chinasica rivolta a VEGFR 1-3, PDGFR A-B e c-Kit.⁵¹

Inizialmente Pazopanib è stato valutato nell'ambito di uno studio clinico randomizzato di fase II⁵², in 225 pazienti affetti da CCR metastatico, il 69% dei quali non aveva ricevuto alcuna terapia prima dell'arruolamento, mentre il rimanente 31% era stato sottoposto a terapia di I linea non comprendente TKI. La maggior parte dei pazienti (84%) arruolati in questo studio aveva una prognosi buona/intermedia, in accordo col MSCCK Prognostic Score.³³ La differenza in PFS tra Pazopanib e placebo è risultata statisticamente significativa (11.9 vs 6.2 mesi; p=.0128) e il profilo di tossicità registrato includeva prevalentemente fatigue, diarrea, ipertensione arteriosa.⁵²

Successivamente è stato attuato uno studio di fase III, in doppio cieco, con randomizzazione tra Pazopanib e placebo (2:1), in pazienti con CCR metastatico o localmente avanzato, precedentemente non sottoposti ad alcuna terapia o in progressione dopo terapia di I linea con citochine.⁵³ L'obiettivo primario era la PFS. Dei 435 pazienti arruolati, l'89% era stato precedentemente sottoposto a nefrectomia, e quasi tutti (91%) avevano un istotipo a cellule chiare, mentre i rimanenti (9%) presentavano un istotipo con prevalente componente a cellule chiare. I risultati dimostrano un vantaggio statisticamente significativo in PFS mediana per coloro che hanno assunto Pazopanib (800 mg/die per os) rispetto ai pazienti randomizzati nel gruppo del placebo, sia nella popolazione globale dello studio (9.2 vs 4.2 mesi; p<.0001), sia nella sottopopolazione non pre-trattata (11.1 vs 2.8 mesi; p<.0001), sia nella sottopopolazione pre-trattata con citochine (7.4 vs 4.2 mesi; p<.001). La percentuale di risposte obiettive è risultata più elevata nel gruppo di pazienti trattati con Pazopanib vs placebo (30% vs 3%; p<.001). Le tossicità più comuni di Pazopanib comprendono ipertensione (4%) e diarrea (4%). I dati relativi all'OS non sono ancora disponibili.⁵³

In seguito a tale studio di fase III, Pazopanib è stato recentemente approvato, sotto condizione, da FDA, EMA ed AIFA per il trattamento dei pazienti con CCR avanzato metastatico.

Sulla base dei recenti dati relativi a Pazopanib, e di quelli precedenti relativi a Sunitinib, è in atto un ulteriore studio randomizzato di fase III (sponsorizzato da GSK), di non inferiorità, per confrontare i 2 suddetti farmaci nel trattamento di I linea in pazienti con CCR metastatico o localmente avanzato. Il disegno dello studio prevedeva un reclutamento di 876 pazienti. L'obiettivo primario è rappresentato dalla PFS. L'arruolamento è da poco terminato e i risultati preliminari sono attesi entro il 2011.⁴⁰

In conclusione, a seguito di approvazione AIFA, Pazopanib sarà verosimilmente indicato nel trattamento di pazienti con CCR localmente avanzato o metastatico, con istologia prevalente a cellule chiare: in I linea, nei pazienti a prognosi buona/intermedia (in base al MSKCC Prognostic Score); in II linea, nei pazienti precedentemente sottoposti a terapia con citochine.

Raccomandazioni	Grado
Il trattamento con Pazopanib (800 mg/die per os) è indicato in I linea in pazienti con CCR localmente avanzato o metastatico, istologia prevalente a cellule chiare e prognosi buona/intermedia, non precedentemente sottoposti a terapia sistemica	A
Il trattamento con Pazopanib (800 mg/die per os) è indicato in II linea in pazienti con CCR localmente avanzato o metastatico, istologia prevalente a cellule chiare e precedentemente sottoposti a terapia con citochine	A

2.1.2.5 TEMSIROLIMUS

Temsirolimus (Torisel; Pfizer) è un derivato del Sirolimus (Rapamicina) e, somministrato per via endovenosa, inibisce il complesso TORC1 di mTOR.⁵⁴

mTOR è una tirosina chinasi non recettoriale del complesso PI3K-Akt, che controlla la translazione di mRNA specifico. L'attivazione di mTOR ha multipli effetti, tra i quali l'incremento di espressione del gene HIF-1a.⁵⁴ La fosforilazione di Akt, conseguente alla perdita di funzione di PTEN, come talvolta accade nel CCR,⁵⁵ risulta in una cascata di eventi correlati a crescita e proliferazione cellulare, che possono essere bloccati dai derivati della Rapamicina.⁵⁶

Tali suddette acquisizioni di Biologia Molecolare, sommate al dato relativo ai pazienti a prognosi sfavorevole equivalenti a circa il 22% dei casi con CCR metastatico, per i quali la sopravvivenza mediana era inferiore a 6 mesi, e all' assenza di modalità terapeutiche efficaci per la stessa categoria di pazienti, hanno costituito il razionale per l'utilizzo degli inibitori di mTOR nel CCR.^{6,8,36} Hudes e coll. hanno condotto uno studio di fase III includendo 626 pazienti equamente randomizzati in 3 gruppi di trattamento (Temsirolimus 25 mg/mq ev settimanale vs IFN- α sc -3 MU incrementabili a 18 MU- per 3 volte/settimana vs Temsirolimus 15 mg/mq ev settimanale + IFN- α sc 6 MU per 3 volte/settimana).⁵⁷ L'originale criterio di inclusione era rappresentato dalla presenza di almeno 3 dei fattori di rischio secondo il MSKCC Prognostic Score (LDH, Hb, calcemia corretta, tempo intercorso tra la diagnosi di CCR e il reclutamento nello studio, Karnofsky performance status)³³ che selezionava pazienti con CCR metastatico a prognosi sfavorevole. In seguito alla difficoltà di reclutamento, i criteri prognostici sono diventati 6, aggiungendo il numero di sedi metastatiche (richieste almeno 2 sedi metastatiche per la prognosi sfavorevole). L'obiettivo primario era l'OS. I 2/3 dei pazienti erano stati precedentemente sottoposti a nefrectomia, e oltre l'80% aveva un'istologia a prevalenza di cellule chiare. Temsirolimus in monoterapia, rispetto a IFN- α in monoterapia e a Temsirolimus + IFN- α , ha dimostrato un vantaggio in PFS (3.8 vs 1.9 vs 3.7 mesi; $p < .001$) ed in OS (10.9 vs 7.3 vs 8.4 mesi; $p = .008$). Nessun beneficio clinico è stato evidenziato nel gruppo del trattamento combinato. Le percentuali di risposte sono risultate sovrapponibili nei 3 gruppi di trattamento e comprese tra il 7% e l'11%. Le tossicità più rilevanti a carico del Temsirolimus sono state fatigue e anemia.

