

Documento ricavato con taglia e incolla dall'originale con medesimo titolo,
documento pubblicoso internet al sito
http://www.iss.it/binary/acca/cont/carcinomarenale_BASSA.1227702776.pdf

Basi scientifiche
per la definizione di **linee-guida**
in ambito clinico
per il **Carcinoma Renale**
Ottobre 2008

PREFAZIONE

Il carcinoma renale è stato considerato per molti anni una neoplasia “orfana” per la scarsa disponibilità di risorse terapeutiche realmente in grado di impattare con la storia naturale di questa malattia.

Nell'ultimo decennio, sono stati registrati numerosi progressi nella diagnostica per immagini e nella medicina molecolare, che hanno avuto una significativa ricaduta sulle strategie di trattamento e sui risultati terapeutici.

L'uso sempre più diffuso dell'ecografia internistica ha infatti consentito di diagnosticare queste neoplasie in una fase sempre più precoce di malattia. In alcune casistiche, i così detti “incidentalomi”, cioè le neoplasie scoperte casualmente nel corso di un'ecografia addominale o pelvica prescritta per altri scopi diagnostici, rappresentano fino al 40% delle neoplasie diagnosticate. Rimane ancora da accertare se l'anticipo diagnostico si sia tradotto in una riduzione della letalità, infatti i dati di mortalità attualmente disponibili sono contrastanti, probabilmente perché, analogamente a quanto avviene per l'incidenza, i registri tumori riportano stime che si riferiscono genericamente ai tumori renali, senza distinguere tra il carcinoma renale a cellule renali e i carcinomi uroteliali della pelvi, che rappresentano solo il 10% dei tumori renali, e che hanno una storia naturale ed una prognosi completamente diversa. Non c'è dubbio che la maggior incidenza di neoplasie di dimensioni contenute abbia favorito la diffusione di tecniche chirurgiche di tipo conservativo, che un tempo erano riservate solo a particolari situazioni, quali ad esempio pazienti monorene e che oggi, invece, rappresentano il nuovo standard, alla luce delle sequele tardive della nefrectomia radicale.

I progressi della medicina molecolare hanno consentito di identificare specifiche alterazioni geniche, che hanno acquisito rilevanza sempre maggiore, sia nel chiarire la patogenesi del carcinoma renale, sia nell'identificare nuovi bersagli terapeutici. Ciò ha consentito di adattare, anche a questa neoplasia, strategie di trattamento legate all'impiego di farmaci così detti a bersaglio mirato, quali ad esempio i farmaci anti-neoangiogenici e gli inibitori di m-TOR, da soli od in associazione alla tradizionale terapia con citochine, con risultati a dir poco incoraggianti.

Possiamo pertanto affermare che il carcinoma renale riguarda una nuova era, che non solo mette in discussione certi paradigmi del passato, ma che si apre a nuove ipotesi di trattamento, attraverso l'uso di farmaci multi-target nonché di

strategie basate sulle possibili sinergie tra i nuovi farmaci target mirati e tra questi ed il trattamento tradizionale con citochine.

Esisteva peraltro l'esigenza di fare ordine nelle conoscenze più recenti, contestualizzandole nel già cospicuo bagaglio di informazioni sulla storia naturale, a volte comunque imprevedibile, di questa neoplasia e sulle potenzialità dei diversi trattamenti locali e sistemici già disponibili, senza perdere di riferimento i diversi quadri sindromici ed i diversi scenari clinici.

Alleanza Contro il Cancro (ACC), proseguendo nell'iniziativa portata avanti per molti anni dal CNR relativamente alla formulazione e pubblicazione delle "Basi Scientifiche per la definizione di Linee Guida (BSLG) in ambito clinico per le diverse patologie oncologiche", ha provveduto a raccogliere in forma sinottica, in questo volume dedicato al Carcinoma Renale, le principali evidenze scientifiche recentemente emerse, rapportandole alle conoscenze già disponibili, non solo per dare una prospettiva ai progressi ottenuti soprattutto in campo terapeutico, ma per tentare una sintesi nell'ambito di linee di indirizzo che tengono conto di quanto acquisito in tempi più e meno recenti.

L'opera che presentiamo è una rivisitazione aggiornata della letteratura più recente, frutto di una ricerca sistematica attraverso la consultazione delle banche dati più accreditate, che comunque raccoglie anche l'interpretazione degli esperti che sono stati coinvolti nell'estensione del testo e nella condivisione delle principali conclusioni. Si tratta di un'opera monografica, di un certo respiro, consultabile da parte degli specialisti che sono maggiormente impegnati nella gestione dei problemi clinici legati al carcinoma renale, ma facilmente consultabile da parte anche dei medici di medicina generale e degli altri operatori sanitari. La forma, pur rigorosa, ha un taglio sufficientemente divulgativo, da permettere la lettura, se non la consultazione, anche da parte degli utenti del sistema sanitario.

Lo scopo di questa, come del resto delle iniziative precedentemente sponsorizzate dal CNR, non è tanto produrre delle vere e proprie linee guida, indicando anche l'eventuale forza delle raccomandazioni, quanto di fornire sufficienti elementi conoscitivi per potere analizzare, talvolta anche in chiave critica, le attuali evidenze scientifiche e di costruire su di essi percorsi diagnostico terapeutici, che non solo non hanno la pretesa di essere "universalizzabili" come le linee guida, ma che comunque richiedono di essere adattati alle singole situazioni di malattia da parte dei medici, specialisti e non, coinvolti a vario titolo in queste specifiche problematiche. L'impiego di algoritmi consente di raccogliere in maniera sinottica le indicazioni che emergono dalle più recenti pubblicazioni fornendo ai medici e agli operatori sanitari un utile strumento per confrontare, sul piano operativo, le conclusioni derivate dalla lettura dei diversi capitoli con la propria esperienza e dimestichezza con gli argomenti trattati. La lettura dell'opera consente inoltre di individuare le aree del sapere che sono ancora in divenire e quelle dove è auspicabile vengano implementati, al più presto, nuovi studi e nuove ricerche. In questo contesto, la lettura può essere utile anche ai ricercatori di base, che potranno trovare spunti di riflessione, suggerimenti e supporto per il loro lavoro.

I Coordinatori

Prof. Francesco Boccardo Prof.ssa Rosella Silvestrini

Incidenza e mortalità (si includono anche i tumori della pelvi renale, dell'uretere e dell'uretra)

In Europa, la sopravvivenza per carcinoma renale è pari al 74% ad 1 anno, 64% a 3 anni e 59% a 5 anni (6). La sopravvivenza è migliore nei pazienti giovani, di età compresa tra 15-45 anni ed è particolarmente bassa in quelli di età > 75): a 5 anni, è rispettivamente pari al 75% e 28%. Vi è una discreta variabilità nelle diverse popolazioni europee: infatti, la sopravvivenza a 5 anni è < 50% in Danimarca, Gran Bretagna e Norvegia ed è > 60% in Austria, Germania, Francia, Portogallo e Italia. Di nuovo, le differenze potrebbero essere dovute alla diffusione delle più sofisticate tecniche diagnostiche e quindi, ad un più efficace risultato terapeutico. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti italiani è aumentata del 4.2%, tra la fine degli anni '80 ed i primi anni 2000 (7) ed è particolarmente influenzata dallo stadio alla diagnosi. La probabilità cumulativa a 5 anni è solo del 12% per i pazienti con metastasi a distanza, mentre è dell'80% nei casi con tumore localizzato all'organo (8).

Tuttavia, non va trascurato che al miglioramento prognostico osservato potrebbe contribuire una quota, sempre più rilevante, di lesioni occulte, cioè di piccoli tumori che non si sarebbero mai manifestati in vita in assenza di una migliorata attività diagnostica. Quest'ultima comporta dunque un rischio, che sarebbe importante stimare e prevenire, di sovra diagnosi e di conseguente sovra trattamento.

Tabacco

Il fumo di tabacco raddoppia il rischio di insorgenza di un carcinoma del parenchima renale. Un terzo dei casi di carcinoma renale sarebbe attribuibile al consumo di tabacco

L'obesità è tra i fattori di rischio più importanti per il carcinoma renale (12).

L'aumento della prevalenza dell'obesità nella popolazione occidentale potrebbe in parte spiegare l'aumento dell'incidenza del carcinoma renale. Si è stimato che la proporzione di casi attribuibile al sovrappeso ed all'obesità sia più del 30% in Europa e più del 40% negli Stati Uniti (13,14). Una meta-analisi di studi longitudinali (Figura 4) ha riportato una relazione dose-effetto: il rischio aumenterebbe del 31% ogni 5 kg/m² di indice di massa corporea.....

L'arsenico contenuto nell'acqua potabile può essere causa di carcinoma renale

L'ipertensione arteriosa può essere considerata un marcatore di rischio più che un fattore di rischio per il carcinoma renale. Infatti, il tumore, nella sua fase preclinica, può essere causa di ipertensione arteriosa. Inoltre, è difficile separare l'effetto dell'ipertensione arteriosa da quello del trattamento antipertensivo. La

maggior parte degli studi, tuttavia, ha riportato un aumento del rischio anche dopo aver escluso gli anni (da 5 a 10) che precedevano la diagnosi di carcinoma renale, cioè quando un tumore in fase preclinica o asintomatica avrebbe potuto causare un aumento della pressione arteriosa. Si ipotizza che la malattia ipertensiva possa causare direttamente un danno renale o cambiamenti funzionali e metabolici, che aumenterebbero la suscettibilità ai cancerogeni

Familiarità

Esiste una predisposizione familiare e genetica allo sviluppo del carcinoma renale. Una storia familiare di cancro renale è associata ad un rischio 4 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale (9,23). I tumori renali ereditari non sono più del 2%. (Nota di Giancarlo; i due dati sembrano in contraddizione)

Genetica

Gli studi di genetica dei tumori renali hanno portato ad una miglior comprensione dei meccanismi biologici responsabili del loro sviluppo e della loro progressione. Sono state identificate differenti alterazioni genetiche nei diversi sottotipi di neoplasie renali (22). Tali alterazioni, sono utili oggi nel formulare una corretta diagnosi e probabilmente in futuro, saranno necessarie a definire una più precisa prognosi ed a selezionare appropriatamente i pazienti per differenti opzioni terapeutiche.

I tumori renali si presentano usualmente come malattie sporadiche, ma possono insorgere anche in forma familiare; nel primo caso il rene presenta un tumore singolo, mentre nel secondo il rene o entrambi i reni sono coinvolti da neoplasie multiple spesso bilaterali.

Nel **carcinoma a cellule chiare renali**, l'alterazione altamente specifica è la delezione del cromosoma 3p, che è stata mappata in corrispondenza di tre distinte regioni cromosomiche, 3p14 (gene FHIT), 3p21.3 e 3p25 (gene VHL) (21-23). Queste alterazioni sono state riscontrate tanto nei tumori sporadici quanto in quelli familiari. La mutazione del gene VHL è stata identificata esclusivamente in questo tipo di tumore e non appare associata né al grado né allo stadio tumorale

Il surrene

La sua infiltrazione è assegnata dall'attuale TNM allo stadio pT3a. Questa assegnazione ha ricevuto molte critiche e studi diversi hanno fornito risultati contrastanti, sebbene appaia sempre più chiaro il fatto che l'infiltrazione surrenalica sia la peggiore condizione (54) tra quelle previste per lo stadio pT3 e che quindi, questa condizione meriterebbe almeno una voce di *staging* a sé stante, secondo alcuni persino pT4a (55) (vedi cap. 6.1). In attesa che tali dubbi siano chiariti, è opportuno che venga descritta puntualmente l'infiltrazione surrenalica e che ne venga riportata non solo la presenza/assenza ma anche la modalità, ossia lo stato del connettivo interposto. Infatti, alcuni ritengono che,

qualora non possa essere dimostrata un'infiltrazione diretta, sia lecito sospettare una metastasi.

I linfonodi

La ricerca nel grasso dell'ilo deve essere accurata; tanto dall'ilo quanto dalle sedi prossime ai grossi vasi, normalmente si ottengono più linfonodi quando il patologo riceve i campioni da linfadenectomia separati rispetto a quando quest'ultima viene eseguita *en bloc*. E' stato evidenziato da alcuni autori come non solo il numero totale, peraltro con *cut-off* N1/N2 diverso da quello ora in uso, ma anche la densità linfonodale siano critiche nelle valutazioni prognostiche (60).

La biopsia della massa renale

Per molti anni, la biopsia delle masse renali è stata sconsigliata e di fatto non eseguita a causa dei rischi di *seeding* e di emorragia; l'evoluzione tecnica delle procedure e dei materiali ne consente oggi l'esecuzione senza rischi (63), anche se in situazioni selezionate.

Variabili di laboratorio

I principali parametri di laboratorio studiati come fattori prognostici dei pazienti con RCC sono la velocità di eritrosedimentazione (VES), la conta delle piastrine, i livelli di proteina C reattiva, i livelli ematici di Calcio, di emoglobina e di Lattico-deidrogenasi (LDH).

Sengupta et al. hanno dimostrato che valori elevati di VES si associano ad un andamento prognostico significativamente più sfavorevole nel sottogruppo di pazienti con RCC a cellule chiare. Il valore predittivo indipendente di VES non è stato confermato nella sottopopolazione di pazienti con RCC ad istotipo papillare o cromofobo (9).

Per quanto riguarda la conta delle piastrine, valori > 450 piastrine/mm³ sono stati associati ad un significativo peggioramento della prognosi sia nei pazienti con RCC localizzato che in fase metastatica (10).

Il significato prognostico sfavorevole dei livelli corretti di calcio > 10 mg/dl; dei valori di emoglobina inferiori ai parametri di riferimento e dei dosaggi di LDH 1,5 volte superiori alla norma è stato osservato soprattutto nei pazienti sottoposti a terapia di prima o seconda linea per RCC in fase metastatica (7,8).

Fattori prognostici anatomici

I fattori prognostici di tipo anatomico-patologico sono rappresentati dalle dimensioni della neoplasia, estensione del tumore primitivo (T), coinvolgimento dei linfonodi loco-regionali (N) e presenza di metastasi a distanza (M). L'insieme di queste informazioni è contemplato nella classificazione *Tumour Nodes Metastasis* (TNM), un sistema di stadiazione dinamico, progressivamente

aggiornato nel corso degli anni sulla base delle nuove evidenze provenienti dalla letteratura.

La Tabella 2 riassume l'ultima versione del TNM pubblicata nel 2002 (11) (Tabella 2).

Tabella 2 Stadiazione dei tumori del rene (TNM, 2002)

Tumore primitivo (T)	TNM, 2002
T1	Tumore fino a 7 cm, confinato al rene
T1a	Tumore ≤ 4 cm, confinato al rene
T1b	Tumore > 4 cm ≤ 7 cm, confinato al rene
T2	Tumore > 7 cm, confinato al rene
T3	Tumore esteso all'asse venoso, al surrene o al grasso perirenale ma non oltre la fascia di Gerota
T3a	Infiltrazione del grasso perirenale o del seno renale o del surrene
T3b	Trombosi della vena renale o della vena cava inferiore sottodiaframmatica
T3c	Trombosi della vena cava sopradiaframmatica o infiltrazione della parete della vena cava
T4	Neoplasia estesa oltre la fascia di Gerota
Linfonodi (N)	
Nx	I linfonodi regionali non sono stati valutati
N0	Assenza di metastasi linfonodali
N1	Metastasi ad un singolo linfonodo regionale
N2	Metastasi a più di un linfonodo regionale
Metastasi a distanza (M)	
Mx	Le metastasi a distanza non sono state valutate
M0	Metastasi a distanza assenti
M1	Metastasi a distanza presenti

La sopravvivenza causa-specifica a 5 anni varia dall' 88 al 99% negli RCC pT1, dal 70.5 all'82% nei pT2, dal 10 al 60% nei pT3 e fino al 20% nei pT4. Inoltre, nei pazienti con malattia metastatica la sopravvivenza causa-specifica a 5 anni varia dal 10 al 30% dei casi (12).

Numerosi aspetti della suddetta classificazione rimangono al momento controversi sia per quanto riguarda le neoplasie localizzate (T1-2) sia per quelle localmente avanzate (T3-4) e con coinvolgimento linfonodale (N1-2) (12).

Sebbene l'attuale TNM sia in grado di stratificare appropriatamente i pazienti con RCC localizzati (T1-2) (13), molti autori hanno suggerito una diversa suddivisione sulla base di un criterio dimensionale. Uno studio multicentrico europeo condotto su 1.138 pazienti con *follow-up* mediano di 87 mesi ha identificato nella dimensione di 5.5 cm il migliore *cut-off* in grado di identificare pazienti con RCC a prognosi differente (14). Più recentemente, altri autori hanno sottolineato la necessità di una riclassificazione dei pazienti in stadio T2 utilizzando il *cut-off* di 10 cm (15) o di 11 cm (16). Per quanto riguarda le neoplasie localmente avanzate (T3-4), il TNM classifica come pT3a un insieme piuttosto eterogeneo di neoplasie caratterizzate dall'infiltrazione del grasso perirenale, del grasso ilare e del surrene omolaterale. I dati della letteratura dimostrano come i pazienti con neoplasia infiltrante per contiguità il surrene omolaterale abbiano una sopravvivenza causa-specifica significativamente peggiore rispetto a quella dei pazienti con infiltrazione del grasso perirenale e simile a quella dei pazienti con neoplasia estesa oltre la fascia di Gerota (17-19). Più controverso è il significato prognostico attribuito all'infiltrazione del grasso del seno renale. Thompson et al. hanno osservato una prognosi peggiore nei pazienti con coinvolgimento del grasso del seno renale rispetto a quella dei pazienti con infiltrazione del grasso perirenale (20). Al contrario, più recentemente Margolius et al. non hanno riscontrato nessuna differenza significativa in termini di sopravvivenza tra le due categorie di pazienti (21). Inoltre, Lam et al. hanno recentemente sottolineato come la prognosi dei pazienti con infiltrazione del grasso perirenale potrebbe essere influenzata anche dalle stesse dimensioni del tumore. In particolare, pazienti con neoplasie pT3a di dimensioni patologiche ≤ 7 cm presenterebbero una sopravvivenza più favorevole rispetto a quelle di dimensioni maggiori (22).

Per quanto riguarda i pazienti con invasione dell'asse vascolare venoso (pT3b-c), i dati recenti di uno studio multicentrico europeo hanno confermato una sopravvivenza sovrapponibile tra i pazienti con sola invasione della vena renale e della vena cava inferiore sottodiaframmatica. Al contrario, una sopravvivenza causa-specifica significativamente peggiore è stata riportata per i pazienti con invasione della vena cava inferiore sovradiaframmatica (23). Tuttavia, il parametro più importante da considerare come fattore anatomico in grado di peggiorare sensibilmente la prognosi dei pazienti con estensione neoplastica all'asse venoso è rappresentato dalla contemporanea presenza di un'infiltrazione del grasso perirenale o di un'invasione per contiguità del surrene omolaterale (18,21,23).

Fino ad oggi, i dati riportati in letteratura non hanno riconosciuto un valore prognostico indipendente all'infiltrazione della via escretrice (24,25). Solo recentemente, Klatte et al. hanno dimostrato, in una serie di 519 pazienti sottoposti a nefrectomia, un valore indipendente dell'invasione della via escretrice nel predire la sopravvivenza libera da progressione (25).

I pazienti con coinvolgimento dei linfonodi regionali presentano percentuali di sopravvivenza significativamente peggiori rispetto ai pazienti con malattia

confinata, ma migliori rispetto a quelli con metastasi a distanza (26). I pazienti con linfonodi positivi vengono attualmente classificati in due sottogruppi, sulla base dell'interessamento di un singolo linfonodo coinvolto (N1) o di un numero maggiore (N2). Tuttavia, molti dati della letteratura recente hanno evidenziato come a questa suddivisione non corrisponda una differente prognosi (27,28). La positività di minimo 4 linfonodi o del 60% dei linfonodi asportati (28) o la presenza di un'invasione extranodale della metastasi (29) sono i parametri proposti per migliorare la stratificazione prognostica dei pazienti con metastasi linfonodali.

Sistemi prognostici integrati

La Tabella 3 riassume i fattori prognostici inclusi nei principali sistemi integrati utilizzati per predire il rischio di progressione o la sopravvivenza dei pazienti con RCC localizzato o metastatico (Tabella 3) (2). I dati della letteratura hanno evidenziato come l'integrazione di più variabili predittive in un unico sistema comporti un incremento significativo dell'accuratezza prognostica. Per tale motivo, è presumibile che i sistemi integrati possano diventare nel prossimo futuro gli strumenti di principale utilizzo per la pianificazione del *follow-up* post-operatorio, per il *counseling* dei pazienti e per la definizione dei criteri per l'inclusione e la valutazione dei risultati degli studi clinici.

