



Titolo: Trattamento di seconda linea con Axitinib: un'arma efficace e ben tollerata nella sequenza terapeutica del carcinoma renale a cellule chiare

Autore: Guglielmini P.;¹ Serao A.;² Zai S.;¹ Piovano P.L.;¹ Grosso F.¹

Tipo: Rapporto breve

Keywords: Axitinib; carcinoma renale;

Il carcinoma renale ha fatto registrare negli ultimi anni un continuo e rapido incremento dei casi, con un trend destinato ad aumentare: si stima che nei prossimi 20 anni si verificherà un incremento dell'incidenza pari a circa il 25% in più rispetto ad oggi. Oltre un quarto dei pazienti con neoplasia renale si presenta alla diagnosi con malattia avanzata.

Il trattamento del carcinoma renale in fase avanzata ha visto negli ultimi anni lo sviluppo e la successiva approvazione e messa in commercio di almeno sette nuovi farmaci, che hanno caratterizzato il passaggio di questa neoplasia da una condizione di malattia "orfana" per lo scarso numero di opzioni terapeutiche disponibili ad una sorta di "modello in vivo" per lo sviluppo di nuovi farmaci a bersaglio molecolare. In questo scenario in continua evoluzione è definito efficacemente come "una aumentata entropia" nel trattamento del carcinoma renale

¹ S.C. Oncologia Medica
ASO SS Antonio e Biagio e C Arrigo, Alessandria

² S.C. Urologia
ASO SS Antonio e Biagio e C Arrigo, Alessandria

metastatico, l'uso razionale delle armi terapeutiche a nostra disposizione attraverso definite strategie sequenziali e personalizzate è il presupposto fondamentale per massimizzarne l'efficacia e migliorare la sopravvivenza di questi pazienti, che oggi si attesta oltre ai 30 mesi. Presentiamo il caso di una donna di 56 anni giunta alla nostra osservazione nell'agosto 2013 in seguito al riscontro ecografico di voluminosa neoformazione renale sinistra (di circa di 17 cm di diametro). La TC con mdc eseguita a completamento diagnostico e come stadiazione confermava la presenza di massa discariocinetica interessante la metà caudale del rene sinistro che determinava dislocazione degli organi addominali adiacenti; mostrava altresì multiple lesioni secondarie polmonari bilaterali. Sulla base delle indicazioni delle più recenti linee guida, che, seppur derivate da casistiche di database, mostrano un l'impatto prognostico positivo e significativo della nefrectomia citoriduttiva nei pazienti candidati a trattamento sistemico con inibitori dell'asse VEGF/VEGFr (Vascular Endothelial Growth Factor/receptor), nel settembre dello stesso anno la paziente veniva sottoposta a nefrectomia sinistra con diagnosi istologica di carcinoma renale a cellule chiare scarsamente differenziato (pT2, pNx, M1) (2,3). Veniva quindi iniziata terapia di prima linea con Sunitinib a dosaggio standard (50 mg/die per 4 settimane, 2 settimane di pausa), ottenendo una risposta parziale di malattia, sia dal punto di vista numerico che dimensionale, nella TC eseguita a 3 mesi. Il trattamento, nonostante alcune sospensioni nell'assunzione del farmaco, per il manifestarsi di ipertensione moderata ed astenia marcata, veniva quindi proseguito, per altri 3 cicli.

La rivalutazione di malattia eseguita nel giugno 2014, dopo 6 cicli di terapia, mostrava una sostanziale stabilità di malattia a livello polmonare ma la comparsa di due lesioni epatiche, per cui veniva sospeso il Sunitinib.

Alla luce della progressione di malattia ad una prima linea con inibitori di VEGF/VEGFr sulla base dei dati lo studio registrativo che ne ha documentato una superiorità versus Sorafenib in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia, è stata impostata terapia di seconda linea con Axitinib (4).

La TC di rivalutazione dopo i primi 3 mesi di terapia effettuata nell'ottobre u.s. ha mostrato una sostanziale stabilità di malattia su tutte le sedi, per cui attualmente la paziente sta proseguendo il trattamento con Axitinib, senza alcun effetto collaterale.

La recente disponibilità di svariati agenti antitumorali nel trattamento del carcinoma renale in fase avanzata, oltre a ricordare una vecchia filastrocca che parlava di una donna che viveva in una scarpa e che aveva così tanti figli che non sapeva cosa fare....impone, nel momento della

scelta del trattamento, un'attenta valutazione clinica per sfruttare al meglio l'"armamentario" a nostra disposizione, massimizzandone l'efficacia.

