



Terapia di supporto nei tumori renali

**Enrico Cortesi, Denise Pellegrino,
Valentina Magri, Claudia Mosillo,
Alessandra Anna Prete, Roberto Iacovelli**

Università Sapienza di Roma
Dipartimento di Scienze Radiologiche,
Oncologiche ed Anatomico-Pathologiche
Unità di Oncologia Medica B

Trattamento medico del carcinoma renale metastatico

Il carcinoma renale rappresenta il 2-3% delle neoplasie solide dell'adulto posizionandosi al sesto posto tra le neoplasie del sesso maschile e all'ottavo posto tra quelle del sesso femminile, in particolare i casi attesi negli USA nel sesso maschile sarebbero passati a 35.370 nel 2010 a 37.120 nel 2011 facendo balzare questa neoplasia dal settimo al sesto posto davanti i linfomi non-Hodgkin^{1,2}.

Nonostante la bassa incidenza, questa neoplasia ha assunto un ruolo importante negli ultimi anni in quanto numerosi trial clinici hanno portato all'approvazione di una moltitudine di farmaci a bersaglio molecolare con effetti positivi sull'aumento della sopravvivenza e sulle possibilità di controllo della malattia. I trattamenti ad oggi disponibili possono essere divisi in base al meccanismo d'azione in inibitori dell'angiogenesi ed in inibitori del complesso mTOR. Del primo gruppo fanno parte sunitinib, sorafenib, bevacizumab, pazopanib, axitinib e tivozanib; il secondo gruppo è invece formato da temsirolimus ed everolimus.

La scelta del trattamento di prima linea nel carcinoma renale metastatico (mRCC) non può prescindere dalla definizione della categoria prognostica del paziente. Negli ultimi anni diverse scale sono state proposte ma quelle più utilizzate sono quella del Memorial Sloan Kettering Cancer Centre (MSKCC) proposta nel 1999 e più volte modificata e quella recentemente proposta da Heng nel 2009^{3,4}. Tutte queste prendono in considerazione diversi fattori tra cui: la presenza di metastasi alla diagnosi ed il numero di organi coinvolti, le alterazioni bioumorali come emocromo, LDH, calcemia e l'eventuale trattamento della malattia primaria. La definizione del numero di fattori presenti permette la classificazione dei pazienti in tre gruppi: buona, intermedia o cattiva prognosi.

Nei pazienti a prognosi buona o intermedia le maggiori linee guida internazionali suggeriscono l'inizio della terapia con un inibitore dell'angiogenesi e tra questi il sunitinib e largamente considerato lo "standard of care". Nei pazienti a prognosi cattiva uno studio clinico randomizzato di fase III ha dimostrato il vantaggio del temsirolimus rispetto all'in-

terferon (IFN) divenendo, di fatto, lo standard per questo tipo di pazienti (tabella 1)⁵⁻⁷.

Diversa è la scelta del trattamento di seconda linea per la quale esistono evidenze che orientano sia verso la scelta di un inibitore di mTOR come l'everolimus sia verso la scelta di un secondo inibitore dell'angiogenesi⁸. Di fatto in questo caso la scelta è lasciata al clinico che deve tenere conto delle condizioni generali del paziente, della risposta e delle tossicità riportate nella precedente linea. In considerazione di questo, il management degli effetti collaterali legati al trattamento è un fattore fondamentale nella gestione del paziente con mRCC.

In questa revisione verranno considerati gli effetti collaterali di classe legati ai trattamenti per il mRCC tralasciando quelle tossicità riscontrabili anche in altre forme di trattamento come l'astenia, la fatigue, l'anoressia, la nausea, il vomito, ecc.

Effetti collaterali legati al trattamento

Sindrome mano-piede (Hand-Foot Syndrome, HFS)

La sindrome mano-piede è un disturbo caratterizzato da eritema, edema, arrossamento e desquamazione delle mani e dei piedi che può essere accompagnato dalla presenza di flitteni ed ipercheratosi. Gli studi registrativi sugli inibitori dell'angiogenesi nel mRCC hanno riportato come l'insorgenza di tale disturbo sia dipendente dal meccanismo d'azione del farmaco: nei pazienti trattati con inibitori delle tirosino kinasi l'incidenza è maggiore del 40% con una probabilità di

Tabella 1. Livelli di evidenza ed indicazioni delle maggiori società scientifiche internazionali per il trattamento di prima linea del mRCC.