Interessante è l'evidenza che Temsirolimus dimostri un maggiore beneficio clinico nei pazienti non precedentemente sottoposti a nefrectomia, cioè quei pazienti che non sono candidabili ad intervento chirurgico proprio per la prognosi particolarmente sfavorevole.^{8,57}

In conclusione, Temsirolimus è indicato nella terapia di I linea di pazienti con CCR metastatico e a prognosi sfavorevole secondo il MSKCC Prognostic Score.³³

Raccomandazioni	Grado
Il trattamento con Temsirolimus (25 mg/mq ev settimanali) è indicato in I linea in pazienti con CCR metastatico e a prognosi sfavorevole (criteri MSKCC modificati)	A

2.1.2.6 EVEROLIMUS

Everolimus (Afinitor; Novartis) è un inibitore di mTOR, somministrato oralmente, che si lega al recettore intracellulare ad alta affinità FKBP12, come il Temsirolimus. Il complesso Everolimus- FKBP12 inibisce mTOR, e riduce l'attività di numerose proteine a valle, con conseguenti alterazioni nella regolazione translazionale di mRNA e riduzione di espressione di HIF-1.^{58,59}

Everolimus è stato il primo farmaco la cui efficacia sia stata dimostrata dopo il fallimento di una o più terapie precedenti, in uno studio clinico controllato di fase III randomizzato verso placebo, che ha reclutato 410 pazienti.⁵⁸ Il guadagno in termini di PFS per i pazienti che hanno assunto

Everolimus è stato di 2.1 mesi rispetto al placebo (4.0 vs 1.9 mesi, $p < .0001$). Le percentuali di risposta registrate per Everolimus equivalgono a 63% (stabilizzazioni di malattia) vs 32% per il placebo, e variano in relazione al MSKCC Prognostic Score: i pazienti a prognosi intermedia traggono dal trattamento con Everolimus un beneficio clinico maggiore (HR 0.25; $p < .0001$) rispetto ai pazienti a prognosi buona (HR 0.35; $p < .0001$) o sfavorevole (HR 0.39; $p = .009$). I trattamenti precedenti comprendevano Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab, IFN- α , IL-2, chemioterapia, e l'effetto della precedente terapia con TKI ha avuto un impatto minimo sull'efficacia. Gli effetti collaterali più comuni sono stati: stomatite, anemia, astenia. Il trattamento con Everolimus non ha fatto registrare un peggioramento della qualità di vita.^{58,8,36}

In conclusione, Everolimus è efficace in terapia di II linea e nelle linee successive⁸ ed è stato approvato da FDA, EMA, AIFA.

Raccomandazioni	Grado
Il trattamento con Everolimus (10 mg/die per os) è indicato in pazienti con CCR metastatico in progressione dopo terapia di I o II linea con inibitori di VEGF o TKI	A

2.1.2 CHEMIOTERAPICI

La chemioterapia, che in altri tumori solidi ha fatto registrare vari livelli di beneficio clinico, non risulta altrettanto efficace nei pazienti affetti da CCR. Il CCR è resistente alla maggior parte degli effetti destabilizzanti da parte dei farmaci citotossici sul DNA delle cellule tumorali.⁶⁰

La chemioterapia è attualmente consigliata solo dalle Linee Guida oncologiche americane (NCCN),⁶¹ con un grado di raccomandazione basso, e solo per i pazienti con CCR metastatico, istologia non a cellule chiare e sarcomatoide. Le Linee Guida urologiche europee dell'EAU (2010) sconsigliano l'utilizzo della chemioterapia come monoterapia nei pazienti con CCR metastatico.¹³

2.2 LA TERAPIA NEOADIUVANTE

La terapia neoadiuvante è una modalità di trattamento attualmente in fase di studio: non è quindi da considerarsi, per il momento, nella pratica clinica routinaria.

Consiste nella somministrazione della terapia biologica "targeted" prima della nefrectomia, con due diversi obiettivi:

- ridurre il volume del tumore primitivo nei pazienti con CCR, per rendere radicale la successiva nefrectomia;

- ridurre il volume del tumore primitivo e l'entità della diffusione metastatica nei pazienti con CCR metastatico, permettendo una successiva nefrectomia citoriduttiva non possibile ab inizio per la rilevante estensione di malattia (primitiva e metastatica).

Un discreto numero di studi clinici (case report, prospettici, retrospettivi)⁶²⁻⁶⁷ ha dimostrato la possibilità di riduzione di volume del tumore primitivo o di trombi cavali, dopo terapia biologica (con Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab, Temeiroloimus), con conseguente accesso alla nefrectomia, condotta senza registrare un incremento delle complicazioni peri- o post-operatorie (es: emorragie, ritardo di cicatrizzazione, ecc).

L'entità della riduzione del volume tumorale è apparentemente limitata. Recentemente, Abel EJ et al⁶⁸ hanno dimostrato, in uno studio retrospettivo in 168 pazienti consecutivi sottoposti a terapia biologica neoadiuvante (con Sunitinib, Bevacizumab, Bevacizumab+Erlotinib, Sorafenib, Temeiroloimus, Bevacizumab+Gemcitabina+Capecitabina, Erlotinib, Pazopanib), che per un diametro massimo mediano di 9.6 cm del tumore primitivo, la riduzione dimensionale massima

mediana dello stesso è del 7.2%; le risposte equivalenti al 10-30% sono più frequenti (32.14%), mentre quelle $\geq 30\%$ sono decisamente più rare (5.95%). Gli autori concludono sostenendo l'impossibilità attuale di cambiare le consuete indicazioni della pratica clinica, comprendenti la nefrectomia citoreduttiva e la terapia biologica in successione, poiché non vi sono ancora evidenze di beneficio clinico derivanti da studi clinici prospettici randomizzati.

Successivamente, lo stesso gruppo di lavoro (Abel et al⁶⁹) ha evidenziato, retrospettivamente, su 75 pazienti con CCR metastatico, tumore primitivo in sede, e trattati con Sunitinib (senza nefrectomia), che i 24 pazienti con una precoce risposta sul tumore primitivo, definita come una riduzione del diametro tumorale $\geq 10\%$ entro i primi 90 giorni di trattamento con Sunitinib, fanno registrare una riduzione del rischio di morte, in analisi multivariata ($p < 0.01$), e un aumento della sopravvivenza globale (OS) (30.2 vs 12.7 mesi).

Tuttavia, gli studi elencati comprendono casistiche limitate di pazienti e spesso sono retrospettivi, per cui non è possibile trarre deduzioni definitive.