Tuttavia, al momento attuale, la disponibilità di più di un sistema integrato, l'eterogeneità delle variabili cliniche e/o patologiche incluse, l'assenza di studi di comparazione che dimostrino l'eventuale superiorità dell'uno rispetto all'altro e la loro complessità di utilizzo giustificano la loro scarsa diffusione nella pratica clinica.

4.0 QUADRO CLINICO ED EFFETTI REMOTI

Il carcinoma renale (RCC) costituisce l'85% di tutte le neoplasie renali primitive: l'incidenza massima si colloca tra la VI e la VII decade di vita ed il rapporto maschio/femmina è di 2:1.

I sintomi ed i segni con cui si manifesta sono tardivi, espressione di invasione locale o di metastasi a distanza.

La posizione anatomica del rene è la principale responsabile del ritardo con cui compare la sintomatologia tradizionale. Il tessuto adiposo entro la Fascia di Gerota e nel retroperitoneo conferisce protezione ai visceri e alle strutture somatiche circostanti il rene, rendendo tardivo il loro interessamento e quindi, la comparsa di dolore persistente o di una tumefazione palpabile.

In oltre il 50% dei casi, il tumore è diagnosticato quando è ancora clinicamente silente, a seguito di un esame ecografico, di una TAC o una RMN, eseguite per altri motivi. In un numero ridotto di casi, può essere svelato dalla comparsa di una sindrome paraneoplastica (1).

La triade sintomatologica classica è costituita da dolore, che compare solamente quando la neoplasia invade le strutture o gli organi circostanti o quando ostruisce il deflusso dell'urina con coaguli secondari a fenomeni emorragici, da ematuria e massa palpabile al fianco. Secondo dati storici questi sintomi sono presenti

contemporaneamente nel 10% dei casi (2) e, quando ciò accade, sono indice di una neoplasia in fase avanzata.

Più frequente è la presenza di uno o due di questi sintomi o segni obiettivi e quelli più comuni sono il dolore al fianco e l'ematuria presenti in circa il 40% dei casi (3).

L'ematuria macroscopica compare nel 35-60% dei casi (4,5) ed essendo vissuta con allarme dal paziente, è spesso il motivo della sua presentazione allo specialista. Il sanguinamento urinario legato al RCC può comparire in un singolo episodio, ma può anche permanere per giorni. Il dato clinico più suggestivo è la sua uniformità durante tutta la minzione (ematuria totale monosintomatica). Quando un tumore renale si accompagna ad ematuria, questo è indice di infiltrazione della via escrettrice. Secondo alcuni, tale situazione è da considerarsi una controindicazione relativa al trattamento mediante *nephron-sparing surgery*. L'ematuria è più frequentemente microscopica e quindi, evidenziabile con un esame delle urine.

L'ematuria microscopica possiede un'utilità diagnostica ridotta a causa della sua bassa specificità, essendo associata più frequentemente a malattie urologiche benigne (IPB, litiasi, infezioni, traumi), a patologie nefrologiche oppure ai tumori dell'urotelio. Nel 45-55% dei casi, inoltre, la causa di un'ematuria asintomatica rimane del tutto sconosciuta (6).

Il dolore localizzato al fianco compare nel 40% dei casi di neoplasia renale e può essere di due tipologie (3). Più frequentemente, è un dolore cronico a carattere gravativo, dovuto alla compressione di strutture nervose o somatiche. La compresenza di algie artrosiche o infiammatorie in regione dorsale è spesso responsabile di un ulteriore ritardo nell'inquadramento clinico di questo dolore, già indice di malattia localmente avanzata. L'altra tipologia possibile è il dolore a tipo colica, acuto e discontinuo, legato all'ostruzione al deflusso di urina da parte di coaguli secondari a fenomeni emorragici, riversati nella via escrettrice. In questi casi, è possibile che la colica sia preceduta da ematuria. Questa successione ematuria-colica è un elemento clinico di rilievo che può aiutare a distinguere il quadro dalla comune litiasi ureterale, dove generalmente l'ematuria segue la colica, anziché precederla.

La scoperta del tumore renale in seguito alla comparsa di una massa palpabile sulla parete addominale è oggi sempre più infrequente nella popolazione adulto-anziana. Invece, questo segno clinico mantiene una grande rilevanza nei tumori renali pediatrici e nei rari RCC giovanili (7).

Il 20% dei carcinomi renali si presenta con i segni sistemici di malattia avanzata, alcuni evidenziabili soltanto mediante esami di laboratorio. Fra questi, i più frequenti sono: calo ponderale fino alla cachessia, febbre cronica possibilmente accompagnata da sudorazioni notturne, anemia, dolore osseo metastatico, tosse cronica da coinvolgimento polmonare, cefalea secondaria a ripetizioni intracraniche o comparsa di linfadenopatia cervicale (Tabella 1). La sopravvivenza media di pazienti con cachessia è di 9-24 mesi (8).

La manifestazione urologica più caratteristica di RCC localmente avanzato è l'improvvisa comparsa di varicocele più frequentemente a sinistra, tardivamente accompagnato da edemi degli arti inferiori. Entrambi questi sintomi indicano

interessamento della vena renale e della vena cava da parte del tumore, con diminuzione del drenaggio delle vene gonadiche e femorali.

5.0 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

5.1 Metodiche

Numerose sono le metodiche radiologiche che vengono impiegate nello studio dei pazienti con tumore renale sospetto o già accertato. Il progresso tecnologico, e soprattutto lo sviluppo delle metodiche digitali, hanno ampliato le possibilità offerte dalla diagnostica per immagini.

L'urografia tradizionale, largamente impiegata in passato, ha perso gran parte della sua utilità e non deve essere proposta per l'identificazione o la caratterizzazione di una massa renale (1).

La maggioranza dei tumori viene attualmente diagnosticata mediante ultrasonografia (US) o tomografia computerizzata (TC), eseguite in genere per motivi clinici diversi e non legati ad una specifica sintomatologia urologica (2,3).

La RM, inizialmente proposta per la definizione della massa e per la stadiazione, è attualmente considerata complementare alla TC multistrato che rappresenta pertanto, al momento attuale, la metodica diagnostica *gold standard* (4-6). La TC richiede un protocollo di esecuzione rigido, che tenga conto delle caratteristiche somatiche del paziente, del *timing* e della velocità d'iniezione del mezzo di contrasto, delle fasi di scansione, dello spessore dello strato, dalle quali dipende la qualità dell'esame e la possibilità di eseguire ricostruzioni 3-dimensionali necessarie al *planning* chirurgico.

Metastasi a distanza

Il polmone è la sede più frequente e precoce di metastasi nei pazienti con tumore renale. Il radiogramma del torace è ritenuto indispensabile in tutti i casi, mentre la TC del polmone è ancora controversa. Nei tumori di dimensioni < 3 cm, il rischio di metastasi è così basso per cui molti ritengono la TC non necessaria (46). Poiché il rischio di metastasi aumenta con il diametro della lesione, l'indirizzo accettato quasi ovunque è quello di una TC del torace. Se lesioni sospette vengono evidenziate già sul radiogramma del torace, la TC viene comunque eseguita per definire meglio il numero, dimensioni e localizzazioni delle lesioni secondarie.

La TC dell'addome inferiore non trova indicazioni, in quanto non si rilevano lesioni correlate al tumore primitivo.

La scintigrafia ossea non trova indicazioni nei soggetti asintomatici, mentre deve essere eseguita nei casi di dolori ossei, aumento non giustificato della fosfatasi alcalina od in presenza di tumori molto voluminosi (47).

Anche la RM e la TC cerebrale non sono giustificati nei soggetti asintomatici, ma solo quando sono presenti segni neurologici od in pazienti con metastasi in altri organi.

La PET con FDG non trova applicazioni routinarie nella stadiazione del tumore renale per bassa sensibilità diagnostica, anche se in taluni casi può identificare metastasi inaspettate in soggetti ad alto rischio o per identificare delle recidive nella loggia renale dopo nefrectomia radicale (7,8).

5.4 Sorveglianza o *follow-up* dopo terapia

Il ruolo dell'*imaging* nella sorveglianza dei pazienti trattati per tumore renale risente delle medesime incertezze delle raccomandazioni cliniche. Non esistono linee guida in quanto i dati che si possono raccogliere dalla letteratura si basano su studi osservazionali e non su ricerche randomizzate.

Sulla base dei dati provenienti dalla revisione delle casistiche comprendenti pazienti in *follow-up*, si può affermare, in maniera abbastanza sicura, che una percentuale di soggetti con metastasi beneficerà di una terapia medica o chirurgica, con migliore sopravvivenza rispetto ai non trattati. Da questa constatazione emerge una chiara indicazione della necessità di una sorveglianza di tutti i pazienti trattati per carcinoma renale, indipendentemente dalla modalità di trattamento.

Il ruolo dell'*imaging* emerge dalle seguenti osservazioni:

- a) l'incidenza globale delle metastasi dopo chirurgia è del 40% circa ed è correlata con il *grading* del tumore e lo stadio
- b) la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con metastasi è migliore in quelli trattati rispetto a quelli non trattati
- c) la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti operati per metastasi polmonari solitaria o poco numerose è del 24-60%
- d) risultati simili sono stati osservati anche in caso di metastasi addominali, ossee e cerebrali.

Questi dati epidemiologici indicano chiaramente che la sorveglianza post-operatoria è raccomandata in quanto consente di identificare anticipatamente le recidive locali, le metastasi e quindi, d'impostare una strategia terapeutica che consenta un miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita.

Non esistono linee guida sull'uso dell'*imaging* nel *follow-up* né per quanto riguarda la frequenza delle indagini né per la metodica impiegata.

Sono stati proposti protocolli di *follow-up* da parte di centri uro-oncologici che prevedono, oltre alla sorveglianza clinica e bioumorale, anche esami radiologici.

I protocolli di sorveglianza post-chirurgica hanno lo scopo di studiare le sedi più frequenti di metastasi, tenendo presente il tempo medio della loro comparsa.

Le metastasi polmonari sono le più frequenti e la loro incidenza è legata allo stadio della malattia. Esse vengono per lo più diagnosticate

sulla base dell'integrazione dei dati clinici e radiologici. Le metastasi addominali e linfonodali sono molto spesso asintomatiche e vengono diagnosticate con la TC. Le metastasi ossee e cerebrali sono in genere diagnosticate sulla base dei sintomi clinici e confermate dall'*imaging*.

I dati della letteratura dimostrano in maniera evidente che il polmone e gli organi addominali sono le sedi più comuni di metastatizzazione del carcinoma renale e che la loro incidenza è strettamente dipendente dallo stadio iniziale del tumore.

Circa la metà dei lavori analizzati propone che nei pazienti con tumori pT1-T2 venga eseguito un esame radiologico del torace ogni 6 mesi per i primi 3 anni ed annuale in seguito (48-50). Altri studi raccomandano un Rx del torace ogni anno (51-53). Tutti gli studi concordano sul fatto che nei pazienti con tumore allo stadio pT3, l'esame del torace deve essere eseguito ogni 6 mesi per i primi 3 anni e poi annualmente.

In molti centri, la TC del torace viene sempre più spesso raccomandata per la sua elevata *performance* diagnostica e per la rapidità di esecuzione con i nuovi apparecchi multistrato, mentre esistono ancora delle discordanze per quanto riguarda la TC addominale.

In 3 studi su 8 viene raccomandata la TC addominale anche in tutti i pazienti con tumore pT2 ed in tutti i casi di malattia allo stadio pT3a-b (51,52,54).

Non tutti sono d'accordo su queste raccomandazioni, in quanto i benefici per i pazienti sarebbero troppo limitati e l'*imaging* dovrebbe essere impiegato solo nei pazienti con sintomi o test ematici positivi (4).

Sono però riportate casistiche che dimostrano che il 9% delle metastasi addominali è stata diagnosticata solo sulla base della TC, in quanto asintomatiche (52).

Oggetto di discussione è anche l'intervallo di tempo in cui eseguire la TC addominale. Alcuni propongono due sole indagini a 2 e 5 anni per i soggetti a basso rischio, mentre altri consigliano l'esame ogni 6 o 12 mesi in tutti i pazienti ad alto rischio (55) (vedi flow-chart).

La TC addominale viene consigliata nei tumori pT3a-b ogni 6 mesi o 12 mesi per 2 o 3 anni ed in seguito, controlli annuali o biennali.

Queste incertezze e discordanze sul ruolo dell'*imaging* dopo terapia richiedono pertanto l'esecuzione di studi randomizzati e multicentrici.

Sicuramente l'*imaging* attuale riveste un ruolo importante nella scoperta precoce delle recidive e delle metastasi soprattutto polmonari, addominali e linfonodali, spesso scoperte in soggetti privi di sintomi clinici e/o laboratoristici.

La UCLA, sulla base della stratificazione del rischio di recidiva, valutata con il sistema TNM, il *grading* secondo Fuhrman ed il *Performance status* secondo l'ECOG, ha proposto il seguente protocollo (56):

a) **Pazienti a basso rischio:**

- TC del torace annuale per 5 anni
- TC addominale a 2 e 4 anni
- Dopo i 5 anni non più controlli

b) **Pazienti a rischio intermedio:**

- TC del torace ogni 6 mesi per i primi 3 anni e quindi annuale fino a 10 anni di *follow-up*

- TC addominale dopo 1 anno e poi ogni 2 anni fino a 10 anni
- c) **Pazienti ad alto rischio:**
 - TC del torace ogni 6 mesi per 3 anni e poi ogni anno fino a 10 anni (come nel gruppo a rischio intermedio)
 - TC addome ogni 6 mesi per i primi 2 anni, poi annuale dal 2° al 5°, quindi ogni 2 anni fino al 10°.

Il protocollo prevede che il radiogramma del torace può essere alternato alla TC del torace.

La TC del torace sembra più utile del radiogramma diretto, anche se mancano studi prospettici che dimostrino in maniera inequivocabile questa affermazione, per poter introdurre la TC del torace in tutti i protocolli di *follow-up*.

Negli ultimi anni sono state impiegate sempre più spesso terapie alternative alla nefrectomia radicale quali l'enucleazione, l'enucleoresezione, le terapie ablative percutanee o laparoscopiche, eseguite in pazienti selezionati. Pur non esistendo raccomandazioni precise, la sorveglianza post-trattamento non varia da quella seguita dopo nefrectomia radicale. Uno studio recente dimostra una sopravvivenza sovrapponibile nei soggetti sottoposti a *nephron-sparing surgery* ed a nefrectomia radicale in assenza di una maggiore incidenza di recidive locali (57). Per valutare l'efficacia di queste nuove terapie, il *follow-up* deve essere ravvicinato e non esistono raccomandazioni precise. Gli studi in cui è stata eseguita un'analisi patologica post-trattamento evidenziano un'elevata incidenza di recidive dopo queste terapie mininvasive, per cui il controllo di questi pazienti deve essere più intenso.

La TC addominale è sicuramente la metodica più impiegata, ma poiché richiede l'uso di mezzi di contrasto nefrotossici, essa può presentare delle limitazioni legate a cause predisponenti quali il diabete, la nefrosclerosi, il rene unico. In questi casi, l'alternativa può essere rappresentata dalla RM senza contrasto o con contrasto e l'ecografia con mezzo di contrasto, che non presenta controindicazioni, ma che risulta ancora poco impiegata.

Nei pazienti con sindromi ereditarie associate a tumori renali (VHL, sclerosi tuberosa, ca renale papillifero) non esistono raccomandazioni o linee guida. Poiché si è visto che questi tumori presentano in genere una scarsa tendenza a sviluppare delle metastasi finché la massa risulta < 3 cm, le indicazioni sono di una TC addominale ad intervalli di 2-3 anni per le forme istologicamente poco aggressive e di 3-6 mesi per le forme istologicamente aggressive.

I pazienti con *end-stage renal disease* in dialisi (ESRD) presentano una maggiore probabilità a sviluppare tumori renali ed i benefici derivanti dallo *screening* sistematico sono ancora oggetto di discussione. Benché la TC sia più sensibile degli US nel *follow-up* di questi pazienti, gli US con mezzo di contrasto e la RM sono le metodiche alternative più comunemente impiegate.

6.6 Terapia adiuvante

Il carcinoma del rene, come la maggior parte dei tumori maligni, è una malattia eterogenea per molti aspetti. Al momento della diagnosi, circa il 30% di questi pazienti si presenta con metastasi a distanza. Un ulteriore 30-40%, con patologia localizzata clinicamente al momento della nefrectomia, svilupperà successivamente metastasi (1,2).

Questi dati rendono evidente la necessità di una terapia adiuvante efficace per pazienti con malattia chirurgicamente resecabile. Tuttavia, relativamente pochi sono gli studi di terapia adiuvante nel RCC per diversi fattori: scarsa efficacia della chemioterapia, tossicità di alcuni schemi di immunoterapia e difficoltà di arruolamento negli studi clinici cooperativi multicentrici.

In questo capitolo, saranno riportati tutti gli studi randomizzati finora pubblicati e, citati brevemente, quelli in corso i cui risultati non sono ancora disponibili, incluse le sperimentazioni con le nuove molecole.

Definizione di popolazione a rischio

L'utilizzo di una terapia adiuvante richiede l'identificazione della popolazione di pazienti a più alto rischio di recidiva, come potenziali beneficiari di un trattamento preventivo. Diversi sono i fattori associati ad una peggiore prognosi dopo la nefrectomia radicale; essi includono (vedi cap. 3):

- variabili legati al paziente come un basso *performance status*, la presenza di sintomi al momento della diagnosi, la cachessia ed alterazione in alcuni parametri di laboratorio (anemia, trombocitosi, elevazione della velocità di eritrosedimentazione, proteina C reattiva, ipercalcemia) (3);
- stadio alla diagnosi definito col sistema TNM aggiornato al 2002. A seconda del parametro T, la probabilità di sopravvivenza tumore-specifica a 5 anni è rispettivamente: 97% (pT1a), 87% (pT1b), 71% (pT2), 53% (pT3a), 44% (pT3b), 37% (pT3c) e 20% (pT4), 10-35% (pN+) (4);
- caratteristiche istologiche del tumore, in particolare il grado istologico di Fuhrman, il tipo istologico e la presenza di necrosi (5,6);
- marcatori molecolari quali la presenza di anidrasi carbonica IX (CAIX), che è un'anidrasi trans-membrana coinvolta nella regolazione del pH intra ed extracellulare durante i periodi di ipossia, fondamentale per la proliferazione e la metastatizzazione. Una bassa espressione di CAIX (< 85% delle cellule) è associata con una prognosi peggiore nei pazienti con malattia localizzata. Altri biomarcatori studiati come possibili indicatori prognostici sono p53, Ki67, PTEN, anidrasi carbonica XII, vimentina, ma il loro peso e ruolo non sembra essere così rilevante (7-9).

Negli ultimi anni, l'identificazione di pazienti a diverso rischio di recidiva è stato reso più facile dallo sviluppo di diversi nomogrammi ed algoritmi prognostici, costruiti per assistere clinici e pazienti nello stimare il rischio di recidiva. Tengono conto di vari parametri clinico-biologici ed i più utilizzati sono quelli dell'Università della California di Los Angeles *Integrated Staging System* (UISS), della Mayo Clinic (*SSIGN score*), del *Memorial Sloan-Kettering* (10-12). Essi usano una serie di variabili per stratificare i pazienti a seconda del loro rischio di ricaduta. Attualmente, sono utili anche per la loro capacità di istruire i pazienti in merito

alla loro prognosi e saranno impiegati maggiormente in futuro, quando occorrerà definire bene le categorie da trattare con terapia adiuvante.

Studi di terapia adiuvante

Diversi studi sono stati intrapresi negli ultimi 25 anni per determinare la potenziale utilità di varie forme di trattamento adiuvante nei pazienti con carcinoma renale ad alto rischio di recidiva. Le terapie che sono state testate includono: radioterapia, ormonoterapia, chemioterapia e immunoterapia.

Globalmente, ancora non c'è dimostrazione certa di beneficio per qualunque terapia adiuvante post-chirurgica, anche se in alcuni studi di immunoterapia si evidenziano delle differenze a favore dei pazienti trattati. Di seguito, vengono illustrati in dettaglio solo gli studi prospettici e randomizzati con braccio di controllo senza trattamento (Tabella 1).