Prognosi secondo MSKCC	Farmaco	EAU (LE)	NCCN (LE)	ESMO (LE)
Buona o intermedia	Sunitinib	1a	1	1a
	Bevacizumab + IFN α	1b	1	1a
	Pazopanib	1a	1	(1)
	Sorafenib		2*	
	Citokine	1a*	1*	1*
Cattiva	Temsirolimus	1	1	1

LE = livello di evidenza; * = solo per pazienti selezionati.

eventi di grado 3-4 del 10%⁹⁻¹¹. Al contrario, tale tossicità non è riportata né per il bevacizumab, un anticorpo monoclonale contro il fattore di crescita vascolare (VEGF)¹², né per gli inibitori di mTOR^{13,14}. Uno studio osservazionale ha prospettivamente valutato l'insorgenza di HFS in 85 pazienti con mRCC trattati con sorafenib o placebo. Il 60% dei pazienti trattati con sorafenib riportava HFS e nel 63% vi era anche un'eruzione a livello del viso e dello cuoio capelluto¹⁵.

Il tipo di alterazioni cutanee può essere di diversa natura a seconda del farmaco utilizzato: il sorafenib è caratterizzato da placche ipercheratosiche simili a calli localizzate nei punti di pressione che possono essere trattate con creme a base di urea, diversamente il sunitinib è caratterizzato da desquamazione cutanea¹⁶.

È ormai considerata buona norma suggerire ai pazienti di rimuovere eventuali aree ipercheratosiche o calli prima dell'inizio della terapia. Alcuni autori suggeriscono l'utilizzo di creme idrocortisoniche per i gradi G1-G2 mentre l'insorgenza di tossicità severa può richiedere anche l'utilizzo di prednisone per via orale¹⁶. Naturalmente in caso di tossicità G3 il trattamento deve essere sospeso e può essere ripreso allo stesso dosaggio dopo il primo evento, mentre deve essere ridotto come indicato dalla scheda tecnica del farmaco alla comparsa della successiva tossicità cutanea di grado 3. Nei gradi 1-2 il trattamento deve essere proseguito per quanto possibile mantenendo il dosaggio iniziale¹⁶.

Diarrea

La tossicità gastrointestinale ed in particolare la diarrea è tipica degli inibitori delle tirosino chinasi. Questa è stata riportata nel 40-60% dei pazienti trattati con sunitinib sorafenib e pazopanib mentre è nettamente inferiore nei pazienti trattati con bevacizumab ed everolimus: circa 20% dei casi⁹⁻¹⁴. L'importanza di questa tossicità è legata all'impatto che può avere sulla vita quotidiana dei pazienti oltre al fatto che la sua gestione può necessitare dell'interruzione stessa del trattamento. Il trattamento della diarrea è puramente sintomatico e richiede l'utilizzo di loperamide a dosi che vanno dai 2 ai 16 mg al giorno. Il corretto apporto idro-salino deve essere comunque salvaguardato in caso di diarrea in questi pazienti.

Tossicità cardiovascolare

L'effetto cardiovascolare più rappresentativo dei farmaci antiangiogenici è l'ipertensione. Questa è stata riportata sia con l'utilizzo del bevacizumab (26%) che con l'utilizzo d'inibitori delle tirosino chinasi (30-40%)⁹⁻¹². Una serie di metanalisi che hanno raccolto i dati degli studi di fase 2, 3 e 4 riportano un'incidenza di tossicità di grado elevato nel 10% dei casi¹⁷⁻¹⁹.

Il management dell'ipertensione è quindi determinante per la corretta prosecuzione della terapia e, seppure siano state create delle linee guida specifiche²⁰, il trattamento di questi pazienti ricalca quello della popolazione generale. Tuttavia, considerando il tipo di pazienti, l'obiettivo di evitare danni a lungo termine legato ad uno scarso controllo pressorio risulta meno stringente rispetto alla necessità di evitare eventi acuti e potenzialmente pericolosi per la vita del paziente. Il valore

target di pressione arteriosa dovrebbe essere al di sotto di 140/90 mmHg e pazienti con fattori di rischio come pressione sistolica > 180 mmHg, diastolica > 160 mmHg, diabete mellito, sindrome metabolica o pregresse patologie cardiache o renali dovrebbero essere riferiti allo specialista. In questi pazienti il trattamento iniziale dovrebbe prevedere l'utilizzo di diuretici tiazidici o beta bloccanti se il paziente ha meno di 60 anni d'età. In alternativa possono essere considerati anche gli ace inibitori (ad esclusione dei soggetti di razza nera) e i calcio-antagonisti²⁰. Quando il controllo con la monoterapia non è ottimale può essere presa in considerazione la terapia d'associazione, e il paziente andrebbe indirizzato allo specialista. In caso di evento avverso serio legato all'ipertensione, si dovrebbe prendere in considerazione la possibilità di sospendere la terapia e di scegliere un trattamento alternativo.