In conclusione, la terapia neoadiuvante (prechirurgica) è sicura, non caratterizzata da complicanze peri/post-operatorie significativamente più frequenti rispetto alla nefrectomia citoreduttiva immediata, ma è al momento applicabile esclusivamente nell'ambito di studi clinici, ed è indicata in pazienti con CCR localmente avanzato non operabile, con gravi comorbidità, o con estesa diffusione di malattia metastatica, che controindichino la nefrectomia citoreduttiva immediata.⁷⁰⁻⁷¹

Per verificare quale sia il ruolo della nefrectomia citoreduttiva nell'era delle targeted therapies, sono in atto 2 studi clinici randomizzati di fase III:

- 1) CARMENA (Principal Investigator: Arnaud Mejean, Paris, France): previsti 576 pazienti con CCR metastatico, tumore primitivo in sede, operabile e a prevalenza di cellule chiare, randomizzati a nefrectomia e successiva terapia con Sunitinib (50 mg/die per 4 settimane/6), o a sola terapia con Sunitinib; obiettivo primario: OS; obiettivi secondari: risposta obiettiva secondo i criteri RECIST, clinical benefit, PFS, morbidità; data inizio studio: maggio 2009; data prevista per analisi preliminari: maggio 2013⁷²
- 2) SURTIME (EORTC 30073) (Principal Investigator: Axel Bex, Amsterdam, The Netherlands): previsti 458 pazienti con CCR metastatico, tumore primitivo in sede, asintomatico, operabile e a cellule chiare, randomizzati a nefrectomia immediata seguita da 3 cicli di Sunitinib (50 mg/die per 4 settimane/6), o a somministrazione immediata di 3 cicli di Sunitinib (50 mg/die per 4 settimane/6) seguita da nefrectomia; obiettivo primario: PFS; obiettivi secondari: OS, morbidità, risposta globale; data inizio studio: aprile 2010; data prevista per analisi preliminari: ottobre 2014.⁷³

2.3 LA TERAPIA ADIUVANTE

Nonostante i numerosi tentativi di sviluppare una strategia efficace nel ridurre il rischio di recidiva di malattia nei pazienti con CCR, dopo nefrectomia radicale, il ruolo della terapia adiuvante rimane tuttora da delineare. Tutti gli studi finora effettuati sono risultati negativi. Pertanto una terapia adiuvante è da effettuarsi solo ed esclusivamente all'interno di studi clinici sperimentali. Al paziente con CCR, dopo nefrectomia radicale, nella pratica clinica si offre attualmente solo un adeguato follow up.

In considerazione degli effetti favorevoli dei farmaci a bersaglio molecolare nel trattamento del CCR metastatico, alcuni studi clinici stanno valutando, in ambito sperimentale, l'utilizzo di tali farmaci nel setting adiuvante, nei pazienti nefrectomizzati per CCR e ad alto rischio di ripresa di malattia. Uno degli argomenti più dibattuti è il criterio di identificazione del paziente ad alto rischio. Un'accurata definizione del rischio dei pazienti con CCR e nefrectomizzati è mandatoria, per selezionare i pazienti ad alto rischio che molto probabilmente beneficeranno della terapia adiuvante, evitando la tossicità ai pazienti a basso rischio. Pur non essendoci ancora un accordo

unanime circa il modello sistematico prognostico da utilizzare, sono stati evidenziati tre sistemi prognostici integrati particolarmente accurati,⁷⁴ uno dei quali è già stato utilizzato per selezionare i pazienti ad alto rischio in due studi clinici di fase III “ongoing” (ASSURE, S-TRAC), nonostante le Linee Guida EAU non ne raccomandino l’uso nella pratica clinica.¹³

I tre sistemi prognostici integrati (UISS, SSGN, nomogramma di Karakiewicz) considerano come variabili prognostiche, rispettivamente: TNM, grading, ECOG PS; TN(M), diametro, grading, necrosi; TNM, diametro, grading, sintomi. Tutti e 3 i sistemi sono stati validati esternamente (Fig. 2).^{74,75}

Gli studi clinici sperimentali nel setting adiuvante, con anticorpo monoclonale anti-carbonico anidraasi IX e con farmaci a bersaglio molecolare, in pazienti nefrectomizzati e ad alto rischio di ripresa di malattia, sono riassunti nella tabella seguente:

PROTOCOLLO	SPONSOR	TRATTAMENTO	ISTOLOGIA	STRATIFICAZIONE	OBIETTIVO PRIMARIO	FINE PREVISTA
ARISER ⁷⁶	Wilex	Girentuximab vs Placebo	Cellule chiare	pT, grading	DFS, OS	9/2013
ASSURE ⁷⁷	ECOG	Sunitinib vs Sorafenib vs Placebo	Cellule chiare + non cellule chiare	pT, grading	DFS	4/2016
S-TRAC ⁷⁸	Pfizer	Sunitinib vs Placebo	Cellule chiare + non cellule chiare	UISS	DFS	1/2012
SORCE ⁷⁹	Medical Research Council (UK)	Sorafenib vs Placebo	Cellule chiare + non cellule chiare	Leibovich score	DFS	8/2012
EVEREST ⁸⁰	SWOG	Everolimus vs Placebo	Cellule chiare + non cellule chiare	pT, grading	DFS	8/2013
PROTECT ⁸¹	Glaxo SmithKline	Pazopanib vs Placebo	Cellule chiare (o predominante a cellule chiare)	pT, grading	DFS	10/2015

In conclusione, la terapia adiuvante nei pazienti con CCR, e nefrectomizzati, non è attualmente indicata nella pratica clinica.

2.4 LA TERAPIA DI I LINEA

In Italia, attualmente le indicazioni per la terapia di I linea sono le seguenti.^{13,61}

Istologia	MSKCC Prognostic Score	Standard	Opzioni
Cellule chiare	Prognosi buona/intermedia	Sunitinib Bevacizumab + IFN- α Pazopanib (dal 6/2011)	IL-2 ad alte dosi Sorafenib (in pz selezionati o non candidabili a citochine)
	Prognosi sfavorevole	Temsirolimus	Sunitinib Pazopanib

2.5 LA TERAPIA DI II LINEA

In Italia, le attuali indicazioni per la terapia di II linea sono:^{13,61}

Istologia	Setting	Standard
Cellule chiare	Precedente terapia con citochine (IFN- α IL-2)	Sorafenib Pazopanib Sunitinib
	Precedente terapia con anti-VEGF	Everolimus Secondo TKI
	Precedente terapia con inibitori di mTOR	Sorafenib Studi clinici

2.6 EFFETTI COLLATERALI DEI FARMACI BIOLOGICI

Il profilo di tossicità dei farmaci biologici approvati per il trattamento del CCR metastatico è discretamente definito. Le raccomandazioni per la gestione clinica degli effetti collaterali sono sovrapponibili a quelle della popolazione generale, poiché mancano tuttora dati sperimentali relativi e specifici per ogni tossicità e per ciascun farmaco (es: ipertensione arteriosa da Sunitinib). Rispetto a qualche anno fa, la familiarità del Clinico verso i farmaci biologici è aumentata, e ciò si accompagna all'abilità di gestire più efficacemente gli eventi avversi correlati agli agenti biologici.^{50,82}

Lo schema **Bevacizumab+IFN- α** può essere responsabile dei seguenti effetti collaterali: fatigue, diarrea, anoressia, ipertensione arteriosa, dolore addominale, sintomatologia simil-influenzale, ipertermia, perforazione gastrointestinale, proteinuria, emorragia, scompenso cardiaco, tromboembolismo arterioso, ritardo di cicatrizzazione delle ferite.

Secondari a **Sunitinib** possono essere: fatigue, diarrea, nausea, vomito, anoressia, dispepsia, stomatite, ipotiroidismo, ipertensione arteriosa, tossicità cutanea palmo-plantare, decolorazione cutanea, disgeusia.

In seguito a somministrazione di **Sorafenib** si possono registrare: fatigue, diarrea, nausea, vomito, anoressia, rash cutaneo, ipotiroidismo, dispnea, tossicità cutanea palmo-plantare, alopecia.

Pazopanib può essere responsabile di effetti collaterali quali: fatigue, diarrea, nausea, vomito, anoressia, ipertensione arteriosa, dolore addominale, aritmie, epatotossicità, emorragia.