Tabella 1 Studi randomizzati di terapia adiuvante nel carcinoma renale <i>Trattamento (numero casi)</i>	Autore	Anno	Risultato
Radioterapia vs osservazione (N=72)	Kjaer et al. (14)	1987	Sopravvivenza a 26 mesi: 50% vs 62% (NS)
MPA vs osservazione (N=136)	Pizzocaro et al. (15)	1987	Tasso di recidive: 32.7% vs 33.9% (NS)
UFT vs osservazione (N=71)	Naito et al. (16)	1997	5-y DFS: 80% vs 77% (NS)
IFN- α -2b vs osservazione (N=247)	Pizzocaro et al. (17)	2001	5-y OS: 66% vs 67% (NS)
IFN- α vs osservazione (N=283)	Messing et al. (18)	2003	5-y OS: 51% vs 62% in favore di osservazione (p=0.09)
Alte dosi IL-2 vs osservazione (N=69)	Clark et al. (22)	2003	Mediana DFS: 19.5 vs 36 mesi (NS)
IL-2 + IFN- α 2a + FU vs osservazione (N=203)	Atzpodien et al. (23)	2005	8-y DFS: 39% vs 49% (NS)
IL-2 + IFN- α vs osservazione (N=310)	Passalacqua et al. (23)	2007	5-y DFS: 73% vs 73% (NS)
Cellule tumorali irradiate + BCG vs osservazione (N=120)	Galligioni et al. (25)	1996	5-y DFS: 63% vs 72% (NS)
Cellule tumorali criopreservate vs osservazione (N=558)	Jocham et al. (26)	2004	5-y PFS: 77.4% vs 67.8% (P=0.02)

7.0 TERAPIA DELLA MALATTIA METASTATICA

7.1 Ruolo della nefrectomia e chirurgia delle metastasi

Circa il 25-30% dei pazienti cui viene diagnosticato un carcinoma renale, ha la contemporanea presenza di metastasi singole o multiple ed in questi casi, la prognosi è severa (1). Allo stato attuale, in questi pazienti, infatti, non è stato dimostrato un reale beneficio curativo derivante dai trattamenti chemioterapici o radiante ed anche la chirurgia ha sempre conservato un aspetto marginale.

La nefrectomia radicale non ha finora incontrato un consenso univoco nella malattia metastatica all'esordio, anche se da sempre viene considerata una terapia palliativa o di necessità, in caso di pazienti che presentano dolore, ipertensione, eritrocitosi, ipercalcemia severa. Infatti, la sola nefrectomia nel carcinoma renale metastatico non ha mai dimostrato un aumento della sopravvivenza globale, che in questo stadio si aggira attorno al 10-20% a 5 anni. L'atteggiamento chirurgico sta recentemente cambiando alla luce delle nuove terapie *target*, che sembrano offrire alcuni vantaggi in termini di sopravvivenza se utilizzate in pazienti selezionati ed in associazione alla chirurgia.

La nefrectomia citoriduttiva seguita da terapia sistemica è da prendere in considerazione come trattamento in casi selezionati, nei quali si osservano le seguenti caratteristiche della malattia: tumore primitivo suscettibile di asportazione completa, istologia tumorale nella variante a cellule chiare (non con aspetti sarcomatosi), metastasi potenzialmente resecabili, di bassa numerosità ed in sedi favorevoli (polmone), paziente con un buon *performance status* (0-1) ed assenza di importanti comorbidità. Recentemente, si sono conclusi due studi prospettici e randomizzati (SWOG 8949/ EORTC 30947), che hanno dimostrato un miglioramento in termini di sopravvivenza globale e tempo di progressione di malattia, nel gruppo dei pazienti trattati con nefrectomia seguita da immunoterapia rispetto al gruppo dei pazienti trattati con la sola terapia sistemica con IFN2 α . Sebbene i risultati in termini di sopravvivenza siano risultati statisticamente significativi, il beneficio ottenuto dall'analisi combinata degli studi è stato di soli 5.8 mesi (2-4). I vantaggi della nefrectomia citoriduttiva sarebbero diversi: la riduzione della quantità di neoplasia, potenzialmente immunosoppressiva, diminuirebbe non solo il numero di cellule metastatiche circolanti e la produzione dei fattori di crescita tumorale, ma migliorerebbe il *performance status* del paziente. In assenza di sindrome paraneoplastica od altri sintomi associati alla presenza del tumore primitivo, il paziente sarebbe in grado di sopportare meglio le successive terapie sistemiche ed ottenere una migliore risposta al trattamento. La critica alla nefrectomia citoriduttiva è legata alla morbidità della chirurgia, con un elevato rischio di potenziali complicazioni, progressione di malattia, morbidità post-operatoria tali da precludere la possibilità di una terapia sistemica adiuvante.

La risposta ai modificatori della risposta biologica è modesta, 10-15%, ma l'utilizzo dei nuovi farmaci antiangiogenici in associazione alla chirurgia potrebbe portare ad un ulteriore beneficio, in termini di sopravvivenza.

Alla luce dei risultati ottenuti da studi di fase II, in cui i pazienti con carcinoma renale metastatico venivano sottoposti a due cicli neoadiuvanti di immunoterapia e seguente nefrectomia, si è giunti alla conclusione che un possibile criterio di

scelta per l'esecuzione della nefrectomia citoreduttiva potesse essere indicato dalla risposta ottenuta all'immunoterapia. In pazienti così selezionati, potrebbe essere somministrata ulteriore terapia sistemica dopo la chirurgia.

In realtà, anche gli studi randomizzati di seguito intrapresi non sono stati in grado di chiarire quando sottoporre i pazienti metastatici alla nefrectomia, se prima o dopo l'immunoterapia sistemica.

A differenza delle citochine, l'utilizzo dei farmaci antiangiogenici ha permesso di osservare risposte obiettive non solo sulle metastasi, ma anche sulla neoplasia renale primitiva. Proprio in considerazione dei promettenti risultati ottenuti con le nuove terapie *target* antiangiogeniche contro VEGF e PDGF (Sorafenib, Sunitinib, Bevacizumab, Temsirolimus), la chirurgia sta assumendo un ruolo integrante la cura del carcinoma renale metastatico. La questione più attuale è non se, ma quando la nefrectomia citoreduttiva debba essere eseguita. Nei casi in cui si ottenga una risposta oggettiva alla terapia *target*, dovrebbe essere considerata e pianificata la nefrectomia e la resezione completa delle metastasi; infatti, in questo gruppo selezionato di pazienti, il trattamento integrato potrebbe essere potenzialmente curativo (5). Diversi studi sulla *chirurgia delle metastasi* metacrone dimostrano un significato curativo in più di un terzo dei pazienti se si è in presenza di fattori prognostici favorevoli quali: lungo intervallo di tempo intercorso, > 24 mesi, tra la nefrectomia e la comparsa delle metastasi (6).

In presenza di secondarismi polmonari, si sono dimostrati fattori prognostici favorevoli in termini di sopravvivenza: la metastasi unica, le metastasi multiple, ma poco numerose e completamente reseccabili, assenza di metastasi linfonodali mediastiniche, buon *performance status* del paziente (0-1). In questi casi, la sopravvivenza dopo chirurgia radicale, si aggira, a secondo degli autori, attorno al 35- 60% a 5 anni (7).

La metastasectomia polmonare presenta generalmente, una bassa percentuale di mortalità post-operatoria (variabile tra 0-2.1%) ed una morbilità, che si aggira attorno al 10%.

La numerosità elevata delle metastasi polmonari è direttamente correlata all'incompleta exeresi chirurgica e pertanto, ad un aumentato rischio di morte causa specifica. Sono state riportate sopravvivenze a 5 anni del 54.7% in caso di singola metastasi polmonare reseccata, del 32% in caso di metastasi multiple comprese tra 2 e 6 e nulla, con un numero di metastasi superiore a 6 (8).

Il riscontro di metastasi polmonari sincrone alla neoplasia primitiva renale non esclude la possibilità di procedere a resezione completa delle stesse, sebbene questo rappresenti, in analisi multivariata, un fattore prognostico negativo, con sopravvivenza globale a 5 anni di circa il 43% *versus* lo 0% nei pazienti con secondarismi metacroni reseccati completamente rispetto alla malattia metastatica sincrona.

Altra sede di metastasi da carcinoma renale è rappresentata dallo scheletro, il quale viene colpito dalla malattia nel 20-40% dei casi (9). Solo nel 2.5% dei pazienti la metastasi ossea è singola (10). Spesso i secondarismi ossei si associano ad un cattivo *performance status* a causa della presenza di dolore e/o fratture patologiche ed in questi casi, l'aspettativa di vita è di circa 12 mesi e le possibilità terapeutiche sono scarse. In questi casi, la chirurgia rappresenta

spesso un trattamento solo palliativo. Solo i pazienti con buon *performance status* e metastasi unica scheletrica metacrona alla neoplasia primitiva (con intervallo libero da malattia > 24 mesi), in sede ossea suscettibile di completa ed ampia resezione, assenza di metastasi viscerali possono beneficiare della chirurgia. In presenza di tutti questi fattori positivi viene descritta una sopravvivenza a 5 anni del 54% (11-12). La presenza di frattura patologica non sembra essere un fattore influenzante la prognosi, quando la lesione secondaria singola e metacrona venga radicalmente asportata (13). Sono invece discordanti i dati della letteratura a proposito della sede della lesione ossea (tronco o arti); secondo alcuni autori, sembra che la sopravvivenza in caso di metastasi localizzate agli arti sia migliore.

In ogni caso, a prescindere dalla sede o dalla numerosità delle metastasi, risulta evidente come sia di particolare importanza, nel considerare la terapia chirurgica, la valutazione dei fattori prognostici sia che questi dipendano dalle caratteristiche biologiche del tumore, che dalle caratteristiche fisiche del paziente.

Concludendo, con l'introduzione dei nuovi farmaci *target* si è in parte modificato l'approccio terapeutico del carcinoma renale metastatico ed ormai appare chiaro come, il trattamento mono-terapia non sia sufficiente a garantire risultati duraturi in termini di sopravvivenza. Alla luce di queste considerazioni, il trattamento standard dovrebbe necessariamente essere multimodale, con integrazione della chirurgia alla terapia sistemica in forma neoadiuvante od adiuvante in funzione dei gruppi prognostici di appartenenza.

La chirurgia delle metastasi in altre sedi, cute, linfonodi sopraclaveari, mediastinici, retroperitoneali, fegato, encefalo, va sempre presa in considerazione, prima o dopo terapia sistemica, quando la morbilità e la mortalità associata siano accettabili, con intento sia palliativo (miglioramento della QoL) che curativo.

7.2 Ruolo della radioterapia

Il ruolo che la radioterapia occupa attualmente nell'approccio multidisciplinare ai pazienti affetti da carcinoma renale è alquanto contenuto, perché limitato a casi selettivi correlati con quadri clinici di malattia metastatica. Alcuni studi clinici randomizzati, condotti negli anni '80 su piccole casistiche di pazienti con l'utilizzo di semplici tecniche 2-D di radioterapia, hanno negato un ruolo favorevole alla radioterapia post-operatoria nel ridurre il rischio di ricaduta locale nel paziente avviato ad intervento chirurgico radicale (1). Nella stessa decade, i risultati emersi da ricerche radiobiologiche hanno classificato il carcinoma renale come neoplasia radioresistente al frazionamento convenzionale adottato in clinica. Queste evidenze cliniche e sperimentali hanno in seguito precluso l'attivazione di ulteriori studi clinici controllati per testare il ruolo adiuvante della radioterapia (2). L'impiego della radioterapia è stato, pertanto, limitato a finalità palliative in sporadici pazienti sintomatici per quadri clinici non altrimenti controllabili. Il recente sviluppo tecnologico in radioterapia, che permette migliore identificazione dei volumi bersaglio mediante tomografia assiale o risonanza magnetica e favorisce la possibilità di erogare dosi singole più elevate (> 3 Gy) tramite tecniche conformazionali 3-D, ha consentito di riconsiderare il ruolo che il

trattamento radiante può svolgere nel paziente affetto da carcinoma renale metastatico.

Aspetti radiobiologici

Studi radiobiologici hanno evidenziato che il carcinoma renale è caratterizzato da bassa radiosensibilità quando comparato con altre 76 linee cellulari tumorali irradiate in laboratorio (2,3). In questi studi, la radiosensibilità del carcinoma renale era stimata in vitro determinando la dose media d'inattivazione dei clonogeni cellulari dopo l'irradiazione con la dose singola di 2 Gy. Altri studi hanno portato a conclusioni diverse, perché deponenti per una potenziale correlazione tra la dose singola di radiazioni ionizzanti e la risposta tumorale: infatti, la risposta obiettiva era maggiore nei pazienti con carcinoma renale sottoposti a dosi totali più elevate rispetto a quelle utilizzate nella palliazione di metastasi secondarie ad altri tumori solidi (4). Il grado di radiosensibilità intrinseca del carcinoma renale è stato studiato in dettaglio da Wei e colleghi (5): dopo l'irradiazione della linea cellulare Tu-25 di carcinoma renale, la dose D_{37} (dose richiesta a ridurre la frazione di sopravvivenza cellulare al 37%) era inferiore al rispettivo parametro ottenuto dopo l'irradiazione di linee di carcinoma ovarico (CHO-K1) o di fibroblasti umani (0.89 vs 1.73 e 1.23, rispettivamente). Il basso valore della D_{37} ottenuto in laboratorio sulla linea del carcinoma renale è stato pertanto indicativo di una potenziale radiosensibilità intrinseca, che apre le prospettive ad una riconsiderazione del ruolo svolto dalla radioterapia nel trattamento palliativo dei pazienti metastatici. Inoltre, lo stesso esperimento aveva evidenziato un basso grado di riparo enzimatico del danno indotto al DNA dopo la somministrazione della dose singola di 2 Gy (5). Questi esperimenti, che hanno in seguito portato anche allo sviluppo di modelli radiobiologici (6), sembrano sostenere la definizione del carcinoma renale come una neoplasia radiosensibile a dosi biologiche più elevate di radiazioni; pertanto, le recenti evidenze sembrano suggerire che esiste una correlazione tra dose erogata e risposta clinica e che una dose di radiazioni ≤ 2 Gy non dovrebbe essere utilizzata in clinica perché poco efficace sui clonogeni cellulari del carcinoma renale (7,8).

Aspetti tecnologici

In passato, è stata utilizzata prevalentemente la radioterapia convenzionale, somministrata con tecniche semplici quali telecobaltoterapia od acceleratore lineare; negli ultimi anni, sono state riportate esperienze che hanno utilizzato la radiochirurgia (che prevede il trattamento con singole dosi elevate in un'unica frazione) o la radioterapia stereotassica (che somministra poche frazioni di dosi singole elevate concentrate nel tempo) (8): queste tecniche sono state esplorate con acceleratori lineari dedicati o con *gamma-knife* o *cyber-knife* (9,10). La scelta della tecnica più opportuna è stata in genere legata a diversi fattori come il numero delle metastasi (oligo o plurimetastasi), il volume di ogni singola lesione metastatica (< o > 3-4 cm), le condizioni generali e la probabilità di una sopravvivenza attesa superiore o minore ai 6 mesi (4,6,10). Di seguito, vengono brevemente presentate le esperienze riportate da diversi Autori che hanno impiegato la radioterapia con tecniche convenzionali od evolute in pazienti, affetti da carcinoma renale metastatico al polmone, encefalo ed ossa.

La radioterapia delle metastasi polmonari.

Il controllo mediante radioterapia di lesioni metastatiche polmonari si è dimostrato particolarmente evidente dopo l'impiego di complesse tecniche stereotassiche, che hanno previsto l'impiego di accurati sistemi d'immobilizzazione del paziente. Wersall et al. (10) riportano il trattamento radiante di 50 pazienti irradiati con diversi frazionamenti della dose: 8 Gy x 4 frazioni, 10 Gy x 4 frazioni, 15 Gy x 3 frazioni in un tempo complessivo inferiore ad una settimana. Le lesioni metastatiche più piccole (< 2 cm) sono state trattate con frazionamento 15 Gy x 2-3 sedute. Lesioni di dimensioni > 3-5 cm sono state trattate con dosi di 10 Gy x 4-5 frazioni. Per lesioni polmonari più voluminose, le dosi singole di radioterapia sono state limitate a 7-8 Gy.

Ad un *follow-up* mediano di 37 mesi, gli autori hanno ottenuto una regressione tumorale completa nel 30% dei pazienti ed una remissione parziale od una stabilità di malattia nel 60% dei casi. Il controllo locale complessivo di 162 lesioni trattate con radioterapia stereotassica in 50 pazienti con carcinoma renale è stato evidente nel 90-98% dei casi. Nei pazienti con oligometastasi (< 3 lesioni), il tempo mediano di progressione è stato di 9 mesi. La tossicità acuta è stata contenuta senza effetti collaterali severi. L'impiego della radioterapia stereotassica viene, in genere, consigliato nei pazienti con un numero limitato di metastasi polmonari, dove una sopravvivenza globale più lunga è ottenibile rispetto ai pazienti con malattia a distanza più estesa. Di particolare rilevanza è stato il riscontro in clinica di un tempo medio di regressione tumorale variabile tra i 3 e i 6 mesi, dopo il termine della radioterapia. In alcuni casi singoli, il volume tumorale è rimasto immutato dopo radioterapia anche per alcuni anni, indicando che la riduzione dimensionale delle metastasi polmonari da carcinoma renale non è predittiva di risposta alla radioterapia stereotassica (10). Anche se le esperienze riportate in letteratura sono per ora sporadiche, la radioterapia stereotassica può essere considerata una potenziale opzione terapeutica alternativa alla chirurgia toracica per il controllo sintomatico di lesioni metastatiche polmonari che causano compressione sui bronchi, emoftoe o dolore o che sono volumetricamente evolutive.

La radioterapia delle metastasi cerebrali

I risultati di tre studi retrospettivi hanno indicato che i pazienti affetti da carcinoma renale, rispetto ai pazienti metastatici da un diverso tumore primitivo, possono avere un minor controllo con la radioterapia in particolare, quando sono irradiati con frazionamento standard e tecnica panencefalica (11,12,13). Maor et al. (11) hanno trattato 39 pazienti metastatici con la dose totale consistente in 30 Gy in 10 frazioni o in 20 Gy in 5 frazioni. Il tempo mediano di sopravvivenza riportato è stato di 2 mesi, con un tempo massimo di 6 mesi per i soli pazienti rispondenti al trattamento. Gli autori, sulla base anche dei risultati ottenuti in altre due analisi retrospettive (12,13), concludono che i pazienti con metastasi encefaliche da carcinoma renale sono poco responsivi ai frazionamenti standard di radioterapia palliativa e dovrebbero essere avviati a trattamenti chirurgici di elezione o a trattamenti radianti con radiazioni ionizzanti non convenzionali (ad esempio, adroterapia). I risultati di questi lavori hanno spinto i radioterapisti ad investigare la radiochirurgia e la radioterapia stereotassica frazionata come nuove modalità

tecniche di trattamento radiante. Il ruolo svolto da queste evolute tecniche di radioterapia nel controllo dei pazienti con metastasi encefaliche da carcinoma renale emerge ben evidente in alcuni lavori di letteratura recentemente pubblicati (14,15). Una revisione multi-istituzionale (14) condotta negli Stati Uniti su oltre 900 pazienti con lesioni metastatiche cerebrali trattate con la sola radiochirurgia o con radiochirurgia seguita da trattamento radiante panencefalico (con tecnica *Whole Brain Irradiation*) ha evidenziato che 62 pazienti presentavano malattia encefalica secondaria a carcinoma renale primitivo. Di questi, 34 erano stati trattati con sola radiochirurgia e 28 pazienti con radiochirurgia e irradiazione panencefalica. La sopravvivenza mediana dei 62 pazienti è stata di 9.6 mesi con una sopravvivenza globale ad un anno del 40% (95% CI: 28-52%). Non si è osservata una differenza in sopravvivenza tra i pazienti trattati con radiochirurgia o radiochirurgia più radioterapia panencefalica. I risultati di sopravvivenza ottenuti nei pazienti con metastasi da carcinoma renale erano sovrapponibili a quelli ottenuti in pazienti con secondarismi da carcinoma mammario (50 pazienti) o da carcinoma polmonare (283 pazienti). Questo studio evidenzia la responsività alla radioterapia dei pazienti con metastasi encefaliche; la risposta clinica può essere ottenuta con la sola irradiazione delle singole lesioni o con l'associazione sequenziale di radioterapia stereotassica e radioterapia panencefalica. Questi risultati confermano i dati pubblicati nel 2000 da Goyal et al. (15); gli autori hanno trattato 29 pazienti affetti da lesioni metastatiche da carcinoma renale per valutarne l'effettiva radioresistenza al trattamento. La radioterapia delle lesioni è consistita in una seduta di 18 Gy normalizzata all'isodose 60% e somministrata mediante tecnica di radiochirurgia con *gamma-knife*. La sopravvivenza mediana dell'intero gruppo è stata di 7 mesi con una probabilità di sopravvivenza del 36% di essere vivi ad 1 anno e del 15% a 2 anni. Ben 28 lesioni metastatiche delle 48 trattate nei 29 pazienti sono rimaste dimensionalmente invariate nel *follow-up*. L'aggiunta dell'irradiazione panencefalica non ha modificato la prognosi dei pazienti avviati a sola radiochirurgia. Secondo gli autori, la radiochirurgia può essere considerata come un'opzione alternativa all'intervento chirurgico di escissione di lesioni encefaliche da carcinoma renale primitivo; la radiochirurgia potrebbe essere utile in specifico nei pazienti con fattori prognostici più favorevoli, in particolare quelli in discrete condizioni generali cliniche, con un buono stato mentale e relazionale, con un'attesa di vita superiore ai 3-5 mesi e con un quadro strumentale che presenta un limitato numero di lesioni encefaliche (15).