Analizzando a posteriori il caso clinico, la scelta del Sunitinib come terapia di prima linea questo trova il razionale nei dati dello studio registrativo, in cui il farmaco ha fatto registrare una sopravvivenza mediana oltre i 26 mesi e controllo di malattia intorno all'80% dei casi. E questo è importante, perché nel momento della scelta della terapia di prima linea dobbiamo tenere conto in primis della potenziale efficacia di quel farmaco nel singolo paziente e non necessariamente delle successive possibilità terapeutiche. Una recente analisi retrospettiva condotta su un'ampia casistica italiana ha, infatti, recentemente mostrato che solo il 43% dei pazienti riceve una seconda linea di trattamento e solo il 15% arriva alla terza linea (5). Per quanto riguarda il razionale della terapia di seconda linea impiegata nel nostro caso clinico, questo muove le basi da dati di efficacia in termini di sopravvivenza libera da progressione di Axitinib nello studio registrativo in cui, per la prima volta negli studi condotti nel carcinoma renale, il farmaco è stato testato versus una terapia attiva e non verso placebo (4). Inoltre, dati ottenuti da un confronto indiretto tra gli studi clinici, hanno mostrato una miglior performance di Axitinib rispetto ad Everolimus, l'altra opzione possibile in questo setting di pazienti, con un beneficio più evidente nel sottogruppo di pazienti pretrattati con Sunitinib (6). Inoltre, in considerazione dell'età e delle buone condizioni generali della paziente l'impiego di Axitinib lascia aperta, pur in assenza di dati derivati da studi clinici randomizzati, la possibilità di utilizzare le altre opzioni terapeutiche disponibili, Everolims, Sorafenib, ad ulteriore progressione di malattia in una strategia terapeutica sequenziale.

Questo caso, oltre che puntare il dito sull'importanza dell'utilizzo di definite strategie terapeutiche sequenziali e personalizzate come presupposto fondamentale per massimizzarne l'efficacia, solleva il problema del mantenimento dell'intensità di dose: per il sunitinib è noto che il mantenimento di una dose corretta correla con la probabilità di risposta obiettiva della malattia e con l'outcome della malattia. Muovendo da queste considerazioni, la gestione delle tossicità è cruciale. Nel nostro caso clinico l'ipertensione non controllata è stata responsabile di alcune sospensioni nell'assunzione del farmaco: oggi sappiamo che, sia una eventuale modifica nella schedula di somministrazione sia l'uso di una terapia antiipertensiva corretta può minimizzare gli effetti collaterali e permettere di mantenere una corretta intensità di dose. Nell'ottica di una costante attenzione agli eventi avversi la scelta, invece, di Axitinib in seconda linea è stata supportata anche dal buon profilo di tollerabilità del farmaco e da una

apparente minore frequenza di interruzione del trattamento per effetti collaterali rispetto alle altre opzioni disponibili attualmente in questo setting di pazienti.

Ad oggi, in assenza di parametri molecolari che possano essere predittivi di risposta e di resistenza alle varie terapie, è quanto mai cruciale identificare "la sequenza migliore caso per caso", senza trascurare il profilo di tollerabilità di questi farmaci e l'impatto sulla qualità di vita dei pazienti. Rudolf Allers, un filosofo del secolo scorso affermava "l'errore è nella ragione giudicante che si fa fuorviare dall'immaginazione e trascura di usare la critica necessaria".

I nuovi agenti antineoplastici a bersaglio molecolare, di cui quelli registrati nel trattamento carcinoma renale avanzato sono un esempio paradigmatico, vanno utilizzati, in assenza di parametri molecolari che possano essere predittivi di risposta e di resistenza, cercando, da un lato, di identificare "la sequenza migliore caso per caso", dall'altro di minimizzarne la tossicità per garantire la compliance del paziente al trattamento, che è presupposto fondamentale dell'efficacia di questi farmaci.

Bibliografia

1. Linee guida AIOM Tumori del rene, 2014.
2. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol.*2011;185:60-6.
3. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastases from Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol.*2014; 66 :704-10.
4. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;3:378:1931-9.
5. Iacovielli R, Iacovelli R, Cartenì G, et al. Clinical outcomes in patients receiving three lines of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: results from a large patient cohort. *Eur J Cancer.*2013;49:2134-42.
6. Leung WWC, Chan ALF, Lin SJ. Comparisons of efficacy and safety between seven newer targeted agents for metastatic renal cell carcinoma: A network meta-analysis of randomised clinical trials. *Mol Clin Oncol.*2014; 2: 858–64.