Gli effetti collaterali dopo somministrazione di **Temsirolimus** possono comprendere: diarrea, nausea, anoressia, stomatite, rash cutaneo, anemia, ipertensione arteriosa, dispnea, edema, polmonite non infettiva (su base verosimilmente di ipersensibilità), astenia, disgeusia, ipertermia.

Secondari alla terapia con **Everolimus** possono essere: fatigue, diarrea, nausea, vomito, anoressia, stomatite, rash cutaneo, anemia, edema, polmonite non infettiva (verosimilmente correlata a meccanismi di ipersensibilità), astenia, dispnea, iperglicemia, mucosite del cavo orale con ulcerazioni.

2.6.1 GESTIONE CLINICA DEGLI EFFETTI COLLATERALI

La gestione clinica degli effetti collaterali dei farmaci a bersaglio molecolare è necessariamente multidisciplinare, poiché prevede competenze internistiche, endocrinologiche, gastroenterologiche, dermatologiche, pneumologiche, cardiologiche, allergologiche, nefrologiche.

2.6.1.1 FATIGUE

La fatigue è un evento avverso riportato molto comunemente negli studi clinici di fase III, con un'incidenza compresa tra il 14% e il 51% per la fatigue di ogni grado. La fatigue correlata alla neoplasia è percepita dai pazienti come una sensazione di stanchezza o come una generale mancanza di energia non alleviata dal riposo. La fatigue può essere causata dalla terapia oncologica in atto e/o dalla neoplasia metastatica, e può essere peggiorata dall'anemia, dal dolore, dalla depressione o ansia, dai disturbi del sonno, dall'alterazione dello stato nutrizionale, dalla perdita di massa muscolare, da danni funzionali al cuore, ai polmoni, ai reni, al fegato, al sistema nervoso centrale e al sistema endocrino.^{50,83,84}

Come regola generale, il paziente dovrebbe essere incoraggiato a risparmiare la propria energia fisica e mentale, per esempio delegando ad altri i compiti più faticosi, e a dedicarsi ad attività sociali e piacevoli. E' essenziale evitare di dormire durante il giorno, per evitare di alterare la qualità del sonno notturno. Interventi non farmacologici comprendono: massoterapia, terapia cognitiva comportamentale, attività fisica regolare ed esercizio.^{50,83} La somministrazione di psicostimolanti e di farmaci stimolanti l'eritropoiesi in caso di anemia rappresentano gli unici interventi farmacologici supportati da una meta-analisi di studi clinici randomizzati.^{50,85} In caso di persistenza di fatigue di grado 3-4,⁸⁶ può essere richiesta la riduzione della dose del farmaco, o la sospensione dello stesso.^{50,87} Utile la somministrazione di progestinici.

2.6.1.2 TOSSICITA' GASTROENTERICA, EPATICA, RENALE

La tossicità gastroenterica si manifesta con anoressia, nausea, vomito e diarrea, che costituiscono effetti collaterali frequenti e usualmente di lieve entità; raramente negli studi clinici di fase III il trattamento è stato rinviato o sospeso per i suddetti sintomi. Per la diarrea, la terapia sintomatica è rappresentata da Loperamide. Per nausea e vomito, si utilizzano Metoclopramide e Ondansetron. Utile per l'anoressia è il Medrossiprogesterone acetato.

La perforazione gastroenterica è un evento raro, ma pericoloso ed è associato a Bevacizumab, che quindi deve essere immediatamente sospeso.

La tossicità epatica è frequentemente correlata a Sunitinib e Pazopanib. Si manifesta con incremento delle transaminasi e, in 1/4 dei pazienti, con associata iperbilirubinemia. L'impiego di agenti antiossidanti, quali acetilcisteina e glutatione, può essere utile nella gestione clinica di tale tossicità.

La tossicità renale, causata dalle modificazioni da parte dei farmaci anti-angiogenetici sulla struttura dei vasi del microcircolo renale, con conseguente comparsa di ipertensione arteriosa, è principalmente correlata all'utilizzo di Sunitinib ed Everolimus, ma usualmente l'incremento di creatinina è di grado 1-2⁸⁶ e non necessita di interruzione del trattamento né di riduzione di dose. L'interruzione della terapia biologica deve essere considerata se l'incremento di creatinina è di grado 3-4,⁸⁶ evento molto raro con i farmaci a bersaglio molecolare ($\leq 1\%$); successivamente, quando la tossicità severa sia risolta, è indicato riprendere lo stesso farmaco, ma a dosi ridotte.^{27,28,50,58,87,88}

La somministrazione di Bevacizumab si associa ad un rischio significativamente più elevato di proteinuria.⁸⁹ Una proteinuria severa è stata riportata nel 7-15% dei pazienti trattati con Bevacizumab. In questo caso, è richiesta una sospensione del trattamento, con possibile successiva ripresa della stessa terapia.⁵⁰

In generale, le tossicità epatica e renale di grado 1-2 richiedono una terapia di supporto (idratante, steroidea, diuretica, gastroprotettiva), ma non richiedono la sospensione del trattamento, come nelle tossicità di grado 3-4.⁵⁰

2.6.1.3 TOSSICITA' MIDOLLARE

La tossicità ematologica dei farmaci a bersaglio molecolare è meno frequente di quella conseguente ai chemioterapici.

L'anemia è più frequentemente associata agli inibitori di m-TOR, soprattutto Temsirolimus; meno sovente si riscontra durante terapia con Sunitinib.^{41,50} I fattori di crescita eritropoietici (Epoetina α , Darbopoetina α) possono essere utilizzati per ridurre la frequenza delle trasfusioni e per mantenere l'emoglobina tra 10 e 12 mg/dl, in associazione a terapia marziale ev, se i valori di transferrina e ferritina sono bassi.⁵⁰

La neutropenia di grado 3-4 è prevalentemente correlata a Sunitinib, con un'incidenza del 18% nello studio registrativo di fase III e del 4% nell' "expanded access program".⁴¹ L'utilizzo profilattico dei fattori di crescita granulocitari, ed eritrocitari, non è generalmente raccomandato, per mancanza di dati, con i farmaci biologici, come avviene per la chemioterapia.^{50,87}

La piastrinopenia è riportata nel 14-68% dei pazienti sottoposti a trattamento con farmaci anti-angiogenetici quali Sunitinib, Everolimus, Temsirolimus, con piastrinopenia severa infrequente (<10%) con Sunitinib. La terapia di supporto prevede la sospensione di terapie concomitanti antiaggreganti, la trasfusione di piastrine in caso di piastrinopenia severa e/o sanguinamenti, l'evitamento di ferite da taglio.^{50,87}

In linea generale, la terapia con farmaci anti-angiogenetici dovrebbe essere sospesa in caso di anemia e neutropenia di grado 3-4, e di piastrinopenia di grado 2-4, e dovrebbe essere ripresa ad una dose ridotta dopo il recupero di tali tossicità.^{50,87}

2.6.1.4 TOSSICITA' ENDOCRINOLOGICA E METABOLICA

L'ipotiroidismo è un effetto collaterale associato a Sunitinib (14% dei pazienti con RCC metastatico arruolati nello studio clinico di fase III),^{27,28,50,87} a Pazopanib (<10% dei pazienti con RCC metastatico arruolati nello studio clinico di fase III)^{50,53} e a Sorafenib.⁹⁰⁻⁹³

In corso di terapia con i suddetti farmaci è quindi necessario monitorare periodicamente gli indici di funzionalità tiroidea (TSH) e concordare con l'Endocrinologo quando avviare la terapia sostitutiva e a quale dosaggio.