La radioterapia delle metastasi ossee

Circa il 30-40% dei pazienti affetti da carcinoma renale presenta metastasi ossee nel corso della malattia. In genere, l'impiego della radioterapia è stato riservato ai pazienti con metastasi ossee evolutive con dolore o con effetto compressivo sul midollo spinale. All'università statunitense *Thomas Jefferson*, Di Biase et al. (6) hanno trattato 89 pazienti affetti da metastasi ossee da carcinoma renale con un frazionamento radiante variabile (8 Gy in 1 frazione, 20 Gy in 5 frazioni, 30 Gy in 10 frazioni, 36 Gy in 9 frazioni, 50 Gy in 25 frazioni). Le risposte sintomatiche più importanti sono state osservate nei pazienti con discrete condizioni generali e dopo la somministrazione di dosi radianti biologicamente equivalenti a 50 Gy (ad

esempio, 36 Gy in 9 frazioni). In totale, la risposta sintomatologica dopo radioterapia è stata completa nel 55% dei casi e parziale nel 44%. In 9 pazienti trattati per compressione spinale, una risposta sintomatologica è stata osservata nel 56% dei casi (risposta completa nel 22%). Gli autori suggeriscono l'impiego di dosi totali biologicamente più elevate per ottenere un maggior controllo delle lesioni metastatiche ossee. Lee et al. (16) riportano i risultati ottenuti in 25 pazienti con malattia metastatica ossea: dopo la somministrazione di una dose di 30 Gy in 10 frazioni, 19 pazienti (83%) hanno manifestato una buona risposta sintomatica con riduzione del dolore e/o riduzione dell'uso degli analgesici nel tempo seguente il trattamento. La durata mediana della risposta al dolore è stata di 3 mesi (*range* 1-15 mesi). Questa esperienza ha evidenziato una risposta buona alla radioterapia dopo l'impiego di un frazionamento standard di radioterapia palliativa (30 Gy in 10 frazioni).

Risultati analoghi sono stati osservati da Huguenin et al. (17): una remissione algica del dolore osseo è stato ottenuto in 26 dei 40 pazienti con metastasi ossee da carcinoma primitivo renale. La durata della risposta è stata di 2.4 mesi dopo la somministrazione della dose di 20 Gy in 4 frazioni o 30 Gy in 10 frazioni. Circa il 90% dei pazienti è rimasto per il resto della vita libero da complicanze neurologiche legate a quadri metastatici ossei. Sulla base di queste esperienze cliniche, la radioterapia, erogata anche con uno schema palliativo standard, può essere utile in clinica per il controllo delle metastasi ossee da carcinoma renale primitivo (18).

La radioterapia su altre sedi di metastatizzazione

Alcune esperienze hanno evidenziato la fattibilità d'impiego della radioterapia stereotassica con alte dosi singole frazionate in pazienti affetti da metastasi retroperitoneali (ad esempio, 7 Gy x 3 frazioni) o da metastasi epatiche (ad esempio, 10-15 Gy fino ad un totale di 30-45 Gy, in lesioni con dimensioni < 3 cm e dosi < 8 Gy per lesioni > 3 cm) (10). Il trattamento radiante di tali sedi metastatiche, seppure fattibile, è apparso però gravato dal rischio di severa tossicità correlata all'irradiazione del tessuto sano limitrofo spesso radiosensibile (fegato, intestino, rene residuo). In queste situazioni cliniche, il trattamento radiante dovrebbe pertanto essere considerata un'opzione terapeutica solo in casi selezionati.

Inoltre, in letteratura sono stati pubblicati i risultati dell'impiego della radioterapia per il controllo di lesioni metastatiche a carico del distretto cervico-cefalico (19): le sedi metastatiche includevano la base linguale, il parenchima delle ghiandole parotidi, la ghiandola tiroidea, le stazioni linfonodali e la cute della fronte. Le dosi erogate sono state variabili (da 33 Gy in 20 frazioni a 37.5 Gy in 30 frazioni) secondo la sede ed il razionale d'impiego (adiuvante o esclusivo). Huang et al. (19) consigliano dosi di radioterapia superiori ai 45 Gy per il controllo delle lesioni metastatiche da carcinoma renale evolute nel distretto cervico-cefalico. Inoltre, l'impiego di radioterapia con finalità palliativa viene segnalata in letteratura per il controllo di malattia di lesioni metastatiche a carico della corioide, che hanno causato perdita della visione per interessamento dell'area maculare (20): queste lesioni coroidali spesso si manifestano nel contesto di un quadro clinico di metastatizzazione sistemica da carcinoma renale in pazienti con rapido decorso

di malattia. Per il trattamento di lesioni metastatizzate in critiche, sedi anatomiche del distretto cervico-cefaliche la tecnica radiante e la dose erogata dovrebbero essere personalizzate per singolo caso clinico; la radioterapia dovrebbe essere integrata in un approccio multidisciplinare e riservata ai quadri clinici molto sintomatici o rapidamente evolutivi. Infine, appare interessante in letteratura la pubblicazione relativa all'impiego di una radioterapia ipofrazionata (3.75 Gy x 13 frazioni per un totale di 48.75 Gy) per il controllo di un nodulo metastatico insorto nel tessuto sottocutaneo della faccia in un paziente con carcinoma primitivo renale (21). Il paziente è stato trattato sequenzialmente con radioterapia e Sorafenib, inibitore della tirosin-chinasi: dopo 4 mesi, è stata evidente una risposta completa che è rimasta duratura nel tempo. Gli autori concludono che l'associazione tra radioterapia a dosi elevate (biologicamente equivalenti a 60 Gy) e Sorafenib potrebbe essere sinergica creando le condizioni terapeutiche per un più efficace controllo della malattia metastatica da carcinoma renale.

Conclusioni

Il carcinoma renale è un tumore solido dimostratosi in clinica radioresistente alle dosi singole (2 Gy) convenzionalmente utilizzate in radioterapia. Anche gli studi radiobiologici hanno confermato la scarsa radiosensibilità intrinseca di linee cellulari di carcinoma renale, quando irradiate in vitro con la dose di 2 Gy. Queste evidenze cliniche e sperimentali hanno sconsigliato in clinica la scelta della radioterapia a dosi convenzionalmente frazionate come opzione terapeutica da adottare per il controllo sintomatico di lesioni metastatiche nei pazienti con carcinoma renale primitivo. Esperienze cliniche più recenti, che hanno impiegato frazionamenti di radioterapia con dosi singole più elevate (> 3 Gy), dosi totali più alte (> 30 Gy) ed utilizzato tecniche più evolute (radiochirurgia o radioterapia stereotassica frazionata) hanno dimostrato che può esistere, per il carcinoma renale, una stretta correlazione tra dose radiante e risposta tumorale: la risposta ottenuta con dosi più elevate di radioterapia è stata, in diverse esperienze, comparabile a quella osservata nei pazienti con secondarismi da altri tumori primitivi. Pertanto, sulla base di recenti acquisizioni scientifiche, il carcinoma renale potrebbe essere considerato *“un tumore sensibile a dosi intensificate di radioterapia”*. Se il controllo clinico dei sintomi evolutivi può essere immediato dopo radioterapia, la risposta dimensionale della metastasi da carcinoma renale all'effetto delle radiazioni ionizzanti può essere invece più tardiva (oltre 4-8 settimane dal termine del trattamento).

E' stato segnalato che l'azione palliativa della radioterapia osservata in clinica può non accompagnarsi a variazioni volumetriche della lesione irradiata: questo riscontro di stabilità strumentale di malattia non dovrebbe essere interpretato come un indicatore di radioresistenza.

In conclusione, la radioterapia può giocare un ruolo palliativo nei pazienti metastatici da carcinoma renale se viene pianificata con frazionamenti intensificati, tecniche più evolute ed impiegata con selettività di scelta; i pazienti con discrete condizioni generali e affetti da oligometastasi appaiono beneficiare maggiormente dal trattamento radiante, che può offrire loro un controllo sintomatico duraturo e potenzialmente, favorirne una più lunga sopravvivenza libera da progressione.

7.3 Ormonoterapia e chemioterapia

L'ormonoterapia e la chemioterapia hanno rappresentato per molti anni l'unico tipo di approccio terapeutico alla malattia metastatica. Queste modalità terapeutiche, in particolar modo la chemioterapia, sono state utilizzate successivamente anche in combinazione con le citochine, spesso sulla base degli effetti sinergici evidenziati nei modelli preclinici *in vitro*. Al di là di risposte aneddotiche, purtroppo, questi trattamenti hanno presto dimostrato vistosi limiti anche nella loro attività palliativa e ciò spiega perché il ruolo di questi trattamenti sia stato progressivamente ridimensionato in seguito all'introduzione nella pratica clinica delle terapie immunologiche e, più recentemente, delle terapie biologiche bersaglio-mirate.

Terapia ormonale

Dal 1950 in poi, a partire da ricerche di laboratorio e sull'animale da esperimento, si è sviluppato un filone di studio legato all'ormonodipendenza delle cellule di carcinoma renale, che in clinica, ha portato alle prime pionieristiche esperienze con i progestinici (1). Il rationale all'impiego delle manipolazioni ormonali è stato inizialmente fornito dagli esperimenti condotti nei criceti, attraverso i quali è stato possibile documentare la possibilità di indurre carcinomi renali, dopo esposizione agli estrogeni (2). In questi animali da esperimento, è stata inoltre dimostrata la possibilità di inibire la crescita tumorale mediante l'impiego dei progestinici o di manipolazioni chirurgiche come la surrenalectomia e l'orchietomia (3,4). Tale rationale è stato ulteriormente rafforzato da osservazioni cliniche ed epidemiologiche, che hanno fatto ipotizzare che gli ormoni possano influire sullo sviluppo e la crescita del carcinoma renale anche nell'uomo. L'evidenza epidemiologica, infatti, registra una netta predominanza nel sesso maschile, con un rapporto uomo/donna di circa 2:1, con una prognosi maggiormente infausta nel sesso maschile e nelle donne, un'incidenza della neoplasia prettamente in età post-menopausale (3).

La successiva identificazione nelle cellule renali normali e nelle cellule carcinomatose di recettori per estrogeni, progesterone e testosterone ha fornito un ulteriore rationale per l'impiego dell'ormonoterapia, anche nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico (5). La pubblicazione dei primi successi terapeutici, ottenuti con progestinici od androgeni, in pazienti affetti da malattia metastatica, risale al 1971. In quella casistica, raccolta in 10 differenti centri, nei 272 pazienti trattati, era stato registrato un tasso di risposte obiettive alla terapia pari al 15% (1). L'iniziale entusiasmo della comunità scientifica fu successivamente smorzato da tutta una serie di pubblicazioni che attestarono tassi di risposta più modesti, oscillanti tra il 5 e 9%; in aggiunta, le risposte documentate si dimostrarono essere solo parziali, di breve durata e limitate esclusivamente alle metastasi polmonari (6,7).

La revisione dei dati di letteratura pubblicata da Harris nel 1983, improntata ad una più rigida analisi di criteri oggettivi di risposta e riportata nella Tabella 1, dimostra come delle manipolazioni ormonali, nel loro complesso, possa beneficiare meno del 5% dei pazienti (8).

Attualmente, queste modalità di trattamento hanno solo un valore storico e possono ancora trovare indicazione, a scopo meramente palliativo, nell'ambito delle *Best Supportive Cares*. L'agente ormonale maggiormente utilizzato a questo scopo è il Medrossiprogesterone acetato che, talvolta, può essere utile per gli effetti oressizzanti, anticachettici e antalgici e per lo stimolo sulla mielopoiesi (9). Anche i corticosteroidi possono avere analoghi effetti palliativi ed essere utili per controllare ulteriori sintomi sistemici della malattia avanzata come l'ipercalcemia e la febbre (10). La Tabella 1 non riporta i risultati terapeutici ottenuti con il Toremifene (11) e con la Flutamide (12), che vengono qui citati per completezza, ma che si posizionano nel *range* di risposte ottenute con i progestinici, gli androgeni ed il Tamoxifene.

Tabella 1 Risultati ottenuti con la terapia ormonale nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico (modificato da Harris et al., 1983) <i>Farmaci</i>	<i>N°pazienti</i>	<i>N°risposte obiettive</i>	<i>Risposte (%)</i>
<i>Progestinici</i>			
Medrossiprogesterone acetato	263	30	11.4
Altri	47	3	6.3
<i>Androgeni</i>			
Testosterone propionato	61	8	13.1
Altri	54	1	1.8
<i>Antiestrogeni</i>			
Tamoxifene	118	7	5.8
Altri	44	3	6.7
Tutti i farmaci	587	52	8.9

Chemioterapia

Il carcinoma renale è considerato tradizionalmente una neoplasia chemio-resistente. La chemio-resistenza di questa neoplasia è legata principalmente all'espressione della glicoproteina P (Pgp-170), capace di espellere dal citoplasma cellulare molti farmaci citotossici quali antracicline, taxani, ed altri (13). Questa glicoproteina di membrana risulta tipicamente presente nel nefrone a livello delle cellule renali normali del tubulo prossimale, da cui sembrano originare in particolare gli istotipi tumorali a cellule chiare e papillare ed è codificata da un gene comunemente denominato MDR-1 (*human MultiDrug Resistant gene-1*). La resistenza del carcinoma renale si estende anche ad altri chemioterapici, quali ciclofosfamide, complessi di coordinazione del platino, antifolici, che non sono substrato della Pgp-170 ed è pertanto stato ipotizzato che altri meccanismi molecolari possano essere coinvolti.

In specifici modelli tumorali in vitro, sono stati evidenziati meccanismi di resistenza legati all'inibizione dell'apoptosi, attraverso desensibilizzazione del ligando induttore di apoptosi correlato al fattore di necrosi tumorale, TRAIL, attivazione dell'Akt/protein chinasi B, una serina-treonina chinasi che fosforila

varie molecole coinvolte nella trasduzione del segnale (14), od attivazione deficitaria del recettore CD95 (APO-1/Fas) (15). Ulteriori meccanismi di resistenza in vitro sono rappresentati dalla super espressione di enzimi detossificanti i farmaci antitumorali, ad esempio glutatione-S-transferasi nei confronti del cisplatino (16) o dalla diminuzione dei livelli di espressione di enzimi bersaglio di farmaci antitumorali, quale la topoisomerasi II α per l'etoposide (17). La rilevanza delle osservazioni effettuate nei modelli sperimentali necessita di conferme cliniche. Allo scopo di superare la chemio-resistenza da superespressione di Pgp-170, sulla base anche di studi preclinici su linee cellulari di carcinoma renale umano e murino, sono stati utilizzati in pazienti sottoposti a chemioterapia agenti revertanti, come Tamoxifene (ad alti dosaggi), Ciclosporina, Dexverapamil oppure Desametasone (18). Al di là di risultati sporadici, una revisione sistematica della letteratura condotta da Chapman e Goldstein ha documentato come in realtà i risultati ottenuti a livello clinico con l'associazione di diversi farmaci citotossici con i farmaci revertanti sopramenzionati siano stati complessivamente alquanto deludenti (19). Questo tipo di combinazioni non trova pertanto alcuna indicazione clinica, anche per la possibilità di effetti collaterali non trascurabili.

Diversi farmaci chemioterapici sono stati testati in monoterapia, con risultati modesti e poco riproducibili. Alla fine degli anni '90, in letteratura erano segnalati i risultati di studi pilota più o meno ampi e di solito monocentrici, che documentavano in alcuni casi risposte obiettive in pazienti trattati con una miscellanea di agenti citotossici oramai abbandonati come Clorambucile, Lomustina, Mitomicina C, Idrossiurea e Vincristina (20).

Nel 1995, una revisione rigorosa dei dati della letteratura, effettuata da Yagoda et al. rivelò un tasso di risposta globale del 6% su 4.093 pazienti con carcinoma renale metastatico, con solo un lieve miglioramento (tasso di risposta del 14,6%) nel sottogruppo di pazienti trattati con fluoropirimidine (Fluorodesossiuridina o 5-Fluorouracile, rispettivamente FUDR e 5-FU) (21). La modesta attività della chemioterapia nel carcinoma renale è stata più recentemente confermata nel 2000 da Ruiz et al. (22), che hanno rivisitato tutti studi di fase II e III condotti tra il 1993 ed il 1998, su più di 2.300 pazienti. Dalle conclusioni di questa revisione sistematica, che sono riassunte nella Tabella 2, si evince come i risultati ottenuti con i farmaci chemioterapici in monoterapia o nell'ambito di combinazioni polichemioterapiche possono essere giudicati complessivamente deludenti ed ottenuti a scapito di una tossicità non trascurabile. Per altro, le Fluoropirimidine, unitamente a Vinblastina, si sono confermate anche in questa revisione i farmaci più attivi.

Tabella 2 Miscellanea di chemioterapici attivi in monoterapia, risultati riportati in letteratura <i>Farmaci</i>	<i>Risposte (%)</i> <i>Range</i>
Lomustina	0-4
Ciclofosfamide	0-6
Vincristina	0-3
MitomicinaC	3-7
Bleomicina	0-8
Vinorelbina	0-6
Vinblastina	10-15
Gemcitabina	10-15
FUDR	9-15
5-FU	11-14
Capecitabina	8-13

7.4 Immunoterapia

Una gran mole di evidenza, sia pre-clinica sia clinica, suggerisce come il sistema immunitario, in condizioni fisiologiche, giochi un ruolo chiave nel proteggere l'organismo dallo sviluppo di una neoplasia renale e come possa portare alla spontanea regressione di una lesione neoplastica già sviluppatasi (1). E' noto come pazienti in terapia immunosoppressiva successivamente ad un trapianto d'organo presentino un'incidenza di carcinomi renali (*renal cell carcinoma*, RCC) superiore a quella della popolazione generale (2) e come le neoplasie renali presentino tipicamente un abbondante infiltrato linfocitario (3). Usando la RT-PCR (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*) semiquantitativa con *primers* disegnati per amplificare il cDNA codificante porzioni della catena V β del *T-cell receptor* (TCR), è stato possibile identificare, all'interno di RCC, popolazioni di linfociti T esprimenti il TCR α/β . Ciò rappresenterebbe l'espansione clonale *in situ* di linfociti T, specificamente reattivi nei confronti delle cellule tumorali renali, linfociti che, invece, non sono evidenziabili nel sangue periferico, nel parenchima renale sano e neppure, a livello dei linfonodi anatomicamente drenanti dal tumore; in maniera analoga, linfociti T esprimenti il TCR γ/δ e cellule NK/LAK sono stati descritti nei RCC (1). Pur in minor misura rispetto a quanto osservato nel melanoma, svariati epitopi antigenici associati al tumore sono stati identificati nei RCC (4-14).

In aggiunta a quanto sopra, i pazienti affetti da RCC, specialmente, ma non solo, se affetti da una malattia metastatica, presentano spesso severe disfunzioni immunologiche (15).

Al di là di tutti quei meccanismi, attivi o passivi, di immunosoppressione, comuni alla stragrande maggioranza delle neoplasie (16-18), altri sembrerebbero essere specifici del RCC (15). Schwaab et al. hanno dimostrato una difettosa presentazione antigenica nel RCC, in parte correlabile alla *down*-regolazione di molecole co-stimolatorie come quelle della famiglia B7, con conseguente ridotto reclutamento di linfociti T citotossici CD8⁺ (19). Altre ricerche hanno dimostrato

come il RCC possa produrre mediatori solubili ad attività immunosoppressiva (20), in grado di inibire la risposta T-cellulare attraverso svariati meccanismi, quali l'induzione dell'apoptosi delle medesime cellule T (20), una ridotta produzione di IL-2 da parte dei linfociti T *helper* CD4⁺, l'inibizione dell'attività della chinasi Jak-3, implicata nella trasduzione del segnale derivante dall'attivazione del recettore dell'IL-2 (21), una diminuita attivazione del fattore nucleare NFκB nei linfociti effettori della risposta immune, con conseguente aumentata suscettibilità degli stessi all'apoptosi (22), ed altri ancora. Nel loro complesso, tutti questi meccanismi contribuiscono ad avvantaggiare la sopravvivenza delle cellule tumorali sia in termini assoluti sia in relazione al sistema immune.