La riduzione della frazione d'eiezione cardiaca (FEV) è un'altra tossicità associata agli inibitori delle tirosino chinasi. Una recente metanalisi ha evidenziato come l'incidenza sia del 15% per una riduzione della FEV di ogni grado e del 2,6% per i gradi 3 e 4 con un rischio relativo di 1,8 e 3,3 rispettivamente²¹. Sebbene non vi sia un generale consenso su cosa fare per diagnosticare precocemente questa alterazione, alcuni propongono l'esecuzione di un ecocardiogramma al basale e dopo ogni ciclo per i primi quattro cicli di terapia¹⁶. Ovviamente la necessità di un follow-up così stringente deve essere valutata anche in base alla storia clinica del paziente e tenendo in considerazione la reversibilità di tale tossicità dopo la sospensione del farmaco.

Tossicità polmonare

Per tossicità polmonare s'intende l'insorgenza di polmoniti non infettive (NIP) correlate con la somministrazione di inibitori di mTOR. Una recente metanalisi pubblicata dal nostro gruppo ha evidenziato come l'incidenza di NIP di tutti i gradi sia del 10,4% e quella di grado 3-4 del 2,4% con un rischio relativo di 31 e 8,8 volte rispettivamente²². Il meccanismo eziopatogenetico di tale tossicità non è attualmente conosciuto anche se un meccanismo d'ipersensibilità di tipo ritardato dipendente dai linfociti T è stato chiamato in causa²³. Allo stesso modo non sono conosciuti fattori predisponenti, per cui l'unico elemento che può limitare l'insorgenza di tale tossicità è il precoce riconoscimento da parte del clinico di sintomi respiratori in un paziente che ha recentemente iniziato un trattamento con everolimus o temsirolimus.

La diagnosi differenziale tra NIP e polmonite di origine infettiva è un fattore decisivo in quanto le infezioni possono essere una causa frequente di infiltrati polmonari. Esami colturali e un lavaggio bronco alveolare (BAL) possono essere utili per escludere un processo infettivo²⁴. Attualmente non esiste un trattamento specifico, e i provvedimenti consigliati vanno dalla sospensione del farmaco, alla somministrazione di steroidi fino alla necessità di ricovero in terapia intensiva nei casi più gravi²⁵.

Tossicità endocrina e metabolica

Il trattamento del mRCC ha portato anche alla comparsa di tossicità del tutto nuove per i farmaci antitumorali come

quelle a livello endocrinologico e metabolico. Queste comprendono l'ipotiroidismo tipico degli inibitori delle tirosino kinasi e le alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico, tipiche degli inibitori di mTOR.

L'ipotiroidismo può essere distinto in "subclinico": quando un'elevazione del TSH non si accompagna ad alterazione degli ormoni tiroidei e in "clinico" quando si verifica anche una diminuzione degli ormoni tiroidei. L'ipotiroidismo è stato riportato nel 14% dei pazienti trattati con sunitinib¹⁰, in meno del 10% dei pazienti trattati con pazopanib¹², mentre non è stato riportato nello studio registrativo del sorafenib⁹. Un'analisi successiva degli studi di fase III e IV ha riportato un'incidenza d'ipotiroidismo in circa il 68% di pazienti trattati con sorafenib, di cui il 6% ha necessitato di terapia sostitutiva²⁶.

La diagnosi clinica d'ipotiroidismo non è agevole poiché il sintomo più frequente, l'astenia, non è distinguibile dall'astenia data dal trattamento. Tuttavia l'esecuzione di esami di laboratorio può facilitare la diagnosi ed orientare il trattamento che dovrebbe essere instaurato nei pazienti sintomatici e con valori di TSH > 10MLU/l e naturalmente nei pazienti con ipotiroidismo clinico¹⁶. Di estrema importanza è il corretto timing della misurazione della funzionalità tiroidea: nei pazienti trattati con sunitinib questa dovrebbe essere misurata al giorno 1 e al giorno 28 di ogni ciclo in modo da vedere l'effetto del farmaco e l'eventuale risoluzione dopo il periodo di sospensione. Negli altri trattamenti questa dovrebbe essere somministrata ogni 28 giorni¹⁶.