Iperglicemia, ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia sono comuni effetti secondari a terapia con inibitori di mTOR (Everolimus, Temsirolimus)^{29,58,87} e Pazopanib.⁵³ I pazienti con diabete e dislipidemia necessitano di consulenza specialistica endocrinologia e internistica/cardiologica per instaurare la terapia specifica appropriata (insulina e statine, rispettivamente).⁵⁰

Con riferimento alle monografie dei prodotti, la tossicità metabolica non prevede alcuna riduzione di dose né sospensione di trattamento.⁵⁰

2.6.1.5 TOSSICITA' CARDIOVASCOLARE

L'ipertensione arteriosa è uno degli effetti collaterali più rilevanti durante la terapia con farmaci anti-angiogenetici, soprattutto TKI (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib) e Bevacizumab.

Per la gestione clinica dell'ipertensione arteriosa secondaria a farmaci biologici si possono utilizzare sia le linee guida relative alla dislipidemia della popolazione generale,^{50,94} sia nuove modalità di monitoraggio e trattamento, basate sulle linee guida relative all'ipertensione ("Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure – JNC7") ed evidenziate in una recente esperienza prospettica, in 40 pazienti con RCC metastatico e sottoposti a terapia con Sunitinib.⁹⁵

La finalità principale del controllo pressorio durante la terapia biologica nei pazienti con CCR non è la riduzione a lungo termine della mortalità per eventi cardiovascolari, bensì la necessità di evitare eventi cardiovascolari acuti e minacciosi per la vita, e, contemporaneamente, di evitare riduzioni/sospensioni del trattamento oncologico in atto.^{50,95}

La PA (pressione arteriosa) dovrebbe essere mantenuta al di sotto di 140/90 mm Hg. I pazienti a rischio cardiovascolare alto, o molto alto (con PA sistolica \geq 180 e/o diastolica \geq 110; con PA sistolica $>$ 160 con diastolica $<$ 70; diabetici; con sindrome metabolica; con 3 fattori di rischio cardiovascolari; con definita patologia cardiovascolare o renale; uno o più dei seguenti danni d'organo subclinici: evidenza elettro/ecocardiografica di ipertrofia ventricolare sinistra, soprattutto concentrica; evidenza ecografica di ispessimento/placche di pareti arteriose carotidee; aumentata rigidità arteriosa; moderato aumento di creatinina sierica; ridotta clearance creatinica; microalbuminuria o proteinuria) dovrebbero essere gestiti in modo multidisciplinare con la consulenza di uno specialista per la terapia anti-ipertensiva specifica. I farmaci anti-ipertensivi (tiazidici, diuretici anti-aldosterone, beta bloccanti, inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina, bloccanti il recettore di angiotensina II, calcio-antagonisti) dovrebbero essere selezionati in base alle comorbidità, interazioni farmacologiche e controindicazioni. Sconsigliati gli anti-ipertensivi che interagiscono con il CYP3A4 (es: Verapamil).⁵⁰

L'insorgenza di ipertensione arteriosa indotta da terapia anti-angiogenetica sembra essere un fattore predittivo e prognostico. I dati di alcuni studi, prospettici e retrospettivi, evidenziano una possibile correlazione diretta, statisticamente significativa, tra insorgenza di ipertensione arteriosa durante terapia, con Bevacizumab o Sunitinib, e maggiore percentuale di risposta e incremento di sopravvivenza (PFS, OS).^{35,96,97} Non sono al momento ancora disponibili dati di correlazione tra ipertensione arteriosa insorta durante terapia con Sorafenib e Pazopanib e risposta al trattamento e sopravvivenza.

Un altro tipo di effetti collaterali cardiovascolari è rappresentato dai disordini coagulativi (iper-/ipo-), risultanti in trombofilia o emorragia, come conseguenza dell'azione dei farmaci anti-angiogenetici (anti-VEGF) sull'integrità delle cellule endoteliali, da cui deriva un'alterazione del bilancio dell'emostasi, con una ridotta produzione di acido nitrico ed una modificazione della struttura delle membrane lipidiche.⁵⁰

Alcune meta-analisi hanno evidenziato come Bevacizumab sia associato ad un rischio significativamente aumentato di tromboembolia arteriosa e venosa, e di sanguinamento,⁹⁸⁻¹⁰⁰ e Sunitinib e Sorafenib siano correlati ad un rischio maggiore di tromboembolia arteriosa e sanguinamenti.^{101,102} I pazienti con CCR metastatico, a rischio di tromboembolia e/o sanguinamento per comorbidità, e sottoposti a terapia con i suddetti tre farmaci, devono quindi essere opportunamente monitorati, con un'attenta raccolta di dati anamnestici, con visite cliniche frequenti e con approfondimenti diagnostici immediati in caso di qualsiasi sintomo sospetto. In caso di eventi avversi trombotici/emorragici di grado 2-4,⁸⁶ è necessaria la sospensione del trattamento ed un'appropriata terapia, fino alla regressione della sintomatologia al grado 1.⁵⁰

La diminuzione della frazione di eiezione ventricolare è stata registrata prevalentemente durante terapia con Sunitinib.^{27,28,41,103-105} In base a questi dati, il suggerimento è di controllare ecocardiograficamente la frazione di eiezione ventricolare prima dell'inizio della terapia con Sunitinib, e successivamente in caso di riduzione della FE o su indicazione clinica. Nei pazienti ad alto rischio per scompenso cardiaco, è raccomandato valutare la frazione di eiezione ventricolare prima dell'avvio di Sunitinib, quindi ad ogni ciclo per 4 cicli, e successivamente ogni 3 cicli.⁵⁰ La gestione interdisciplinare con un Cardiologo è opportuna per qualsiasi variazione della frazione di eiezione ventricolare.⁵⁰

2.6.1.6 TOSSICITA' CUTANEA E MUCOSA

Le tossicità cutanea e mucosa si manifestano in una percentuale elevata (fino al 40%) dei pazienti con CCR metastatico trattati con Sunitinib e Sorafenib.^{27,28,43,44,48}

La sindrome “mani-piedi” è la tossicità cutanea più frequente. Le manifestazioni cliniche includono parestesie, sensazione di bruciore e dolore, formazione di aree ipercheratosiche a livello palmare e plantare, prevalenti nelle aree sottoposte a pressione. Si raccomandano misure di prevenzione, prima dell'avvio della terapia anti-angiogenetica (i.e. rimozione di callosità, utilizzo di scarpe comode). La terapia dermatologica, durante trattamento con Sunitinib o Sorafenib, prevede l'utilizzo di creme ad alta percentuale di urea (cheratolitica). Nella maggior parte dei casi la tossicità cutanea è facilmente gestibile dal punto di vista clinico.^{27,28,45,46,50,87,106} Gradi 3-4 di tossicità cutanea⁸⁶ prevedono la richiesta di un consulenza dermatologica, oltre alla sospensione del trattamento biologico fino alla regressione della tossicità (grado 1-2).