L'iperespressione della P-glicoproteina (pompa di membrana), codificata dal gene della *Multidrug Resistance* (MDR1), così come una diminuita espressione della topoisomerasi II (enzima nucleare che taglia e ripara il DNA), sono tra i principali meccanismi responsabili della tipica chemioresistenza del RCC (23), peraltro poco sensibili anche alla radioterapia.

Questo insieme di specifiche peculiarità (immunogenicità e scarsa utilità degli approcci terapeutici più tradizionali), hanno reso il RCC un campo privilegiato per l'applicazione di svariati approcci immunoterapici. In effetti, fino a pochissimi anni fa, l'immunoterapia ha rappresentato il trattamento di scelta, l'unico dotato di una qualche attività antitumorale, per questa malattia.

DEFINIZIONE DEI DIVERSI TIPI DI IMMUNOTERAPIA

Immunoterapia cellulare passiva

Immunoterapia cellulare passiva è un termine utilizzato allorché cellule immunitarie effettrici specifiche attivate sono direttamente infuse al paziente, e non sono indotte od espanse nell'organismo. E' il caso dell'infusione di linfociti autologhi, dopo espansione *in vitro* mediante esposizione all'IL-2. Queste cellule vengono definite *killer*, attivate dalle linfocine o cellule LAK, *Lymphokine-Activated Killer cells*. Una variante della terapia con cellule LAK è rappresentata dall'espansione e successiva reinfusione di una popolazione di linfociti che hanno infiltrato il tumore *in vivo* e pertanto possono avere acquisito una specificità tumorale; in questo caso, si parla di linfociti infiltranti il tumore cellule TIL (*Tumor-Infiltrating Lymphocytes*).

Immunoterapia passiva umorale

Con il termine di immunoterapia passiva umorale, si intende l'utilizzo di anticorpi diretti contro specifici antigeni del tumore. Una modifica di questo tipo di immunoterapia, fino ad oggi poco utilizzata nel campo del trattamento del RCC, è la coniugazione di anticorpi monoclonali con tossine o con radioisotopi, in maniera che questi agenti citotossici possano essere liberati specificamente sulle cellule tumorali.

Immunoterapia specifica attiva

Si tratta di approcci specificatamente studiati per indurre un'immunità cellulare a scopo terapeutico in un ospite che non è riuscito a sviluppare una propria efficace risposta antitumorale. A questo fine, vengono utilizzate cellule tumorali intatte, antigeni tumorali ben caratterizzati od immunostimolanti generici. Cellule

tumorali autologhe irradiate sono state utilizzate in passato in vari tumori, tra cui proprio il RCC. Attualmente, sono in corso di valutazione approcci basati sull'uso di cellule tumorali geneticamente modificate per produrre molecole immunostimolanti (citochine o molecole co-stimolatorie). I vaccini con specifici antigeni tumorali costituiscono poi uno degli approcci più promettenti nell'immunoterapia specifica attiva dei tumori.

Immunoterapia aspecifica

Si tratta della forma più comune di immunoterapia e prevede la somministrazione di citochine, quali gli interferoni e le interleuchine, aventi attività stimolatrici nei confronti delle cellule effettrici del sistema immunitario. Va tenuto comunque in considerazione come le citochine possano avere effetti immunologici, ma anche non immunologici; per esempio, l'Interferone- α (IFN- α) è in grado di aumentare l'espressione degli antigeni tumore-associati sulle cellule tumorali, così come l'attività delle cellule NK, ma è in grado anche di inibire la proliferazione delle cellule tumorali direttamente, attraverso meccanismi non immunologici, peraltro non ancora del tutto chiariti.

E' quindi evidente come il termine "immunoterapia" sia estremamente generico, comprendendo un numero sorprendentemente elevato di approcci terapeutici, spesso alquanto eterogenei tra loro (Tabella 1).

Tabella 1 Differenti approcci immunoterapici nel RCC *Citochine*

Interferoni

Interferone- α

Interferone- β

Interferone- γ

Interleuchine

Interleuchina-2 (IL-2)

Interleuchina-12 (IL-12)

Interleuchina-21 (IL-21)

Combinazioni di citochine

Combinazioni di diverse citochine (per es., IL-2 e IFN- α)

Combinazioni di citochine e terapie cellulari (per es., IL-2 e cellule LAK, ovvero IL-2 e cellule TIL)

Combinazioni di citochine ed altri immunomodulatori (per es., IL-2 ed istamina, IL-2 e cimetidina, ecc ...)

Vaccini

Vaccini basati su cellule tumorali

Vaccini basati su cellule tumorali geneticamente modificate

Vaccini basati su cellule dendritiche

Vaccini basati sulle *Heat Shock Proteins*

Vaccini basati su peptidi antigenici

Trapianto di progenitori emopoietici circolanti preceduto da regime di condizionamento non mielo-ablativo ("mini-trapianto" allogenico)

Questa eterogeneità rende di difficile valutazione l'attività terapeutica della manipolazione della risposta immune utilizzata nel RCC avanzato; tale compito è reso ancora più

complicato, dal fatto che la maggior parte degli approcci immunoterapici, testati nel corso degli anni, sono stati valutati solo in piccoli studi, non randomizzati, di fase II. Ad oggi, per quanto riguarda il RCC, solo per l'immunoterapia passiva (ovvero, per l'uso delle citochine) sono disponibili dati derivanti da studi clinici randomizzati di fase III, gli studi cioè dotati di un livello di evidenza di tipo I, dai quali si possono trarre adeguati gradi di raccomandazione.

INTERFERONI

Interferone- α

Successivamente ad un iniziale utilizzo di preparazioni parzialmente purificate di IFN- α o di IFN linfoblastoide, gli IFN ricombinanti $\alpha 2a$ e $\alpha 2b$ sono divenute le preparazioni standard utilizzate nel RCC. Entrambi gli IFN ricombinanti sono stati ampiamente studiati nei pazienti affetti da RCC avanzato, con dosi e schemi estremamente variabili da studio a studio (dai 3 ai 50 MU). L'attività antitumorale dell'IFN non è mai stata dimostrata correlarsi con la dose; complessivamente, la percentuale di risposte obiettive riportata in letteratura è variabile fino al 30%, con una mediana pari al 14.5% ed una netta preponderanza di risposte parziali e solo il 2% di risposte complete (24).

La dose di IFN è stata empiricamente divisa in 3 categorie: bassa (< 5 MU), intermedia (tra 5 e 20 MU) ed alta (> 20 MU) (25).

Due analisi retrospettive hanno comparato le diverse dosi di IFN utilizzate, secondo questi criteri, evidenziando entrambe tassi più elevati di risposte obiettive per le dosi intermedie (26,27). Dal momento che uno dei due studi (27) ha dimostrato come le dosi più attive siano comprese tra 5 e 10 MU e considerando come la tossicità dell'IFN sia chiaramente dose-dipendente, la dose di 9 MU è stata quella più comunemente utilizzata, anche recentemente.

Sette studi randomizzati hanno valutato il potenziale dell'IFN nell'incrementare la sopravvivenza di pazienti affetti da RCC avanzato; in due di questi, l'IFN è stato confrontato con il medrossiprogesterone acetato (MAP) (28,29), mentre in altri due, una combinazione di IFN e Vinblastina è stata messa a confronto o con la sola Vinblastina (30) o con il MAP (31). Di questi quattro studi, i due più vecchi, quello che metteva a confronto l'IFN con il MAP e quello che metteva a confronto l'IFN con una combinazione contenente Vinblastina non hanno mostrato alcun beneficio, mentre gli altri due, quello che metteva a confronto l'associazione di IFN e Vinblastina con la sola Vinblastina e quello di confronto, testa a testa, con il MAP, hanno evidenziato un esiguo vantaggio, statisticamente significativo, a favore dell'IFN.

Più recentemente, l'IFN ha rappresentato il braccio di controllo, sia nello studio registrativo del Sunitinib in prima linea (32), che in quello del Temsirolimus (33), dove veniva messo a confronto con il farmaco sperimentale e con una combinazione dei due (in pazienti a prognosi particolarmente severa), che nello studio 'AVOREN' (34), in cui il braccio sperimentale era rappresentato dall'associazione di IFN e Bevacizumab.

Alcune importanti osservazioni e critiche vanno tuttavia mosse ad alcuni di questi studi, i cui risultati dovrebbero essere rivalutati conseguentemente; i quattro studi più datati (28-31) sono pesantemente viziati dall'esiguità del campione di pazienti studiati, appena accettabile solo per lo studio di Ritchie (29); inoltre, all'epoca della loro esecuzione, l'utilizzo della nefrectomia palliativa, anche in presenza di

una malattia metastatica, era assai meno comune rispetto ad oggi, con un conseguente impatto negativo sui dati assoluti di sopravvivenza ottenuti. Oggi sappiamo, infatti, come la nefrectomia sia in grado, di per sé, di aumentare la sopravvivenza di questi pazienti.

Nello studio registrativo del Temsirolimus, la dose di IFN utilizzata nel braccio di controllo è più che criticabile, anche alla luce di quanto sopra riportato e non può che aver sbilanciato l'esito dello studio a favore di uno dei due bracci sperimentali.

Per quanto riguarda lo studio 'AVOREN', ad oggi non sono ancora disponibili i dati di sopravvivenza globale (*end-point* primario dello studio), cosicché il vantaggio ottenuto riguarda solo la sopravvivenza libera da progressione (PFS), *end-point* secondario (si noti, come nello studio registrativo del Sunitinib, invece, la PFS fosse l'*end-point* primario). Proprio per i motivi sopra riportati, la sopravvivenza globale media ottenuta nello studio 'AVOREN' dall'IFN (19.8 mesi; la sopravvivenza media del braccio sperimentale non è stata invece, ancora raggiunta) deve rappresentare la pietra di paragone per tutte le nuove terapie, allorché si prenda in considerazione l'effetto dei diversi trattamenti sulla sopravvivenza globale. Complessivamente, i risultati degli studi randomizzati di fase III relativi all'IFN sono riassunti nella Tabella 2.

Tabella 2 Studi clinici randomizzati comprendenti l'Interferone-α, nel trattamento del carcinoma renale avanzato Autore	Trattamento	N.	Risposte obiettive	Sopravvivenza mediana	Benefici o in termini di sopravvivenza
Steineck et al. (28)	IFN- α vs.	30 30	6% 3%	7 mesi 7 mesi	No

	MPA				
Kriegman et al. (31)	IFN- α /VBL vs. MPA	41 35	35% 0%	16 mesi 10 mesi	No
Pyrhönen et al. (30)	IFN- α /VBL vs. VBL	79 81	16% 2%	17 mesi 10 mesi	OS in favore dell'associazione
Ritchie et al. (29)	IFN- α vs. MPA	167 168	16% 2%	8.5 mesi 6 mesi	OS in favore dell'IFN- α
Motzer et al. (32)	Sunitinib vs. IFN- α	374 373	37% 9%	11 mesi* 5 mesi*	PFS in favore del Sunitinib
Hudes et al. (33)	Temsirolimus vs. IFN- α vs. Temsirolimus/IFN- α	209 207 210	9% 7% 11%	10.9 mesi 7.3 mesi 8.4 mesi	OS in favore del Temsirolimus
Escudier et al. (34)	Bevacizumab/IFN- α vs. IFN- α /placebo	327 322	31% 13%	10.2 mesi* 5.4 mesi*	PFS in favore dell'associazione Bevacizumab/IFN- α

*PFS

(MPA: medrossiprogesterone acetato; OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione)

Interferone- β e interferone- γ

L'IFN- β e l'IFN- γ sono stati molto meno studiati rispetto all'IFN- α . La percentuale complessiva di risposta per l'IFN- β è stata dell'11% (su 71 pazienti arruolati in 4 studi), mentre per l'IFN- γ , in 15 studi che includevano un totale di 570 pazienti, le percentuali variavano dallo 0 al 30% (24). Nonostante l'entusiasmo iniziale, in un ampio studio multicentrico di fase II che includeva 202 pazienti, l'IFN- γ ha fornito solo un 3% di risposte obiettive (35). In uno studio randomizzato in cui l'IFN- γ veniva confrontato al placebo in 197 pazienti con RCC avanzato, il farmaco

consentiva di ottenere una percentuale di risposte del 4% (contro il 7% del placebo), senza differenze significative in termini di PFS (1.9 mesi in entrambi i gruppi), né di sopravvivenza media (12 mesi per l'IFN- γ verso 16 mesi per il placebo) (36).

I risultati di entrambi gli studi randomizzati di fase II (35) e di quello di fase III (36) indicano chiaramente come l'IFN- γ , come agente singolo, non debba trovare alcun impiego nella terapia del RCC.

Interferone pegilato

L'evidenza che la coniugazione di una proteina con il poli-etilen-glicole (PEG), ovvero pegilazione, è in grado di aumentare in maniera significativa l'emivita plasmatica della proteina attraverso una riduzione della velocità di *clearance*, una conseguente maggiore esposizione al farmaco ed una ridotta fluttuazione della sua concentrazione, ha portato alla preparazione di formulazioni pegilate anche di IFN.

Ad oggi, i dati relativi all'utilizzo dell'IFN pegilato nel RCC sono pochi e limitati a studi di fase I e II, che ne confermano sostanzialmente l'attività, che parrebbe sovrapponibile a quella dell'IFN- α (37).

INTERLEUCHINE

Interleuchina-2

Sebbene l'interleuchina-2 (IL-2) sia stata, per lungo tempo, l'unico farmaco approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento del RCC, numerose questioni riguardanti l'immunoterapia con IL-2 rimangono irrisolte e la situazione è ulteriormente complicata dal fatto che gli studi di fase III ben condotti e numericamente consistenti sono relativamente pochi.

Da sottolineare inoltre l'importanza di studi volti all'identificazione, sul singolo tumore, di fattori predittivi di risposta alla terapia. A tale proposito, alcuni studi hanno evidenziato una relazione tra la presenza di neutrofili intratumorali (> 0 cell/mm² di tessuto tumorale) e l'efficacia del trattamento con interleuchina-2 (38). Inoltre, è da tenere ben presente come l'IL-2 esplichi la sua attività antitumorale in modo completamente diverso a seconda della dose e della via di somministrazione (39), parametri che influenzano poi pesantemente anche le tossicità attese.

Diventa così estremamente difficile trarre conclusioni generali dai pochi studi di fase III attualmente disponibili. Ad esempio, sebbene uno studio randomizzato abbia dimostrato la superiorità della somministrazione per via endovenosa (e.v.) rispetto a quella sottocutanea (s.c.) (40), non si può non notare come il regime impiegato nel gruppo trattato per via sottocutanea non possa essere considerato standard. E parimenti, i risultati dello studio PERCY-Quattro (41), che indicavano pari attività ma minore tossicità, per l'IFN- α rispetto all'IL-2 somministrata per via s.c., suggerendo dunque che l'IFN sia da preferire nel trattamento dei pazienti con RCC avanzato a prognosi intermedia, sono in un certo modo inficiati dalla dose di IL-2 impiegata, che ha reso il farmaco più tossico di quanto ci si potesse aspettare basandosi sulla letteratura disponibile.

IL-2 ad alte dosi in somministrazione endovenosa

Nel 1992, l'IL-2 a dosi elevate in bolo e.v. è stata approvata dalla FDA per il trattamento dei pazienti con RCC in stadio IV, grazie ai dati relativi a 255 pazienti

arruolati in 7 studi clinici di fase II (42,43), in cui erano state somministrate 600.000-720.000 UI/kg di IL-2 ricombinante in infusioni da 15 minuti ogni 8 ore, in cicli di 5 giorni (per un totale massimo di 14 dosi per ciclo), separate da un intervallo di 5-9 giorni. I pazienti, che rimanevano stabili, o rispondevano ricevevano un massimo di 2-5 cicli di terapia ad intervalli di 8-12 settimane. In questi studi si erano osservate risposte obiettive nel 15% dei 255 pazienti trattati, con il 7% di risposte complete (RC) e l'8% di risposte parziali (RP). La durata media delle risposte era di 54 mesi per tutti i pazienti responsivi, 20 mesi per quelli in RP, mentre non era stata raggiunta per i pazienti in RC. La sopravvivenza media era di 16 mesi per tutti i 255 pazienti. Un *follow-up* a distanza (> 10 anni) ha poi, confermato la notevole durata di queste risposte (44), con una curva di sopravvivenza che si stabilizzava dopo il 30° mese ed il 60% dei pazienti che avevano ottenuto una RC, che sono rimasti in remissione. Anche quattro pazienti con RP sottoposti a resezione chirurgica della malattia residua hanno ottenuto una sopravvivenza libera da malattia a lungo termine. Da questi dati appare evidente come i pazienti che hanno ottenuto una RC e l'hanno mantenuta per > 30 mesi, così come quelli con RP che diventano liberi da malattia grazie all'asportazione chirurgica del tumore residuo, possono effettivamente essere guariti. Nonostante questi notevoli risultati, l'IL-2 a dosi elevate in bolo e.v. è associata a effetti tossici significativi, oltre ai costi elevati, ed è sempre rimasta al di fuori della portata di numerosi Centri.

IL-2 a dosi intermedie in somministrazione endovenosa

Nel tentativo di ridurre la tossicità delle alte dosi di IL-2, il *French Immunotherapy Group* ha studiato l'attività di dosi intermedie di IL-2, confrontando, nell'ambito di un ampio studio randomizzato di fase III, l'IL-2 a dosi intermedie somministrata per infusione e.v. continua in associazione all'IFN- α s.c., con l'IL-2 o l'IFN- α somministrati singolarmente (45).

Dei 425 pazienti inclusi nello studio, quelli nel gruppo con la terapia in associazione presentavano una percentuale di risposta ed una sopravvivenza libera da eventi ad un anno significativamente più elevate, sebbene non vi fossero differenze significative nella sopravvivenza complessiva dei tre gruppi. È da notare che la percentuale di risposte era estremamente bassa nei due gruppi ad agente singolo (6.5 e 7.5%, rispettivamente, per IL-2 e IFN- α). Non essendo disponibile un confronto diretto tra dosi elevate e dosi intermedie di IL-2 e.v., l'esatto ruolo di quest'ultimo regime terapeutico rimane effettivamente ancora da definire.

IL-2 a basse dosi in somministrazione endovenosa

I regimi terapeutici con IL-2 e.v. a basse dosi (con o senza IFN- α) hanno fornito, in studi di fase II non randomizzati, percentuali di risposta e di sopravvivenza simili, ma le risposte risultavano meno durevoli rispetto a quelle ottenute con l'IL-2 a dosi elevate. In una serie di studi di fase II effettuati dal *Cytokine Working Group*, ad esempio, la PFS a 3 anni era del 9%, con una durata media della risposta di 53 mesi, nei pazienti trattati con IL-2 a dosi elevate, rispetto a 2-3% e 12 mesi osservati nei pazienti trattati con IL-2 a dosi più basse e IFN (46).

Gli sperimentatori del *National Cancer Institute* hanno, quindi, effettuato uno studio randomizzato per il confronto dell'IL-2 a dosi elevate in bolo e.v. con un regime di bolo e.v. a basse dosi, così come sviluppato da Yang et al. (47). Successivamente, allo studio è stato aggiunto un terzo gruppo, trattato con IL-2 s.c.

Dei 306 pazienti trattati con IL-2 e.v. ad alte o basse dosi, coloro che erano stati trattati con le dosi più elevate presentavano una percentuale di risposte significativamente più elevata (21 vs 13%) ed anche di maggior durata delle stesse. Non è stata, però, dimostrata, nessuna differenza in termini di sopravvivenza complessiva. È da notare che, sebbene la tossicità sia stata maggiore nel gruppo a dosi elevate, non sono stati osservati decessi ascrivibili alla terapia in nessuno dei due gruppi e la qualità della vita è risultata complessivamente simile.

IL-2 per via sottocutanea

All'inizio degli anni Novanta, Jens Atzpodien fu il primo a proporre l'impiego dell'IL-2 s.c. nel trattamento del tumore renale (48,49). Questa via di somministrazione permetteva ai pazienti di sottoporsi alla terapia a domicilio, causava tossicità estremamente basse e consentiva di ottenere percentuali di risposte simili a quelle osservate con regimi più tossici, almeno negli studi di fase II.