Le alterazioni metaboliche maggiormente osservate nei pazienti in trattamento per mRCC sono: iperglicemia, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia. Queste sono state riportate in corso di trattamento con everolimus e temsirolimus ma anche nei pazienti trattati con pazopanib. Circa il 50% dei pazienti trattati con temsirolimus e il 20% di quelli trattati con everolimus hanno avuto un aumento della glicemia con una percentuale di eventi avversi di grado 3-4 del 12%^{13,14}. L'ipercolesterolemia e l'iperlipemia sono state riportate nel 4% e 14% dei pazienti trattati con temsirolimus e nel 76% e 71% dei pazienti trattati con everolimus, mentre gli eventi avversi di grado serio sono stati in generale inferiori al 5% per entrambi i farmaci^{13,14}.

In accordo con le maggiori linee guida, il diabete dovrebbe essere gestito con la dieta e la modificazione dello stile di vita²⁷. Nei pazienti che necessitano di trattamento medico la scelta del farmaco deve essere effettuata tenendo in considerazione le controindicazioni che questi possono avere nei pazienti affetti da mRCC. Le sulfaniluree e le biguanidi sono controindicate in caso di grave compromissione epatica, mentre le biguanidi, gli inibitori delle alfa-glicosidasi nel caso di compromissione polmonare. Il trattamento dovrebbe essere iniziato con un farmaco sensibilizzante all'insulina come la metformina o un inibitore dell'alfa glicosidasi, mentre le sulfaniluree possono essere aggiunte in caso di scarso controllo glicemico. L'inizio del trattamento insulinico dovrebbe essere lasciato allo specialista. I valori target di glicemia sono di 110 mg/dl a digiuno e di 140 mg/dl dopo il pasto¹⁶.

La valutazione del profilo lipidico dovrebbe essere inclusa nella valutazione iniziale del paziente candidato a ricevere un mTOR inibitore. Pazienti con valori iniziali al di sopra della norma dovrebbero ricevere un trattamento specifico con statine in caso d'ipercolesterolemia e fibrati in caso d'ipertrigliceridemia, ed essere rivalutati ogni 6 settimane. Naturalmente la riduzione di cibi ad alto contenuto lipidico e l'incremento dell'attività fisica, in accordo alle condizioni cliniche, devono essere suggeriti. Al momento le schede tecniche non forniscono indicazioni precise circa la riduzione di dose del farmaco o la sua sospensione in caso di tossicità metabolica¹⁶.

Bibliografia

1. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2010*. Atlanta: American Cancer Society; 2010.
2. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2011*. Atlanta: American Cancer Society; 2011.
3. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. *Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma*. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530-40.
4. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. *Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study*. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5794-9.
5. European Association of Urology (EAU) Guidelines, disponibili sul sito internet: www.uroweb.org
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines, disponibili sul sito internet: www.nccn.org
7. European Society of Medical Oncology (ESMO) Guidelines, disponibili sul sito internet: www.esmo.org
8. Hutson TE, Bukowski RM, Cowey CL, et al. *Sequential use of targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma*. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 77: 48-62.
9. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. *Sorafenib in advanced clear cell renal-cell carcinoma*. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-34.
10. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. *Sunitinib versus interferon-alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-24.
11. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. *Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial*. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061-8.
12. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. *Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial*. *Lancet* 2007; 370: 2103-11.
13. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. *Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial*. *Lancet* 2008; 372: 449-56.
14. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. *Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma*. *New Engl J Med* 2007; 356: 2271-81.
15. Autier J, Escudier B, Wechsler J, et al. *Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor*. *Arch Dermatol* 2008; 144: 886-92.
16. Di Lorenzo G, Porta C, Bellmunt J, et al. *Toxicities of targeted therapy and their management in kidney cancer*. *Eur Urol* 2011; 59: 526-40.
17. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. *Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis*. *Acta Oncol* 2009; 48: 9-17.

18. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008; 9: 117-23.
19. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, et al. Increased risk of highgrade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010; 23: 460-8.
20. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 596-604.
21. Richards CJ, Je Y, Schutz FA, et al. Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and non renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3450-6.
22. Iacovelli R, Palazzo A, Mezi S, et al. Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy. A meta-analysis of published trials. *Acta Oncol* 2012; 51: 873-9.
23. Morelon E, Stern M, Israël-Biet D, et al. Characteristics of sirolimus associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* 2001; 72: 787-90.
24. Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest* 2008; 133: 528-38.
25. Porta C, Osanto S, Ravaud A, et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1287-98.
26. Miyake H, Kurahashi T, Yamanaka K, et al. Abnormalities of thyroid function in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib: a prospective evaluation. *Urol Oncol* 2010; 28: 515-9.
27. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.