La tossicità mucosa comprende disgeusia e mucosite del cavo orale, di norma facilmente gestibili dal punto di vista clinico.⁸⁷

2.6.1.7 TOSSICITA' POLMONARE

La polmonite interstiziale non infettiva è associata, più frequentemente, alla terapia con Everolimus e Temeisrolimus,^{29,50,58,88} più raramente è stata riportata durante il trattamento con Sunitinib e Sorafenib.^{27,28,45,46,50}

Si presenta clinicamente con tosse secca e dispnea. La diagnosi avviene attraverso l'esecuzione di TC torace e di prove di funzionalità respiratoria, e dopo l'esclusione di progressione polmonare di malattia, polmonite infettiva, scompenso cardiaco. Le riduzione/sospensione di dose della terapia biologica (inibitori di mTOR) e l'intervento terapeutico medico dipendono dalla severità del quadro clinico della polmonite interstiziale.⁵⁰

3. CARCINOMA RENALE NON A CELLULE CHIARE: TERAPIA SISTEMICA

Il CCR metastatico non a cellule chiare (papillare, cromofobo, da traslocazione, midollare ed altri istotipi rari) rappresenta il 25% delle neoplasie renali.

Il trattamento sistemico rimane al momento ancora ampiamente indefinito, poiché nella maggior parte degli studi clinici effettuati l'istologia non a cellule chiare è stata esclusa o sotto-rappresentata,²⁷ ad eccezione di uno studio clinico randomizzato con Temeisrolimus²⁹ e dei programmi di accesso allargato per Sorafenib e Sunitinib.^{107,108}

In considerazione della rarità della patologia e dell'assenza di dati derivanti da studi prospettici, è opportuno che questi pazienti siano arruolati in studi clinici multicentrici.

4. BIBLIOGRAFIA

1. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 335:865-875, 1996.
2. Zini L, Capitanio U, Perrotte P, Jeldres C, Shariat SF, Arjane P, Widmer H, Montorsi F, Patard JJ, Karakiewicz PI. Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 73:324-346, 2009.
3. Antonelli A, Cozzoli A, Zani D, Zanotelli T, Nicolai M, Cunico SC, Simeone C. The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma: definition of a surveillance protocol. *BJU Int.* 99:296-300, 2007.
4. Fisher RI, Rosemberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 6:S55-S57, 2000.
5. McDermott DF, Ghebremichael MS, Signoretti S, Margolin KA, Clark J, Sosman JA, Dutcher JP, Logan T, Figlin RA, Atkins MB, on behalf of the Cytokine Working Group. The high-dose aldesleukin (HD IL-2) 'SELECT' trial in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 28(15s): abstract 4514.
6. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 17:2530-2540, 1999.
7. Escudier B, Goupil MG, Massard C, Fizazi K. Sequential therapy in renal cell carcinoma. *Cancer* 115:2321-2326, 2009.
8. Sun M, Lughezzani G, Perrotte P, Karakiewicz PI. Treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol* 7:327-338, 2010.
9. Kaelin WG. Treatment of kidney cancer: insights provided by the VHL tumor-suppressor protein. *Cancer* 115 (10 Suppl):2262-2272, 2009.
10. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 353:172-187, 2005.
11. Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 24:5601-5608, 2006.
12. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma-molecular pathways and therapies. *N Engl J Med* 356:185-187, 2007.
13. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, Sinescu IC. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 58:398-406, 2010.
14. Morgan D, Ruscetti F, Gallo R. Selective in vitro growth of T-lymphocyte from normal bone marrows. *Science* 193:1007-1008, 1976.

15. Kroemer G, Andreu JL, Gonzalo JA, Gutierrez-Ramos JC, Martínez C. Interleukin-2, autotolerance, and autoimmunity. *Adv Immunol* 50:147-235, 1991.
16. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, Kirkwood JM, Gordon MS, Sosman JA, Ernstoff MS, Tretter CP, Urba WJ, Smith JW, Margolin KA, Mier JW, Gollob JA, Dutcher JP, Atkins MB. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 23:133-141, 2005.
17. Rosenberg JE et al. Prospective randomised trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:1091, 1993.
18. Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Parkinson DR, Marincola FM, Weber JS, Seipp CA, White DE, Rosenberg SA. The use of polyethylene glycol-modified interleukin-2 (PEG-IL-2) in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma and melanoma. A phase I study and a randomized prospective study comparing IL-2 alone versus IL-2 combined with PEG-IL-2. *Cancer* 76:687-694, 1995.
19. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, White DE, Liewehr DJ, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 21:3127-3132, 2003.
20. Siegel JP, Puri RK. Interleukin-2 toxicity. *J Clin Oncol* 9:694-704, 1991.
21. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 13:688-696, 1995.
22. Cho DC, Puzanov I, Regan MM, Schwarzberg T, Seery V, Lee MY, Liu V, Bhatt R, Koon H, Mier JW, Sosman JA, Atkins MB, McDermott DF. Retrospective analysis of the safety and efficacy of interleukin-2 after prior VEGF-targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Immunother* 32:181-185, 2009.
23. Dorr R. Interferon-alfa in malignant and viral disease: a review. *Drugs* 45:177-221, 1993.
24. Nanus DM, Pfeffer L, Bander N, Bahri S, Albino A. Anti-proliferative and antitumor effect of alfa-interferon in RCC: correlation to the expression of a kidney-associated differentiation glycoprotein. *Cancer Res* 50:4190-4194, 1990.
25. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Systematic Reviews*, Issue 3, Art No CD001425.doi:10.1002/14651858.CD001425.pub2, 2005.
26. Negrier S, Perol D, Ravaud A, Chevreau C, Bay JO, Delva R, Sevin E, Caty A, Escudier B; For The French Immunotherapy Intergroup. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer* 110:2468-2477, 2007.

27. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak PT, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:115-124, 2007.
28. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak PT, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27:3584-3590, 2009.
29. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:2271-2281, 2007.
30. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind, phase III trial. *Lancet* 370:2103-2111, 2007.
31. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 3:391-400, 2004.
32. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 26:5422-5428, 2008.
33. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 20:289-296, 2002.
34. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, Ravaud A, Golding S, Jethwa S, Sneller V. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 28:2144-2150, 2010.
35. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 28:2137-2143, 2010.
36. Di Lorenzo G, Buonerba C, Biglietto M, Scognamiglio F, Chiurazzi B, Riccardi F, Carteni G. The therapy of kidney cancer with biomolecular drugs. *Cancer Treat Rev* 36S3:S16-S20, 2010.
37. Fosså SD, Mickisch GH, De Mulder PH, Horenblas S, van Oosterom AT, van Poppel H, Fey M, Croles JJ, de Prijck L, Van Glabbeke M. Interferon-alpha-2a with or without 13-cis retinoic acid in patients with progressive, measurable metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 101:533-540, 2004.