Tali risultati, unitamente alla dimostrazione che dosi di IL-2 s.c. di appena 500.000 UI/m² erano in grado di provocare una significativa attivazione del sistema immunitario, hanno reso la somministrazione s.c. molto popolare, specialmente in Europa.

Numerosi studi di fase II hanno effettivamente confermato l'attività e tollerabilità di regimi terapeutici con IL-2 s.c. estremamente eterogenei (50-56). Inoltre, sulla base di un solido rationale immunologico, numerosi sperimentatori europei, in particolar modo italiani, si sono dedicati a proseguire la somministrazione di IL-2 a basse dosi e IFN- α lungo termine, indipendentemente dalla risposta clinica (57).

Purtroppo, però, sono stati effettuati solo pochi studi clinici di fase III volti a verificare quale sia esattamente il ruolo dell'IL-2 s.c., rispetto all'IL-2 e.v., nel trattamento dei pazienti con carcinoma renale avanzato.

IL-2: somministrazione e.v. verso s.c.

Nel confronto diretto tra somministrazione e.v. ed s.c., il già citato studio del *National Cancer Institute* (46) ha dimostrato solo una significatività statistica *borderline*, in termini di risposte obiettive a favore del gruppo trattato con le dosi elevate e.v., ma nessuna differenza in termini di sopravvivenza globale.

Al fine di determinare il valore della somministrazione ambulatoriale s.c. di IL-2 e IFN- α rispetto all'IL-2 a dosi elevate e.v., il *Cytokine Working Group* ha effettuato uno studio randomizzato prospettico di fase III (40), in cui pazienti con carcinoma renale avanzato, venivano randomizzati a un regime ambulatoriale di IL-2 (5 MUI/m² s.c. ogni 8 h per tre dosi, il primo giorno, e poi somministrazioni giornaliere per 5 giorni a settimana per 4 settimane) e IFN- α 2b (5 MUI/m² s.c., 3 volte a settimana, per 4 settimane), ogni 6 settimane oppure ad un ricovero con

somministrazione di IL-2 a dosi elevate (600.000 UI/kg a dose, e.v., ogni 8 ore, nei giorni 1-5 e 15-19, fino ad un massimo di 28 dosi), ogni 12 settimane. La risposta tumorale veniva valutata alla 6^a e alla 12^a settimana e successivamente, ogni 12 settimane. Ai pazienti responsivi a IL-2 e IFN- α veniva somministrato un massimo di 6 cicli, ad intervalli di 6 settimane, mentre quelli responsivi a IL-2 a dosi elevate e.v., ricevevano fino a 3 cicli, ad intervalli di 12 settimane.

Su 192 pazienti arruolati (96 per braccio), la percentuale di risposte è stata pari al 23% per il braccio trattato con IL-2 a dosi elevate e.v. (22 su 96) e del 10% (9 su 96) per il braccio trattato con IL-2 e IFN- α ($p=0.018$). I pazienti che hanno ottenuto una RC sono stati 8 per la terapia con IL-2 a dosi elevate e.v. e 3 per quella con IL-2 a basse dosi in associazione con l'IFN- α , con una durata media della risposta, rispettivamente, di 14 (range: 3-50+ mesi) e 7 mesi (range: 4-38+, $p=0.18$). La sopravvivenza media è stata, rispettivamente, di 17 e 13 mesi ($p=0.12$), in favore dell'IL-2 a dosi elevate e.v. La PFS è risultata di 3 mesi per entrambi i trattamenti. L'*end-point* primario dello studio, cioè la PFS a 3 anni, è stato raggiunto da 9 pazienti nel regime a dosi elevate e.v., e da 2 pazienti nel regime in associazione con l'IFN- α ($p=0.06$).

Il vantaggio dell'IL-2 a dosi elevate e.v. è risultato particolarmente evidente nei pazienti con tumori primari *in situ* o con metastasi epatiche od ossee. Inoltre, un'elevata espressione immuno-istochimica di anidrasi carbonica IX (CAIX) nella lesione primaria risultava associata ad un miglioramento della sopravvivenza globale e, forse, anche alla risposta alla terapia con IL-2. Tutti i pazienti con risposta a lungo termine all'IL-2 presentavano un'elevata espressione di CAIX (vedi cap. 3). Un successivo studio caso-controllo ha confermato l'esistenza di una correlazione tra espressione di CAIX e risposta all'IL-2, categorizzazione del rischio patologico e sopravvivenza (58).

I risultati degli studi di Yang (47) e McDermott (40) sono riassunti nella Tabella 3.

Tabella 3 Studi clinici randomizzati di confronto tra IL-2 e.v. e s.c. in pazienti affetti da RCC avanzato Autore	Trattamento	Risposte obiettive	Differenza in sopravvivenza
Yang et al. (47)	IL-2 ad alte dosi e.v. vs. IL-2 a basse dosi e.v. vs. IL-2 a basse dosi s.c.	21% 13% 10%	$p = n.s.$
Mc Dermott et al. (40)	IL-2 ad alte dosi e.v. vs. IL-2 s.c. + IFN- α	23.2% 9.9%	$p = n.s.$

(n.s.: non statisticamente significativa)

In un'importante revisione della letteratura, Baaten et. al. (59) hanno analizzato in modo sistematico i risultati ottenuti dai diversi protocolli di trattamento con IL-2 pubblicati. Il numero esiguo di studi di fase III randomizzati e l'eterogeneità dei dati rendono particolarmente difficile trarre delle conclusioni solide, ma il numero di remissioni complete sembra sia sovrapponibile dopo iniezione in bolo e.v. intermittente e somministrazione s.c., entrambe superiori ai regimi con infusione e.v. continua. La durata delle risposte complete fornite dall'iniezione in bolo intermittente e.v. appare superiore a quella ottenuta con IL-2 s.c. e decisamente superiore rispetto all'infusione e.v. continua.

Altre Interleuchine: IL-12 e IL-21

Al di là dell'IL-2, anche l'IL-12 è stata studiata in pazienti affetti da RC avanzato. Ad oggi, i risultati ottenuti con questa citochina sono scarsi, limitati a poche esperienze di fase I e II e condizionati da una rilevante tossicità.

In uno studio randomizzato di fase II (IL-2 o IFN- α), l'IL-12 è stata in grado di indurre una percentuale di risposte talmente bassa (7%), da portare alla chiusura anticipata dello studio (60) e, praticamente, all'abbandono di questa citochina a scopi terapeutici.

Molto più promettente parrebbe l'IL-21 (61), il cui sviluppo è tuttavia ancora molto precoce, essendo ad oggi ancora in corso uno studio di fase II nel RCC avanzato.

Attività dell'immunoterapia sistemica nel carcinoma renale avanzato: risultati dell'analisi del Cochrane Collaboration Group

Il *Cochrane Collaboration Group* ha voluto riassumere i risultati degli studi clinici randomizzati dell'immunoterapia con citochine nel RCC (62). L'insieme dei dati di diverse strategie immunoterapiche ha fornito una percentuale del 12.9% di probabilità complessiva di risposta obiettiva (vs 2.5% per gli approcci non immunoterapici e 4.3% per il placebo), con una sopravvivenza media tuttavia di soli 13.3 mesi. La differenza tra le percentuali di remissione tra le varie terapie considerate correlavano malamente con la differenza di sopravvivenza media e quindi, la percentuale di risposta non risultava un buon surrogato (e nemmeno un *outcome* intermedio) della sopravvivenza nei pazienti con RCC avanzato. L'analisi non è riuscita neppure ad identificare, tra quelli pubblicati, studi randomizzati di IL-2 a dosi elevate verso un controllo non immunoterapico o di IL-2 a dosi elevate verso IFN, che riportassero l'analisi della sopravvivenza, mentre è stato dimostrato che l'IL-2 a dose ridotta somministrata in bolo e.v. o per iniezione s.c. fornisce una sopravvivenza sovrapponibile all'IL-2 a dosi elevate, ma con una tossicità minore. Lo studio del *Cochrane Collaboration Group* ha concluso che l'IFN fornisce un modesto vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto ad altre terapie normalmente utilizzate e dovrebbe essere considerato il braccio di controllo di studi futuri su agenti sistemici (così come effettivamente è successo), mentre l'IL-2 non è stata sufficientemente validata nell'ambito di studi randomizzati controllati.

Come nella *review* di Baaten (59), questa ampia analisi ancora una volta ha chiaramente evidenziato le difficoltà dell'impiego della Medicina basata sull'evidenza nel determinare lo standard terapeutico, allorché i dati degli studi clinici sono scarsi, datati, retrospettivi ed abbastanza eterogenei.

7.5 Terapia con farmaci bersaglio-mirati

Nel corso degli ultimi anni, il carcinoma renale è passato da una condizione di “malattia orfana”, a causa delle scarse opzioni terapeutiche disponibili (1), a quella di modello di sviluppo “in vivo” per nuovi farmaci.

Causa di questa trasformazione è stata la scoperta della forte angiogenicità della malattia, legata alla presenza di alterazioni del gene responsabile della Sindrome di von Hippel-Lindau (VHL) nel 65-75% dei casi di malattia sporadica (2).

L'alterata funzionalità del gene VHL determina, infatti, un accumulo intracellulare di *Hypoxia Factor-1 α* (HIF- α) che attiva, a sua volta, la trascrizione di un elevato numero di geni codificanti per fattori di crescita quali PDGF- α (*Platelet Derived Growth Factor alpha*), eritropoietina, TGF- α (*Transforming Growth Factor alpha*) e, soprattutto, VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), probabilmente il più importante tra i fattori di crescita angiogenici, fortemente implicato nella patogenesi e nella progressione del carcinoma renale (3).

L'inibizione dei processi di neoangiogenesi è una strategia terapeutica promettente nella maggior parte dei tumori solidi, ma sembra esserlo particolarmente in questa neoplasia, per la quale, al momento attuale, sono state ampiamente studiate tre classi di farmaci ad attività antiangiogenica: gli inibitori diretti di VEGF (Bevacizumab), gli inibitori dell'attività tirosin-chinasica dei recettori di VEGF (Sunitinib e Sorafenib) e gli inibitori di mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*), *target* legato alla sintesi proteica e, ancora una volta, all'angiogenesi (Temsirrolimus ed Everolimus).

I risultati positivi ottenuti con questi nuovi farmaci stanno completamente ridisegnando la strategia terapeutica del carcinoma renale avanzato. La recentissima pubblicazione di questi studi, unitamente alla scarsa comparabilità delle metodologie adottate e alla frequente assenza di dati definitivi di sopravvivenza (OS, *overall survival*) suggeriscono, tuttavia, un atteggiamento di cauta e critica accettazione dei risultati attualmente disponibili.

Questi nuovi farmaci bersaglio mirati potranno essere più proficuamente utilizzati conoscendo i profili bio-molecolari dei singoli tumori (5).

Inibitori di VEGF

Bevacizumab è un anticorpo monoclonale, umanizzato, in grado di legare direttamente tutte le principali isoforme di VEGF circolante (VEGF-A, VEGF-B e VEGF-C), neutralizzandone la funzione di stimolo sull'angiogenesi (4).

La prima valutazione dell'attività antitumorale del Bevacizumab in pazienti affetti da carcinoma renale metastatico è stata effettuata da Yang e collaboratori, in uno studio randomizzato di fase II in cui venivano messi a confronto, verso placebo, due diversi livelli di dose di Bevacizumab (3 mg/Kg e 10 mg/Kg). Al momento dell'eventuale progressione clinica e radiologica di malattia, i pazienti randomizzati nel braccio del placebo avevano la possibilità di ricevere Bevacizumab a basso dosaggio (3 mg/Kg). Lo studio, condotto su 116 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico in progressione dopo terapia con citochine, ha evidenziato, nei casi trattati con alte dosi di Bevacizumab, una riduzione di malattia (risposta parziale) nel 10% dei casi ed un incremento della sopravvivenza mediana libera da progressione (4.8 mesi rispetto ai 3 mesi della bassa dose e ai 2.5 del placebo). Nessuna attività significativa è stata evidenziata con il basso dosaggio (6).

Un successivo studio di fase II ha valutato l'attività di una combinazione di Bevacizumab ed Erlotinib, una piccola molecola in grado di inibire il recettore dell'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), sulla base di una possibile azione sinergica tra le due molecole. I risultati ottenuti in questo studio che evidenziano una risposta obiettiva nel 25% dei casi, non sono stati confermati da un successivo studio randomizzato di fase II, che ha però dimostrato un elevato tasso di controllo di malattia ed un *trend* favorevole in termini di sopravvivenza (7,8).

Sulla base di questi risultati, sono stati programmati due studi prospettici randomizzati di fase III che hanno confrontato, in prima linea, una combinazione di Bevacizumab ed Interferon alfa, trattamento standard della malattia verso il solo Interferon alfa.

Lo studio europeo (randomizzato, multicentrico, doppio cieco), recentemente pubblicato, ha dimostrato un vantaggio significativo per la combinazione Bevacizumab + Interferon alfa sia in termini di risposta obiettiva (31 vs 12%) che alla mediana del PFS (10.2 vs 5.4 mesi). Pur non disponendo ancora dei dati di sopravvivenza del braccio sperimentale, è d'interesse notare che i pazienti sottoposti a trattamento con solo Interferon alfa hanno raggiunto una sopravvivenza mediana di 19.8 mesi, che va considerata nuovo standard di riferimento per la valutazione di qualsiasi nuovo approccio terapeutico nel campo delle neoplasie renali avanzate (9) (vedi cap. 7.4). I principali risultati dello studio sono riportati in Tabella 1.

La tollerabilità al trattamento è stata discreta, anche se il 40% dei pazienti ha dovuto ridurre i dosaggi di Interferon alfa, per effetti collaterali ad esso correlati. Le principali tossicità segnalate, tra cui astenia, proteinuria ed ipertensione sono riportate in Tabella 2.

I risultati dello studio "gemello" americano, CALGB 90206, riportati, per la prima volta, sotto forma di comunicazione al Simposio ASCO 2008 sulle neoplasie genitourinarie, confermano quelli dello studio europeo (10).

Tabella 1 Principali risultati clinici degli studi di fase III Sunitinib	Bevacizumab + IFN	Sorafenib	Temsirolimus
Setting dello studio	1° linea	1° linea	2° linea 1° linea "poor risk"
End Point primario	PFS	OS	OS
N° di pazienti	750	649	903
Risposta obiettiva	31% / 39%*	31%*	2% / 10%*
Controllo di malattia (CR+PR+SD)	79%	77%	80%
PFS mediana	11.1 mesi	10.2 mesi	5.5 mesi
OS mediana	NA	NR	17.8 mesi

*Valutazione dello sperimentatore. NA: not available; NR: not reached

Tabella 2 Principali tossicità (gradi 3-4) riscontrate negli studi di

fase III Sunitinib (%)	Bevacizumab + IFN (%)	Sorafenib (%)	Temsirolimus (%)
Ipertensione	8	3	4
Fatigue	7	12	-
Stomatite	2	-	-
Diarrea	5	2	2
Reazioni cutanee	7	-	7
Anemia	4	-	-
Neutropenia	12	4	-
Piastrinopenia	8	2	-
Proteinuria	-	7	-
Dispnea	-	< 1	4
S. simil-influenzale	-	3	-
Riduzione LVEF	2	< 1	-

LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra

Inibitori dell'attività tirosin-chinasica dei recettori di VEGF (VEGFR TKI)

Sunitinib e *Sorafenib* sono due piccole molecole, somministrabili per via orale, in grado di inibire l'attività di numerosi recettori appartenenti alla famiglia dei recettori tirosin-chinasici (RTK).

Sunitinib è una piccola molecola che inibisce principalmente l'attività tirosin-chinasica del recettore 2 del *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGFR-2) e del recettore del *Platelet Derived Growth Factor* (PDGFR). E' in grado di inibire, inoltre, *c-Kit* ed altri *targets*. I primi studi di fase II effettuati con questo farmaco, pubblicati nel 2006 ed effettuati su pazienti in progressione dopo trattamento con citochine, hanno evidenziato un'elevata attività clinica del farmaco, impiegato alla dose quotidiana di 50 mg per quattro settimane consecutive, seguite da due settimane senza trattamento. In entrambi gli studi, si sono ottenute risposte parziali nel 36-40% dei casi e PFS mediane di 8.1-8.7 mesi (11,12). A seguito di

questi risultati è stato condotto, anche in questo caso, uno studio confirmatorio di fase III (randomizzato prospettico, multicentrico, *open label*), su 750 casi non pretrattati, che ha confrontato Sunitinib, (alla dose giornaliera di 50 mg per quattro settimane ogni sei) ad Interferon alfa (alla dose di 9 MIU tre volte la settimana). I dati conclusivi dello studio, recentemente pubblicati, mostrano un incremento significativo della risposta obiettiva nei pazienti trattati con Sunitinib (risposte parziali nel 31-39% dei pazienti trattati in base, rispettivamente, alla valutazione della commissione indipendente o dello sperimentatore, verso il solo 8% ottenuto dal trattamento con Interferon alfa) con un controllo globale di malattia (risposta obiettiva più stazionarietà) nel 79% dei casi ed un raddoppio della PFS mediana (11 vs 5 mesi, $p < 0.001$).

La tollerabilità è stata accettabile, con tossicità principali di tipo ematologico, cutaneo e gastroenterico, associate a marcata astenia ed ipertensione, da considerare appannaggio costante di questa classe di farmaci. Anche in questo caso, risultati e tossicità principali sono riportati nelle tabelle 1 e 2. Non si dispone, al momento, di dati di sopravvivenza, ma solo della segnalazione di un *trend* in tal senso (13). Va segnalato, infine, che sono in corso di valutazione schemi di somministrazione alternativi, caratterizzati da minori dosaggi quotidiani, associati a modalità di somministrazione continuativa.

Sorafenib è un inibitore *multitarget* (PDGFR, c-KIT, ecc.), prevalentemente attivo, tuttavia, su VEGFR-2 e, peculiarmente, su RAF chinasi, che a sua volta attiva una cascata enzimatica determinante nella traduzione del segnale. Il primo studio di fase II (condotto con l'inusuale metodologia della discontinuazione randomizzata verso placebo, per meglio valutare l'impatto antiproliferativo della molecola sulla storia naturale della malattia, più che sulla riduzione dimensionale della stessa), è stato effettuato su 202 pazienti in progressione, dopo terapia con citochine. Lo studio ha evidenziato un aumento della PFS mediana (24 verso 6 settimane) nei pazienti che assumevano Sorafenib ed una riduzione di malattia, in termini RECIST, del solo 4%. Questa apparente discrepanza è spiegata dal frequente riscontro (74% dei casi) di riduzioni di malattia inferiori a quanto richiesto dai RECIST per definire una risposta come parziale. La dose di farmaco utilizzata è stata pari ad 800 mg/die (400 mg bis in die) (14).

Anche in questo caso, è stato pianificato uno studio di fase III (randomizzato, multicentrico, doppio cieco verso placebo) che ha confermato, in 903 pazienti in progressione dopo trattamento con citochine, l'attività del farmaco sia in termini di PFS mediana (5.5 verso 2.8 mesi, $p < 0.001$) sia del tipo di risposta obiettiva (risposte parziali nel 2/10%, dei casi in base, rispettivamente, alla valutazione della commissione indipendente e dello sperimentatore, con un controllo di malattia nell'80% dei pazienti trattati).

La mediana di sopravvivenza, all'aggiornamento dati di novembre 2005, era di 19.3 verso 15.9 mesi (*hazard ratio*, 0.77; 95% IC, 0.63-0.95; $p = 0.02$, non significativa in relazione ai limiti di significatività predefiniti per lo studio. (O'Brien–Fleming *Threshold for statistical significance* $p=0.0094$). Al momento attuale, sono disponibili due diverse valutazioni della sopravvivenza per i pazienti trattati in questo studio: una, basata sull'originale analisi *intention to-treat* (ITT, median OS 17.8 vs 15.2 mesi, $p = ns$) e l'altra, basata su un'analisi dei casi trattati con

placebo *censored* al momento del *crossover* richiesto dall'FDA nel maggio 2005, dopo la comunicazione dei risultati preliminari al *Meeting* ASCO (median OS: 17.8 vs 14.3 mesi, $p=0.0287$). A seguito del *crossover*, infatti, ben il 48% dei pazienti inizialmente randomizzati a placebo hanno ricevuto il trattamento attivo. Quale delle due analisi sia la più corretta è incerto, essendovi pro e contro in entrambi i casi. La tollerabilità del farmaco è stata discreta, con tossicità prevalentemente cutanea e gastroenterica, oltre alla consueta ipertensione. Ancora una volta, i dati principali dello studio sono riportati nelle Tabelle 1 e 2 (15,16).

L'aggiunta di Interferon alfa a Sorafenib sembra incrementarne in modo rilevante l'attività, ma anche la tossicità. I risultati di uno studio italiano di fase II (RAPSODY, studio randomizzato, multicentrico, open label su 101 pazienti) sono stati presentati al Meeting annuale ASCO 2007 e recentemente aggiornati al Simposio ASCO 2008 sulle neoplasie genitourinarie. Lo studio ha dimostrato come una combinazione di Sorafenib e basse dosi di Interferon alfa (5 MIU 5 volte a settimana), con tassi di risposta obiettiva confermati superiori al 30%, ed un trend positivo (8.5 + mesi) in PFS, sia più attiva e meglio tollerata della stessa combinazione con alte dosi di IFN (9 MIU 3 volte a settimana) e possa quindi costituire un'altra valida, e soprattutto ben tollerata, opzione terapeutica in prima linea (17).

Inibitori di m-TOR

m-TOR (*mammalian Target of Rapamycin*) è una serin-treonin-chinasi implicata nei processi di regolazione della trasduzione e della degradazione delle proteine e nell'angiogenesi. Al momento attuale, si hanno dati su due inibitori di m-TOR: Temsirolimus ed Everolimus.

Temsirolimus. Un primo studio randomizzato di fase II è stato condotto con questo farmaco da Atkins, su 111 pazienti affetti da carcinoma renale avanzato in progressione dopo immunoterapia o chemioterapia, allo scopo di valutare tre diversi livelli di dose di Temsirolimus (25, 75, 250 mg). I risultati hanno mostrato risposte parziali o complete nel 7.2% dei pazienti trattati, con un controllo di malattia nel 50% dei casi e una PFS mediana di circa 5.8 mesi. Non avendo osservato significative differenze di attività fra i tre livelli di dose testati, la dose più bassa (25mg settimanali endovena), anche alla luce dell'attività immunosoppressiva del farmaco, è stata identificata come quella da utilizzare nelle successive fasi di sviluppo (18).

L'attività dimostrata da Temsirolimus, anche in pazienti in non buone condizioni generali e quindi, classificati come *poor risk*, in accordo alla classificazione del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) (19) ha portato a testare il farmaco, in prima linea, in questa categoria di pazienti in uno studio di fase III (randomizzato, prospettico, multicentrico, *open label*), confrontandolo ad Interferon alfa (alla dose di 18 MIU tre volte la settimana, criticabile sia in termini assoluti, che in relazione alle condizioni dei pazienti trattati) e ad una combinazione di più basse dosi di entrambi i farmaci (Temsirolimus 15 mg ed interferone 6 MIU tre volte la settimana). Va segnalato che, a seguito dello scarso reclutamento inizialmente registrato, la definizione di *poor risk*, ai soli fini

dello studio, è stata modificata aggiungendo il parametro “sedi multiple di metastasi”.

Temsirolimus, quando somministrato da solo, aumenta in maniera significativa la sopravvivenza globale (10.9 mesi verso 7.3 mesi dell'Interferon alfa da solo) e la PFS (4 mesi verso 2.1 mesi dell'Interferon alfa); nessun vantaggio sembra derivare dalla combinazione dei due farmaci, mentre interessante è la recente segnalazione di attività, nei casi con istologia non a cellule chiare.

I principali effetti collaterali segnalati sono stati, oltre a quelli metabolici attesi (iperlicemia ed iperlipemia), anemia, astenia, dispnea e tossicità cutanea. A differenza degli altri farmaci antiangiogenici, non si sono riscontrati aumenti rilevanti della pressione arteriosa (vedi tabelle 1 e 2) (20).

Everolimus (RAD001). Al momento, sono disponibili solo i dati di uno studio di fase II (monocentrico, *open label*), che ha evidenziato risposte obiettive nel 32.4% dei casi (21). I risultati dello studio di fase III (randomizzato, multicentrico, doppio cieco vs placebo) effettuato in pazienti pretrattati ed in progressione dopo TKI (Sorafenib e/o Sunitinib) saranno comunicati al *Meeting ASCO 2008*.

La scelta del miglior trattamento possibile

Al momento attuale, in Italia, sono registrati per il trattamento del carcinoma renale avanzato Sunitinib (prima e seconda linea) e Sorafenib (prima linea limitatamente a casi considerati dal clinico *unsuitable*, cioè candidati non ottimali per un trattamento con citochine e seconda linea). Si attende a breve, la registrazione dell'associazione Bevacizumab + Interferon alfa (prima linea) e di Temsirolimus (pazienti *poor risk*, secondo la definizione modificata dello studio registrativo, in prima linea).

La non completa confrontabilità degli studi pubblicati, esemplificata in Tabella 1, rende al momento, problematica la scelta del miglior trattamento per ogni singolo paziente. Parametri da considerare sono da un lato, sicuramente età, condizioni generali ed eventuali comorbidità del paziente, dall'altro, profilo di attività e tollerabilità del farmaco (22), oltre alle note registrative (prima linea, prima linea *poor-risk*, seconda linea). L'esperienza del clinico nella gestione degli effetti collaterali causati da questi farmaci (anche ai fini del mantenimento di un dosaggio almeno potenzialmente efficace) ed una valutazione “realistica” del loro profilo di attività nella realtà clinica quotidiana possono costituire un valore “aggiunto”.

A questo proposito, sono sicuramente importanti i dati derivanti dai programmi di accesso allargato di Sorafenib e Sunitinib, comunicati in via preliminare ai *Meeting ASCO 2007* (23,24) ed ECCO-14 (25) e riportati, succintamente, in Tabella 3, che hanno consentito di valutare attività e tollerabilità dei due farmaci, in migliaia di pazienti non selezionati sia in prima che in seconda linea.

L'eventuale consulto presso un centro di riferimento, può infine essere dirimente nella scelta terapeutica, in casi particolarmente complessi o, al contrario, ogni qualvolta si voglia considerare questi primi risultati solo come semplici primi passi verso un miglior controllo di questa malattia, inserendo quindi, quanti più casi possibili in studi clinici aventi come obiettivo la valutazione di altri nuovi farmaci o combinazioni di farmaci già esistenti, tutto ciò anche alla luce del rilevante costo dei farmaci già oggi disponibili.

Tabella 3 Principali risultati dei programmi di accesso allargato Sunitinib EAP (n=3997)	Sorafenib ARCCS US (n=2502)		Sorafenib ARCCS EU (n=1155)
Risposta Obiettiva (CR+PR)	11.4%	4%	1.8%
Stazionarietà (SD)	44.6%	80%	71%
Controllo di malattia (CR+PR+SD)	55.9%	84%	71%
PFS mediana	8.9 mesi	8.2 mesi (NB: solo casi in 1° linea)	6.8 mesi

EAP: “A SU011248 Expanded-Access Protocol for systemic therapy of patients with metastatic renal cell carcinoma”; ARCCS US: The advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial in United States (US); ARCCS EU: The advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial in European Union (EU).

8.0 SORVEGLIANZA DOPO CHIRURGIA

Dopo la nefrectomia radicale per carcinoma renale (RCC), circa il 20-30% dei pazienti con una forma localizzata di tumore presenta ripresa di malattia. Di questi, meno del 5% ha una recidiva locale isolata, mentre la maggioranza dei casi presenta metastasi a distanza (1). Il tempo mediano alla recidiva è di 15-18 mesi e l'85% delle riprese di malattia si verifica entro i primi 3 anni. Tumori che all'esordio presentano un interessamento linfonodale tendono a recidivare molto più precocemente. Tuttavia, è esperienza comune, osservare recidive fino a 15-20 anni dalla nefrectomia, con localizzazioni tardive al polmone, ossa, pancreas, muscolo scheletrico, peritoneo e tessuto sottocutaneo e, molto sporadicamente, all'uretere omolaterale ed alla vescica (2). Il polmone è la sede più frequente di ripresa a distanza della malattia con il 50-60% dei casi. Molto frequentemente le recidive locali possono essere a partenza dai linfonodi dell'ilo renale o loco-regionali lasciati *in situ*, all'atto della nefrectomia radicale. Il tumore del rene da un punto di vista epidemiologico, ha la massima frequenza nella VI-VII decade di vita con una popolazione di pazienti portatori di importanti comorbidità, la cui conoscenza specifica è di fondamentale importanza sia nella pianificazione del trattamento primario che, successivamente, nel *follow-up*. Bisogna, quindi, prevedere un'attenzione particolare alle condizioni cardiocircolatorie, alle malattie metaboliche, ai parametri di funzione renale e, soprattutto, ai molteplici farmaci assunti. Alcuni di questi, come i diuretici e gli antipertensivi, possono impattare sfavorevolmente sulla funzione renale per la coesistente nefroangiosclerosi. E' noto, infatti, che la condizione di monorene o, in caso di nefrectomia parziale, quella di una ridotta massa nefronica comportano inevitabilmente modificazioni dell'emodinamica intrarenale secondaria alla iperfiltrazione, che può essere fortemente condizionata dai farmaci antipertensivi o diuretici (3).

Razionale per un attento follow-up

Ancora oggi, il miglior trattamento della ripresa di malattia del RCC è la chirurgia. In passato, le recidive tendevano ad essere diagnosticate tardivamente in pazienti sintomatici. In tali casi, la chirurgia diventava pericolosa ed era gravata da importante morbilità ed alta mortalità. Oggi, la sorveglianza dopo chirurgia è intensiva ed attenta a diagnosticare precocemente la ripresa di malattia per

rendere la chirurgia fattibile e meno pericolosa. Tra l'altro, anche i recenti protocolli terapeutici che impiegano i nuovi farmaci a bersaglio molecolare nella malattia "sistemica" prevedono migliori risultati nella malattia minima e suggeriscono, quando possibile, una chirurgia *debulking*.

Obiettivo della sorveglianza dopo chirurgia

Un protocollo di sorveglianza dopo chirurgia, che intenda monitorare nel tempo la malattia neoplastica sottoposta a diverse forme di trattamento, deve porsi l'obiettivo di stabilire regole applicabili nella maggior parte dei Centri. Esse, inoltre, devono essere al tempo stesso altamente affidabili e minimamente costose, nella consapevolezza che ogni paziente rappresenta un caso a sé stante e, pertanto, meritevole di un *follow-up* personalizzato.

La sorveglianza dopo trattamento delle "piccole masse renali"

La novità di questi ultimi anni è rappresentata dalla diagnosi di "piccole masse" renali, verso le quali non esiste un univoco comportamento terapeutico. Oggi, com'è noto, circa i 2/3 dei casi di RCC fa seguito ad una diagnosi "incidentale"; di questi, circa il 25% è rappresentato da piccole masse, anche < 1 centimetro. La diagnosi di tumore "incidentale" è passata dal 56 al 73%, la dimensione è scesa da 7.9 cm a 5.2 cm, il pT1 dall'8% al 43% e l'N1/M1 dal 36% all'8%. Tutto questo ha avuto inevitabilmente una ricaduta sul tipo di trattamento di queste nuove forme di RCC e, ovviamente, sta condizionando le modalità di sorveglianza di questi pazienti (4). La storia naturale delle piccole masse, che alla TAC presentano un *enhancement* positivo, è stata ricostruita in una metanalisi di Chawla (5) su 286 lesioni riportate in 10 articoli pubblicati e con un *follow-up* compreso fra 12-30 mesi. La dimensione media delle masse era 2.60 cm (*range* 1.73-4.08); il tasso di crescita medio era di 0.28 cm/anno (*range* 0.09-0.86). Delle 286 lesioni, il 46% era stato sottoposto a chirurgia nel periodo di osservazione e nel 92% la diagnosi era di RCC; solo l'1% progrediva verso una malattia metastatica (3/286).

Le dimensioni della massa sono un parametro predittivo di malignità: al di sotto di 1 cm, le lesioni sono maligne nel 54% dei casi; fra 2-3 cm, nel 78%; fra 4-5 cm, nel 90.1% (6). Per masse inferiori al centimetro, le opzioni terapeutiche possono andare dall'osservazione, all'agobiopsia diagnostica, alle terapie ablative, oltre, ovviamente, all'asportazione chirurgica.

Oggi, esistono, protocolli di semplice monitoraggio di queste masse con la moderna *imaging* e, solo quando raggiungono una massa critica > 2 cm, si procede al trattamento, a cui non necessariamente farà seguito l'asportazione chirurgica. Anzi, come più frequentemente si legge in letteratura, quando le masse sono molto piccole o in numero maggiore di uno, si esegue l'ablazione con tecniche mininvasive percutanee ECO, TAC o RMN guidate.

Il vero problema, tuttavia, del trattamento della sola lesione renale è la prevalenza di lesioni satelliti maligne sincrone a carico dello stesso rene (7) e passate inosservate sia ai mezzi di *imaging* sia nel corso del trattamento della massa visibile. Purtroppo, la prevalenza è intorno al 4-6%, ma può arrivare anche al 11% se si analizzano singolarmente i diversi istotipi di carcinoma renale (8). Il vero problema del monitoraggio, invece, è strettamente legato alle diverse modalità di trattamento delle piccole masse che rendono difficile l'applicazione di

un modello unico di “sorveglianza”. Il semplice fatto di non avere il classico campione, come sempre più di sovente sta succedendo con le nuove tecniche ablative, rende impossibile il riferimento ai fattori prognostici utilizzati per la categorizzazione del rischio di recidiva su cui, in ultima analisi, si basa ogni moderno protocollo di sorveglianza. Non solo, ma sempre per quanto riguarda le piccole masse, di fatto, a mettere in atto la maggior parte delle procedure ablative sono i radiologi interventisti che, a loro volta, seguono protocolli di *follow-up* basati più sull'*imaging* che sulle caratteristiche anatomiche, istologiche, cliniche e molecolari, utilizzate nelle linee guida delle comunità scientifiche “urologiche”.

Sorveglianza dopo chirurgia di piccole masse

Oggi, è opinione condivisa (Linee guida EAU, 2007) che non si debba eseguire in tutti i casi un *follow-up* intensivo radiologico o di *imaging*. Infatti, nel caso della forma più comune di piccola massa di carcinoma a cellule chiare, scoperta incidentalmente e con margini di resezione negativi dopo chirurgia, la possibilità che possa recidivare *in loco* è dell'1-2% (6) e la ripresa di malattia a carico del rene controlaterale è appena dell'1.2% ad un *follow-up* mediano di 5.2 anni (9). Per quanto riguarda, invece, la possibilità di metastasi a distanza, ad un *follow-up* mediano di 35 mesi (*range* 0-221,4 mesi), è uguale a 0 per masse < 2 cm; all'1.2%, per quelle fra 2-3 cm; al 3.9%, per quelle fra 3-4 cm; infine, all'11.7%, fra 4-7 cm (10). Di conseguenza, pur non essendoci, ad oggi, in letteratura risultati a lungo termine di grandi studi randomizzati, si ritiene di poter condividere l'orientamento delle Linee Guida Europee sulla possibilità di effettuare una sorveglianza meno intensiva.

Quindi, un protocollo di monitoraggio dopo sola chirurgia di piccole masse renali potrebbe prevedere:

Protocollo di sorveglianza per piccole masse renali (basso rischio di recidiva):

- visita clinica ogni 6 mesi
- dosaggio della creatinina sierica ed altri parametri di funzionalità renale ogni 6 mesi
- Ecografia dell'addome a 3 e 6 mesi dall'intervento
- TC dell'Addome-Torace (in alternativa RX torace) annuale

Questo protocollo rende attuabile una sorveglianza post-chirurgica a lungo termine che, se eseguita con il moderno *imaging* (11), è capace di ridurre significativamente i costi dopo i primi 5 anni di *follow-up*.

Fattori di riferimento nella pianificazione di un regime di sorveglianza dopo chirurgia.

Un regime di sorveglianza dopo trattamento di un carcinoma renale si basa essenzialmente su precisi fattori prognostici (12) (vedi cap. 3). Fattori *anatomici* sono le dimensioni del tumore primitivo e la sua estensione, segnatamente all'invasione del grasso perirenale e del seno renale (13), l'invasione della ghiandola surrenalica, l'interessamento venoso, le metastasi a distanza e, soprattutto, l'interessamento linfonodale. Per quest'ultimo, tuttavia, è doveroso sottolineare che in nessuna linea guida sono specificate sia la necessità che l'estensione della linfoadenectomia. Forse, nella formulazione di protocolli di

terapia adiuvante coi nuovi costosi farmaci a bersaglio molecolare, potrebbe essere opportuno proporla quale utile fattore prognostico, da introdurre a pieno titolo nelle linee guida, specificandone l'estensione. Fra i fattori *istologici* si annoverano il grado secondo Fuhrman, il sottotipo istologico (14), la trasformazione sarcomatoide, la necrosi cellulare, l'invasione della via escrettrice. Molto importanti sono i fattori *clinici* quali il sesso, il Performance Status (PS), la sintomatologia, la cachessia, il conteggio delle piastrine. Molto lunga e sempre in espansione è la lista dei fattori *molecolari* quali gli agenti inducibili dall'ischemia e fra tutti l'anidrasi carbonica IX (CA IX) e la VEGF, il Ki-67; i regolatori del ciclo cellulare; i fattori di adesione cellulare, ed altri. I fattori molecolari, comunque, pur destinati ad avere, in un imminente futuro, un sempre crescente ruolo, attualmente, non vengono comunemente impiegati nella pratica clinica. Essi trovano spazio solo nella ricerca di base o in alcuni innovativi protocolli terapeutici.

Di recente, grande rilievo si sta attribuendo al rapporto fra la risposta sistemica infiammatoria verso la proliferazione tumorale e la mortalità cancro-specifica. Alcuni studi suggeriscono che la VES può predire la sopravvivenza di questi malati, allo stesso modo dei livelli sierici della proteina C reattiva (PCR) (15). Questi ultimi sono correlati con la produzione di citochine pro-infiammatorie, come IL-6 e possibilmente, con la progressione del tumore. Valori di PCR basali compresi fra 4.1 e 23 mg/l conferivano un aumento del rischio di morte per RCC 5.2 volte maggiore, mentre pazienti con PCR > 23 mg/l aveva un rischio aumentato di 11 volte. Ancora, aggiungendo la PCR al sistema di *staging* integrato della UCLA l'accuratezza predittiva aumentava del 3.7% ($p < 0.001$).

Il follow-up nel primo periodo post-chirurgico

E' il periodo riservato al controllo delle immediate sequele dell'intervento primario del tumore renale.

Una prima valutazione, tuttavia, deve avvenire a 4-6 settimane e deve includere:

1. attenta anamnesi ed esame fisico completo per escludere conseguenze dell'intervento chirurgico o del trattamento primario, controllo della ferita chirurgica o delle porte laparoscopiche per escludere deiscenze o raccolte ascessuali. Particolare attenzione va riservata allo stato dell'apparato gastroenterico, dopo chirurgia transaddominale;
2. dosaggio della creatinina sierica per valutare la funzione del rene residuo (16). Qualora si sia eseguita una chirurgia *nephron-sparing*, sarebbe indicato eseguire una *clearance* della creatinina. Questa sarebbe da eseguire in tutti i pazienti da sottoporre a trattamento chirurgico allo scopo di avere un *baseline*. Solo in questa maniera è possibile avere una misura precisa della quota residua di nefroni funzionanti;
3. dosaggio della emoglobina per valutare il ripristino delle perdite ematiche intra e peri-operatorie;
4. l'esame delle urine può essere necessario per la lettura del peso specifico e del sedimento, soprattutto nei soggetti con cristalluria: un'eccessiva concentrazione delle urine, in regimi dietetici non controllati e/o non finalizzati alla prevenzione della calcolosi, può innescare meccanismi di aggregazione di micro calcoli;

5. anche l'urinocoltura al primo controllo è indispensabile, soprattutto in una popolazione di pazienti prevalentemente anziana, in cui già esistono le condizioni anatomiche per favorire un'infezione delle vie urinarie: nella donna, la brevità dell'uretra e nell'uomo, l'ipertrofia prostatica. Non si deve, inoltre, trascurare il dato che in ogni paziente sottoposto a chirurgia radicale o parziale del rene è stato posizionato un catetere vescicale durante l'intervento. Il tempo della sua permanenza è strettamente correlato all'insorgenza di infezioni e, a distanza, sequele organiche come le stenosi uretrali nell'uomo;
6. ripetere la fosfatasi alcalina, se elevata prima dell'intervento. L'aumento o la persistenza di valori aumentati dopo la chirurgia deve far pensare alla presenza di metastasi o alla persistenza di malattia, localmente, ma anche a metastasi epatica o a sindrome paraneoplastica. Una sua associazione, invece, con dolori ossei è fortemente sospetta per una localizzazione ossea della malattia;
7. nei soggetti anziani, sottoposti a nefrectomia radicale secondo Robson (17), con asportazione del surrene, per una contestuale e misconosciuta patologia a carico del surrene controlaterale è possibile che si realizzi una condizione di insufficienza cortico-surrenalica. Questa può manifestarsi, in maniera subdola, solo con un non giustificabile persistente stato febbrile. La somministrazione di basse dosi di cortisone, anche solo nel primo periodo peri-operatorio, può essere risolutiva.