38. Aass N, De Mulder PH, Mickisch GH, Mulders P, van Oosterom AT, van Poppel H, Fossa SD, de Prijck L, Sylvester RJ. Randomized phase II/III trial of interferon Alfa-2a with and without 13-cis-retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell Carcinoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951). *J Clin Oncol* 23:4172-4178, 2005.
39. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, Pluzanska A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Delva R, Sevin E, Négrier S, McKendrick J, Santoro A, Pisa P, Escudier B. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 19:1470-1476, 2008.
40. Powles T, Chowdhury S, Jones R, Mantle M, Nathan P, Bex A, Lim L, Hutson T. Sunitinib and other targeted therapies for renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 104(5):741-745, 2011.
41. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, Hariharan S, Lee SH, Haanen J, Castellano D, Vrdoljak E, Schöffski P, Mainwaring P, Nieto A, Yuan J, Bukowski R. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 10(8):757-763, 2009.
42. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, Hudes GR, Burke JM, Edenfield WJ, Wilding G, Martell B, Hariharan S, Figlin RA. Randomized phase II multicenter study of the efficacy and safety of sunitinib on the 4/2 versus continuous dosing schedule as first-line therapy of metastatic renal cell carcinoma: Renal EFFECT Trial. *J Clin Oncol* 29(suppl 7): abstr LBA308, 2011.
43. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, Chen C, Zhang X, Vincent P, McHugh M, Cao Y, Shujath J, Gawlak S, Eveleigh D, Rowley B, Liu L, Adnane L, Lynch M, Auclair D, Taylor I, Gedrich R, Voznesensky A, Riedl B, Post LE, Bollag G, Trail PA. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 64:7099-7109, 2004.
44. Sridhar SS, Hedley D, Siu LL. Raf kinase as a target for anticancer therapeutics. *Mol Cancer Ther* 4:677-685, 2005.
45. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:125-134, 2007.
46. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, Negrier S, Chevreau C, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Anderson S, Hofilena G, Shan M, Pena C, Lathia C, Bukowski RM. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 27:3312-3318, 2009.
47. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Negrier S, La ferriere N, Scheuring UJ, Cella D, Shah S, Bukowski RM. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27:1280-1289, 2009.

48. Bukowski RM, Stadler WM, McDermott DF, Dutcher JP, Knox JJ, Miller WH Jr, Hainsworth JD, Henderson CA, Hajdenberg J, Kindwall-Keller TL, Ernstoff MS, Drabkin HA, Curti BD, Chu L, Ryan CW, Hotte SJ, Xia C, Cupit L, Figlin RA. Safety and efficacy of sorafenib in elderly patients treated in the North American Renal Cell Carcinoma Sorafenib Expanded Access Program. *Oncology* 78:340-347, 2010.
49. Eisen T, Oudard S, Szczylik C, Gravis G, Heinzer H, Middleton R, Cihon F, Anderson S, Shah S, Bukowski R, Escudier B; TARGET Study Group. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 100:1454-1463, 2008.
50. Di Lorenzo G, Porta C, Bellmunt J, Sternberg CN, Kirkali Z, Staehler M, Joniau S, Montorsi F, Buonerba C. Toxicities of targeted therapy and their management in kidney cancer. *Eur Urol* 2011 in press (doi:10.1016/j.eururo.2011.01.002).
51. Sonpavde G, Hutson TE. Pazopanib: a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor. *Curr Oncol Rep* 9:115-119, 2007.
52. Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, De Souza PL, Rottey S, Hong BF, Epstein RJ, Baker KL, McCann L, Crofts T, Pandite L, Figlin RA. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 28:475-480, 2010.
53. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbà JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 28:1061-1068, 2010.
54. Hudson CC, Liu M, Chiang GG, Otterness DM, Loomis DC, Kaper F, Giaccia AJ, Abraham RT. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 alpha expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol* 22:7004-7014, 2002.
55. Hara S, Oya M, Mizuno R. Akt activation in renal cell carcinoma: contribution of a decreased PTEN expression and the induction of apoptosis by an Akt inhibitor. *Ann Oncol* 16:928-933, 2005.
56. Shin Lee J, Seok Kim H, Bok Kim Y, Cheol Lee M, Soo Park C. Expression of PTEN in renal cell carcinoma and its relation to tumor behaviour and growth. *J Surg Oncol* 84:166-172, 2003.
57. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ, Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:2271-2278, 2007.
58. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372:449-456, 2008.
59. Anandappa G, Hollingdale AE, Eisen TG. Everolimus – a new approach in the treatment of renal cell carcinoma. *Cancer Manag Res* 2:61-70, 2010.

60. Chung EK, Posadas EM, Kasza K, Karrison T, Manchen E, Hahn OM, Stadler WM. A Phase II Trial of Gemcitabine, Capecitabine, and Bevacizumab in Metastatic Renal Carcinoma. *Am J Clin Oncol* 34:150-154, 2011.
61. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines, Kidney Cancer, Version 1.2011.
62. Kroeger N, Gajda M, Zanow J, Petersen I, Settmacher U, Wunderlich H, Steiner T. Downsizing a tumor thrombus of advanced renal cell carcinoma with neoadjuvant systemic therapy and resulting histopathological effects. *Urol Int* 84:479-484, 2010.
63. Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, Wallen EM, Nielsen ME, Grigson G, Watkins C, Nance KV, Crane J, Jalkut M, Moore DT, Kim WY, Godley PA, Whang YE, Fielding JR, Rathmell WK. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 28:1502-1507, 2010.
64. Jonasch E, Wood CG, Matin SF, Tu SM, Pagliaro LC, Corn PG, Aparicio A, Tamboli P, Millikan RE, Wang X, Araujo JC, Arap W, Tannir N. Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27:4076-4081, 2009.
65. Thomas AA, Rini BI, Stephenson AJ, Garcia JA, Fergany A, Krishnamurthi V, Novick AC, Gill IS, Klein EA, Zhou M, Campbell SC. Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy. *J Urol* 182:881-886, 2009.
66. Wood CG, Margulis V. Neoadjuvant (presurgical) therapy for renal cell carcinoma: a new treatment paradigm for locally advanced and metastatic disease. *Cancer* 115(10 Suppl):2355-2360, 2009.
67. Sheikh AA, Gharajeh A, Hotte SJ, Pinthus JH, Kapoor A. Neoadjuvant temsirolimus in high-risk renal cell carcinoma: Results from a single-center prospective study. *J Clin Oncol* 29 (suppl 7): abstr 387, 2011.
68. Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, Matin SF, Tamboli P, Jonasch E, Wood CG. Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 59(1):10-15, 2011.
69. Abel E, Culp SH, Tannir NM, Matin SF, Tamboli P, Wood CG. Use of early primary tumor response to predict overall survival in patients with metastatic RCC undergoing treatment with sunitinib. *J Clin Oncol* 29 (suppl 7): abstr 329, 2011.
70. Kassouf W, Sanchez-Ortiz R, Tamboli P, Jonasch E, Merchant MM, Spiess PE, Wood CG. Cytoreductive nephrectomy for T4NxM1 renal cell carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Urology* 69(5):835-838, 2007.
71. Halbert RJ, Figlin RA, Atkins MB, Bernal M, Hutson TE, Uzzo RG, Bukowski RM, Khan KD, Wood CG, Dubois RW. Treatment of patients with metastatic renal cell cancer: a RAND Appropriateness Panel. *Cancer* 107(10):2375-2383, 2006.