Determinazione delle classi di rischio

Com'è noto, la prognosi dei pazienti affetti da carcinoma renale si basa tradizionalmente sullo stadio patologico e sul grado istologico della neoplasia. Tuttavia, altri fattori prognostici sono stati introdotti per meglio definire le classi di rischio di recidiva di malattia, allo scopo di ritagliare un tipo di *follow-up* più o meno intensivo e che, soprattutto, meglio rispetti il rapporto costo/beneficio nel lungo tempo. Come negli altri tumori, utilizzando molte di queste variabili, sono stati disegnati sistemi di punteggio ed algoritmi per stratificare i pazienti in 3 classi di rischio: basso, intermedio ed alto rischio. Le indagini e, soprattutto, il *timing* della loro esecuzione sono differenti per ciascun gruppo. Un esempio di questo *scoring system* è quello proposto dalla Mayo Clinic nel 2002 (18,19), validato sia su una serie di pazienti europei (20) che ad un'ulteriore verifica da parte dello stesso gruppo della Mayo Clinic (21). Nel modello prognostico della Mayo si prendono in considerazione alcune caratteristiche anatomo-cliniche della neoplasia renale quali lo stadio tumorale, il grado istologico, le dimensioni e la presenza di necrosi che concorrono alla determinazione dello *Scoring System: SSIGN score (Stage, Size, Grading, Necrosis)*. Detto *score* si riferisce esclusivamente a pazienti affetti da carcinoma renale a cellule chiare e sottoposti a nefrectomia radicale (Tabella 1).

Tale *SSIGN score* si è rivelato il più attendibile nella previsione della sopravvivenza cancro-specifica ed è quello adottato nelle Linee Guida della Società Europea di Urologia (22), attualmente, da ritenere il migliore strumento di previsione della sopravvivenza cancro-specifica nel carcinoma renale a cellule chiare.

Tabella 1 Punteggio per predire metastasi dopo nefrectomia radicale in pazienti con RCC secondo il Mayo Clinic System (19)

Caratteristiche Punteggio

Tumore primitivo: pT1a 0

pT1b 2

pT2 3

pT3-pT4 4

Dimensioni: < 10 cm 0

> 10 cm 1

Localizzazione linfonodale: pNx/pN0 0

pN1-pN2 2

Grado nucleare: 1-2 0

3 1

4 3

Necrosi tumorale: assenza 0

presenza 1

In accordo con il *Mayo Clinic Scoring System*, si possono stratificare, quindi, i pazienti sottoposti a nefrectomia radicale secondo Robson in 3 gruppi di rischio:

Gruppo 1 (basso rischio/ buona prognosi) Punteggio 0-2

Gruppo 2 (rischio intermedio/ prognosi intermedia) Punteggio 3-5

Gruppo 3 (alto rischio – cattiva prognosi) Punteggio > 6

E' stata valutata la percentuale di rischio di metastasi stratificata per classe di rischio secondo il *Mayo Clinic Scoring System* ad 1-3-5-10 anni (19). Per il gruppo a basso rischio è, rispettivamente, di 0.5, 2.1, 2.9, 7.5%; per il rischio intermedio 9.6, 20.2, 26.2, 35.7%; e per l'alto rischio, infine, 42.3, 62.9, 68.8, 76.4%.

Le probabilità di sopravvivenza cancro-specifica stratificata per le suddette classi di rischio sono indicate nella Tabella 2.

Tabella 2 Sopravvivenza per gruppo di rischio	<i>Sopravvivenza a</i>	<i>OR</i>
<i>Gruppo</i>	<i>48mesi (%)</i>	
1	90.4	0.11
2	72.2	0.32
3	39.1	1.00

p = 0.001

La sorveglianza e gli esami per ciascun gruppo di rischio sono:

Gruppo 1 - pazienti a basso rischio di recidiva:

1. anamnesi, esame clinico completo ed esami di laboratorio annualmente;
2. TAC torace per 5 anni;
3. TAC addomino-pelvica al secondo ed al quarto anno.

Gruppo 2 - pazienti a rischio intermedio di recidiva:

1. anamnesi, esame fisico e di laboratorio ogni 6 mesi per i primi 3 anni, quindi annualmente fino a 10 anni;
2. TAC torace ogni 6 mesi per i primi 3 anni, quindi annualmente fino ai 10 anni;
3. TAC addomino-pelvica annualmente per i primi 2 anni, quindi ogni 2 anni fino a 10 anni.

Gruppo 3 - pazienti ad alto rischio di recidiva:

1. anamnesi, esame fisico ed esami di laboratorio ogni 6 mesi per 3 anni, quindi annualmente fino a 10 anni;
2. TAC torace ogni 6 mesi per 3 anni, quindi annualmente fino a 10 anni;
3. TAC addomino-pelvica ogni 6 mesi per 2 anni, quindi annualmente fino a 5 anni, quindi ogni 2 anni fino a 10 anni.

Altre indagini strumentali

In caso di comparsa di sintomatologia dolorosa ossea o in caso di persistenza di livelli sierici elevati della fosfatasi alcalina dopo nefrectomia è opportuno eseguire una scintigrafia ossea *total body* ed, in caso di positività, completare con indagini morfologiche quali la Risonanza Magnetica Nucleare del segmento osseo interessato. E' buona norma accertare istologicamente con biopsia la natura della lesione e trattarla nel modo più aggressivo possibile, soprattutto quando è di piccole dimensioni e singola.

Problemi aperti

La scelta di un eventuale trattamento per il carcinoma renale metastatico non può prescindere dalla

- valutazione dell'aggressività biologica e temporale della malattia (metastasi sincrone o metacrone);
- accurata stadiazione delle sedi coinvolte (metastasi singole o multiple e loro potenziale reseccabilità);
- speranza di vita del paziente;

- presenza di situazioni di comorbidità che potrebbero predisporre il paziente a tossicità di grado elevato o persino letale nei diversi trattamenti.

In tutti i casi, è opportuno che la scelta terapeutica divenga sempre più il frutto della collaborazione e del confronto tra i diversi specialisti chiamati ad occuparsi di questi pazienti, indipendentemente dalla potenzialità delle singole misure terapeutiche.

Terapie di supporto

Nei pazienti con malattia avanzata, già metastatica in sedi multiple, la palliazione talvolta diventa l'obiettivo più concretamente perseguibile, soprattutto nei pazienti in età avanzata, sintomatici o affetti da comorbidità importanti.

Infatti, non bisogna dimenticare che una porzione non trascurabile dei pazienti, cui viene diagnosticata una neoplasia renale metastatica, può presentare uno stato di salute già così compromesso e un *Performance Status* (PS) così scadente, che la migliore opzione terapeutica rimane un'adeguata terapia palliativa, analgica e di supporto, senza velleità di trattamenti chirurgici, biologici o citotossici.

Farmaci che possono risultare appropriati per controllare i sintomi della malattia avanzata possono essere i corticosteroidi, il medrossiprogesterone acetato o i difosfonati, a seconda delle diverse situazioni cliniche del paziente (28,29).

Rimane da considerare nel singolo caso, l'appropriatezza di un'eventuale radioterapia a scopo analgico in pazienti fortemente sintomatici (ad esempio, a livello di metastasi ossee), dove l'approccio farmacologico può non risultare sufficiente (30).

Attenta sorveglianza

Una situazione diversa, in cui conviene comunque soprassedere e non instaurare provvedimenti terapeutici aggressivi, si propone in taluni pazienti classificati a basso rischio secondo Motzer, quando per meccanismi in gran parte sconosciuti, la malattia ha instaurato una sorta di equilibrio di forze e tolleranza nell'organismo-ospite ed è spesso confinata a poche lesioni polmonari.

Una gran mole di evidenze, difatti, suggerisce che il sistema immunitario può portare a questa sorta di equilibrio, talvolta con documentate regressioni di malattia (31). In questi pazienti, in cui di solito si verifica, nel lungo periodo, una documentata stabilità delle metastasi ed una pressoché completa assenza di sintomi, può essere appropriato considerare una condotta attendistica, dilazionando l'eventuale trattamento alla progressione strumentale o alla comparsa di sintomi disturbanti. Per questi selezionati pazienti è consigliabile, a tutt'oggi, la scelta di una politica di attenta sorveglianza (*watchful waiting*), senza ulteriori provvedimenti.

Nefrectomia nella Malattia Metastatica.

Circa il 25-30% dei pazienti affetti da carcinoma renale presenta metastasi sincrone alla diagnosi.

La nefrectomia rientra, di fatto, nelle terapie palliative da proporre al paziente nel caso di ematuria persistente, dolori non controllati, sindromi paraneoplastiche, non altrimenti emendabili come eritrocitosi, ipertensione severa, ipercalcemia.

Inoltre, la nefrectomia è una scelta ragionevole, anche al di fuori delle precedenti indicazioni, nei pazienti candidati al trattamento con citochine. Due studi,

prospettici e randomizzati (SWOG 8949 e EORTC 30947) hanno dimostrato un modesto, ma statisticamente significativo, incremento in termini di sopravvivenza globale e tempo alla progressione di malattia, nel gruppo di pazienti avviati a nefrectomia, prima di una terapia con citochine (32-34). Le critiche mosse ai fautori di quest'approccio vertono per lo più sulla morbilità e le possibili complicanze post-chirurgiche.

A tutt'oggi, non esistono invece dati a supporto dell'utilità della nefrectomia nei pazienti candidati al trattamento di prima linea con inibitori delle tirosin-chinasi o con il Bevacizumab.

Anche in questo caso, tuttavia, l'approccio chirurgico citoreduttivo sul tumore primitivo potrebbe essere d'aiuto, consentendo la corretta identificazione dell'istologia tumorale.

Infine, non bisogna dimenticare che esistono segnalazioni in letteratura di regressione spontanea delle metastasi (a livello polmonare) dopo nefrectomia a scopo citoreduttivo (35).

La nefrectomia sembrerebbe pertanto consigliabile in tutti i pazienti con buon *Performance Status*, assenza di comorbidità e controindicazioni al trattamento chirurgico (e, magari, candidabili a resezione sincrona o successiva delle metastasi), seguita da un adeguato periodo di osservazione (due mesi), indipendentemente dalla scelta del successivo approccio terapeutico, sia esso basato sull'impiego di citochine oppure sull'utilizzo di inibitori di tirosin-chinasi.

Infine, si attendono ulteriori conferme dall'impiego di una terapia a scopo neoadiuvante, che preveda l'utilizzo dei nuovi farmaci biologici.

Metastasi Metacrone Resecabili

Diversi studi sulla chirurgia delle metastasi metacrone dimostrano le potenzialità curative di questa metodica.

Fattori prognostici favorevoli sono: un lungo intervallo di tempo intercorso dalla nefrectomia (> 24 mesi); l'istologia a cellule chiare; sede esclusivamente polmonare; la metastasi unica (oppure in numero limitato e completamente resecabili, in assenza di linfonodi mediastinici coinvolti) (35,36). In questo sottogruppo di pazienti, sono state, infatti, riportate sopravvivenze a 5 anni superiori al 50%. Come già verificato dopo nefrectomia, allo stesso modo, dopo metastasectomia, ad oggi non esiste alcuna dimostrazione certa di beneficio della terapia adiuvante post-chirurgica.

Neanche l'IL-2 ad alte dosi bolo, nonostante la comprovata attività terapeutica nella malattia metastatica, se pure in un piccolo studio randomizzato chiuso prematuramente, è riuscita a dimostrare dopo metastasectomia polmonare alcun impatto significativo sulla speranza di vita rispetto al braccio di osservazione (37).

Metastasi Cerebrali

Il primo intento è naturalmente la palliazione dei sintomi: cefalea, nausea, vomito (sintomi da ipertensione endocranica); deficit neurologici focali; epilessia; alterazioni dello stato mentale quali depressione e letargia; sintomi da compromissione vascolare (attacco ischemico transitorio, ictus, infarcimento emorragico). Dopo aver avviato una terapia antiedemigena ed antiepilettica, bisogna riunire collegialmente Neurologo, Radiologo, Neurochirurgo,

Radioterapista ed Oncologo per valutare se sussista la possibilità di un trattamento oncologico, alla luce anche delle possibili alternative terapeutiche. Il trattamento locale, attualmente, può essere neurochirurgico, radioterapico o radiochirurgico, eventualmente integrato a livello sistemico dai nuovi agenti biologici.

Il trattamento radiochirurgico con Gamma Knife, che consente di somministrare su una lesione, purché molto piccola, alte dosi di raggi gamma in modo estremamente preciso, preservando le strutture cerebrali circostanti, viene proposto solo in pazienti selezionati, dopo aver valutato la coesistenza di malattia sistemica, sia ai pazienti con lesione singola, in alternativa all'intervento chirurgico, che ai pazienti con più lesioni, in alternativa o insieme alla radioterapia frazionata panencefalica (38). È bene specificare che il trattamento delle metastasi cerebrali è solo una fase del piano terapeutico di un paziente oncologico.

Tuttavia, bisogna considerare i possibili rischi legati all'impiego dei nuovi farmaci TKI nei pazienti con metastasi cerebrali. Un'esperienza riportata in letteratura su dati retrospettivi riporta, infatti, un'alta incidenza di emorragia cerebrale fatale (7%). Questi risultati, chiaramente, non sono confrontabili con quelli ricavati dai maggiori studi registrativi, dove la presenza di metastasi a livello cerebrale era considerata un criterio di esclusione (39).

Lo studio in questione merita sicuramente ulteriori conferme, trattandosi di una casistica limitata a soli 67 pazienti trattati a scopo compassionevole, dove i risultati sono in parte chiaramente disomogenei per eventuali terapie concomitanti o precedenti (ad esempio, chemioterapia, immunoterapia, radioterapia panencefalica) ed in parte, sono compromessi da un non adeguato controllo con farmaci antiipertensivi della pressione sisto-diastolica.

Valutazione della Risposta Terapeutica ai Trattamenti Biologici e Nuove Tossicità
Con il crescente utilizzo dei nuovi farmaci biologici, è emersa l'inadeguatezza dei consueti criteri di valutazione della risposta (criteri RECIST), che si basa su parametri dimensionali, riduzione od aumento, delle masse tumorali misurabili.

In molti pazienti, infatti, si dimostra una stabilizzazione dimensionale della malattia e, non raramente, addirittura un lieve aumento dei diametri, che si accompagna tuttavia a cavitazione delle lesioni, con evidenti aree di necrosi od emorragia al proprio interno. Questa evenienza deve essere correttamente interpretata piuttosto come risposta ai trattamenti, pur sfuggendo ai criteri RECIST, e deve essere segnalata nei referti radiologici per consentire che, più appropriatamente, la terapia sia proseguita piuttosto che interrotta.

I trattamenti biologici non sono immuni da effetti collaterali.

In particolare, gli inibitori *multitarget* dei recettori ad attività tirosin-chinasica possono interagire con i recettori per il fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGFR α e PDGFR β), per il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), per il fattore della cellula staminale (KIT), quello tirosin-chinasico FLT3 (*Fms-like tyrosine kinase 3*), quello CSF-1R (*colony stimulating factor receptor*) ed infine con il recettore per il fattore neurotrofico di derivazione gliale (RET) (40,41).

Gli effetti collaterali più frequentemente osservati sono vari: ipertensione arteriosa (25%), alterazioni della funzione tiroidea (anormalità degli esami di laboratorio fino all'85% dei pazienti: solitamente ipotiroidismo, di cui circa un 20% con sintomi manifesti e necessità di terapia sostitutiva), diarrea (38%), nausea (16%), vomito (10%), perdita di appetito (20%), alterazioni a carico della cute con la comparsa di *rash*, *hand-foot syndrome*, eritema acrale (20-30%) ed infine, alterazioni subungueali (10%) (40-43). Quasi tutti i disturbi sono reversibili con la sospensione della terapia.

Peraltro, come già segnalato per altri farmaci della stessa famiglia, compreso lapatinib e imatinib, gli inibitori di tirosin-chinasi Sunitinib e Sorafenib possono comportare anche disfunzioni cardiache importanti con una riduzione della frazione di eiezione cardiaca nel 10-15% dei pazienti, compromettendo a livello della cellula miocardica meccanismi complessi, inducendo sia apoptosi che deplezione delle scorte di ATP (44). Questo riscontro consiglia pertanto un adeguato monitoraggio clinico-strumentale della funzionalità cardiaca, specie nei pazienti più a rischio.

Rimangono aperti importanti interrogativi per il migliore utilizzo di tali farmaci, stante il diverso meccanismo d'azione rispetto ai farmaci tradizionali, in termini di sorveglianza e *management* della tossicità.

Altri Approcci Terapeutici: Trapianto Allogeneico

Nel tentativo di creare una risposta immunitaria contro le cellule tumorali, sono stati utilizzati diversi approcci sperimentali; tra questi il trapianto allogeneico non mieloablativo di cellule emopoietiche da donatore HLA-identico (trapianto di midollo) si è dimostrato essere discretamente promettente. Esso permette, infatti, di trasferire nel paziente il sistema immunitario del donatore.

Nel 2000, Childs et al. hanno utilizzato questo nuovo tipo di allotrapianto non mieloablativo, in 19 pazienti affetti da metastasi da carcinoma renale, refrattari a precedenti trattamenti (citochine) (45).

Nelle malattie ematologiche, questa procedura è conosciuta ed è stata sempre più utilizzata perché, per i minor effetti collaterali rispetto al trapianto allogeneico convenzionale, offre la possibilità di curare anche i pazienti più anziani e con comorbidità. Nel campo delle neoplasie solide, solo alcuni centri selezionati di comprovata esperienza hanno cominciato ad utilizzare questo approccio.

Il meccanismo è mediato dai linfociti T che sono alla base delle reazioni *host vs graft*, *graft vs host* e *graft vs malignancy*. Il principio basilare è una riduzione dell'intensità dei protocolli di condizionamento, poiché deve essere conservata una certa attività delle cellule immunocompetenti del donatore per il controllo o l'eradicazione delle cellule tumorali dell'ospite. A tale scopo, si usano condizionamenti non mieloablativi, che sono prevalentemente immunosoppressivi e tali da permettere l'attecchimento delle cellule del donatore con ridotta morbilità e mortalità.

Dopo il raggiungimento del chimerismo completo, la reazione *graft vs malignancy* potrebbe controllare e/o eradicare il tessuto neoplastico residuo all'autotrapianto. La casistica di Childs è stata naturalmente selezionata in base al PS, alla possibilità di avere un familiare donatore HLA compatibile ed alle localizzazioni di malattia (esclusione dei pazienti affetti da metastasi cerebrali ed ossee).

In una serie di 19 pazienti è stata osservata in 10 casi (53%) una risposta obiettiva ottenuta tipicamente dopo un tempo medio di 4 mesi dal trapianto, indipendentemente dalle sedi coinvolte (polmoni, linfonodi, fegato, tessuti molli). Una reazione *graft vs host* di grado II-III o IV, è direttamente correlata con la risposta al trattamento. Due pazienti (11%) sono deceduti a seguito di complicanze, dato paragonabile a quello riscontrato nei trapianti per malattie ematologiche. Le tossicità principali sono state neutropenia febbrile (100%), versamento pleurico (16%), bradicardia (5%), innalzamento dei valori della creatinina (21%) e riattivazione dell'infezione da Citomegalovirus (42%).

In 3 pazienti, la risposta si è dimostrata completa e si è mantenuta rispettivamente per 27, 25 e 16 mesi. Nei 7 pazienti in risposta parziale, solo 2 sono andati incontro a ricaduta, dopo un *follow-up* mediano di 402 giorni.

Attualmente, con la disponibilità delle nuove terapie biologiche, questa opzione terapeutica, tuttora da considerarsi sempre sperimentale ed effettuabile solo in Centri selezionati, è di ancor più incerta collocazione strategica. Naturalmente, deve essere presa in considerazione solo per pazienti molto selezionati, non responsivi alle terapie convenzionali, oltre le citochine oggi figurano le terapie a bersaglio mirato, e con malattia aggressiva. Fattore indispensabile, innanzi tutto, risulta la disponibilità di un familiare-donatore di midollo HLA compatibile.