72. Randomized Phase III Trial Evaluating the Importance of Nephrectomy in Patients Presenting With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib (CARMENA). ClinicalTrials.gov Web site. <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00930033>.
73. Randomized Phase III Trial Comparing Immediate Versus Deferred Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma (SURTIME, EORTC). ClinicalTrials.gov Web site. <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01099423>.
74. Ficarra V, Brunelli M, Cheng L, Kirkali Z, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Montironi R, Novara G, Van Poppel H. Prognostic and therapeutic impact of the histopathologic definition of parenchymal epithelial renal tumors. *Eur Urol* 58:655-668, 2010.
75. Cindolo L, Chiodini P, Gallo C, Ficarra V, Schips L, Tostain J, de La Taille A, Artibani W, Patard JJ. Validation by calibration of the Ucla integrated staging system prognostic model for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy. *Cancer* 113:65-71, 2008.
76. A Randomized, Double Blind Phase III Study To Evaluate Adjuvant cG250 Treatment Versus Placebo In Patients With Clear Cell RCC And High Risk of Recurrence (ARISER). ClinicalTrials.gov Web site. <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00087022>.
77. ASSURE: Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma. ClinicalTrials.gov Web site. <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00326898>.
78. Sunitinib Treatment Of Renal Adjuvant Cancer (S-TRAC): A Randomized Double Blind Phase 3 Study Of Adjuvant Sunitinib VS. Placebo In Subjects At High Risk Of Recurrent RCC. ClinicalTrials.gov Web site. <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00375674>.
79. SORCE: A Phase III Randomised Double-Blind Study Comparing Sorafenib With Placebo in Patients With Resected Primary Renal Cell Carcinoma at High or Intermediate Risk of Relapse. ClinicalTrials.gov Web site. <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00492258>.
80. EVEREST: EVERolimus for Renal Cancer Ensuing Surgical Therapy, A Phase III Study. ClinicalTrials.gov Web site. <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01120249>.
81. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pazopanib as Adjuvant Therapy for Subjects With Localized or Locally Advanced RCC Following Nephrectomy. ClinicalTrials.gov Web site. <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01235962>.
82. Gore ME, Larkin JMG. Challenges and opportunities for converting renal cell carcinoma into a chronic disease with targeted therapies. *Br J Cancer* 104(3):399-406, 2011.
83. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-related fatigue. <http://www.nccn.org>
84. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 28:1054-1060, 2010.

85. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst* 100:155-1166, 2008.
86. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P. CTCAE v3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Rad Oncol* 13:176-181, 2003.
87. Kollmannsberger C, Bjarnason G, Burnett P, Creel P, Davis M, Dawson N, Feldman D, George S, Hershman J, Lechner T, Potter A, Raymond E, Treister N, Wood L, Wu S, Bukowski R. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of noncardiovascular toxicities. *Oncologist* 16:543-553, 2011.
88. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 116:4256-4265, 2010.
89. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 49:186-93, 2007.
90. Miyake H, Kurahashi T, Yamanaka K, Kondo Y, Muramaki M, Takenaka A, Inoue TA, Fujisawa M. Abnormalities of thyroid function in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib: a prospective evaluation. *Urol Oncol* 28:515-519, 2010.
91. Riesenbeck LM, Bierer S, Hoffmeister I, Köpke T, Papavassilis P, Hertle L, Thielen B, Herrmann E. Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib. *World J Urol* 2010 in press.
92. Schmidinger M, Vogl UM, Bojic M, Lamm W, Heinzl H, Haitel A, Clodi M, Kramer G, Zielinski CC. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: Blessing or curse? *Cancer* 117:534-544, 2011.
93. Riesenbeck L, Bierer S, Hoffmeister I, Koepke T, Hertle L, Thielen B, Herrmann E. Correlation of hypothyroidism with survival in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib. *J Clin Oncol* 29 (suppl 7): abstr 379, 2011.
94. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486-2497, 2001.
95. Bamias A, Manios E, Karadimou A, Michas F, Lainakis G, Constantinidis C, Deliveliotis C, Zakopoulos N, Dimopoulos MA. The use of 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) during the first cycle of sunitinib improves the diagnostic accuracy and management of hypertension in patients with advanced renal cancer. *Eur J Cancer* 2011 in press.
96. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, Figlin RA, Baum MS, Motzer RJ. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 103:763-773, 2011.

97. Bono P, Rautiola J, Utriainen T, Joensuu H. Hypertension as predictor of sunitinib treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 50:569-573, 2011.
98. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 49:287-297, 2010.
99. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 300:2277-2285, 2008.
100. Sher AF, Chu D, Wu S. Risk of bleeding in cancer patients treated with the angiogenesis inhibitor bevacizumab: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009.
101. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 28:2280-2285, 2010.
102. Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol* 10:967-974, 2009.
103. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C, Ruhsam M, Hejna M, Schmidinger H. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 26:5204-5212, 2008.
104. Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, Srinivas S. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. *Ann Oncol* 19:1613-1618, 2008.
105. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, Carteni G, Ricevuto E, Tudini M, Ficorella C, Romano C, Aieta M, Giordano A, Giuliano M, Gonnella A, De Nunzio C, Rizzo M, Montesarchio V, Ewer M, De Placido S. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol* 20:1535-1542, 2009.
106. Iijima M, Fukino K, Adachi M, Tsukamoto T, Murai M, Naito S, Minami H, Furuse J, Akaza H. Sorafenib-associated hand-foot syndrome in Japanese patients. *J Dermatol* 38:261-266, 2011.
107. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, Dutcher JP, Knox JJ, Miller WH Jr, Hainsworth JD, Henderson CA, George JR, Hajdenberg J, Kindwall-Keller TL, Ernstoff MS, Drabkin HA, Curti BD, Chu L, Ryan CW, Hotte SJ, Xia C, Cupit L, Bukowski RM; ARCCS Study Investigators. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer* 116:1272-1280, 2010.
108. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, Hariharan S, Lee SH, Haanen J, Castellano D, Vrdoljak E, Schöffski P, Mainwaring P, Nieto A, Yuan J, Bukowski R. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 10:757-763, 2009.

5. ELENCO ABBREVIAZIONI

AIFA	Agenzia Italiana per il Farmaco
CCR	Carcinoma a cellule renali
EAU	European Association of Urology
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency (EU)
ev	Endovenosa
FDA	Food and Drug Administration (USA)
fT3	triiodotironina libera
fT4	tetraiodotironina libera
Hb	Emoglobina
HIF-1 α	Hypoxia-inducible factor-1 α
HIF-2 α	Hypoxia-inducible factor-2 α
IFN- α	Interferone-alfa
IFN- α 2b	Interferone-alfa 2b
IL-2	Interleuchina-2
LDH	Lattato deidrogenasi
mRNA	Messenger RNA, RNA messaggero
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (USA)
ORR	Overall response rate, percentuale di risposta globale
OS	Overall survival, sopravvivenza globale
PA	Pressione arteriosa
PDGF	Platelet-derived growth factor
PDGFR	Recettore per PDGF
PFS	Progression free survival, sopravvivenza libera da progressione di malattia
sc	Sottocutanea
TC	Tomografia computerizzata
TKI	Inibitore di tirosin-chinasi
TSH	Ormone tireotropo
TTP	Time to progression, tempo a progressione
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	Recettore per VEGF
VHL	Von Hippel-Lindau