

# tumori



— a Journal of Experimental and Clinical Oncology —

---

OFFICIAL JOURNAL OF  
SOCIETÀ ITALIANA DI CANCEROLOGIA  
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI ONCOLOGIA MEDICA  
SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA ONCOLOGICA AND  
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA



**TARGETED THERAPIES**  
**NEL CARCINOMA RENALE METASTATICO:**  
**STATO DELL'ARTE E AGGIORNAMENTI DALL'ASCO 2009**

Reprint from Volume 95, Number 4, July-August 2009



Il Pensiero Scientifico Editore

---

In copertina: Van Gogh, *Carovane*, 1888.

Il Pensiero Scientifico Editore



# TARGETED THERAPIES NEL CARCINOMA RENALE METASTATICO: STATO DELL'ARTE ED AGGIORNAMENTI DALL'ASCO 2009

A cura di  
**Giuseppe Procopio**

**UO Oncologia Medica 2, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano**

I farmaci biologici hanno cambiato radicalmente lo scenario del trattamento di prima linea del carcinoma renale metastatico (mRCC), rendendo l'individualizzazione della scelta terapeutica un aspetto cruciale. Il classico algoritmo decisionale, che prende in considerazione l'istologia e lo stato di rischio secondo i criteri clinici di Motzer (MSKCC), non permette ancora di assegnare uno specifico trattamento ad ogni singolo individuo. Questo traguardo potrà essere raggiunto con l'identificazione di fattori molecolari in grado di predire la risposta ad un certo trattamento e, perché no, di avere un ruolo prognostico. Col tempo sono cambiati anche gli obiettivi: con i nuovi farmaci si inizia a parlare di allungamento della sopravvivenza in una patologia dove si è sempre avuto un obiettivo palliativo. Nonostante la sopravvivenza globale (OS) sia da considerare il *gold standard* per determinare l'efficacia dei nuovi farmaci<sup>1</sup>, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) può essere considerata un obiettivo adeguato, pur non prendendo in considerazione i decessi per ogni causa, compresa la tossicità. Essa infatti ha il vantaggio di richiedere un periodo di tempo più breve per la conduzione dello studio ed un minor numero di pazienti da arruolare, ma soprattutto non subisce l'influenza del crossover e delle linee successive di terapia. Attualmente, almeno nei pa-

zienti con istologia a cellule chiare, la PFS è uno dei parametri più importanti su cui costruire la scelta decisionale. Il profilo di tossicità delle diverse opzioni terapeutiche ed i fattori legati al paziente (comorbilità, performance status, richiesta di un trattamento orale) continuano tuttavia a svolgere un ruolo determinante. Questo report fa il punto sullo stato dell'arte nel trattamento del carcinoma renale metastatico, con un focus sui principali lavori presentati all'ASCO 2009.

## **S** STATO DELL'ARTE DEL TRATTAMENTO DEL mRCC

Circa un terzo dei pazienti con mRCC sviluppa metastasi a distanza nel corso della malattia. Fino a qualche anno fa il trattamento standard era basato sulle citochine interferone-alfa (IFN-alfa) ed interleuchina 2 (IL2). La sopravvivenza mediana di questi pazienti era intorno a 10 mesi<sup>2</sup>, con una percentuale esigua (<10%) di soggetti vivi a 5 anni<sup>3</sup>. La tollerabilità di questi trattamenti, soprattutto IL-2 ad alte dosi, era spesso inaccettabile e rendeva necessaria una riduzione di dose o un'interruzione del trattamento. Questo scenario è stato rivoluzionato dalle recenti conoscenze nella biologia e nella genetica del carcinoma renale e soprattutto dalla disponibilità

di nuovi farmaci a bersaglio molecolare: sunitinib, sorafenib, bevacizumab, pazopanib, temsirolimus ed everolimus. Essi agiscono su vari *pathways* che favoriscono la crescita e la neoangiogenesi tumorale, aprendo nuove strade a strategie di combinazione tra molecole a diverso meccanismo d'azione. Le alterazioni più spesso coinvolte nella patogenesi del carcinoma renale sono le mutazioni del gene VHL, con conseguente accumulo del fattore inducente ipossia (HIF) ed attivazione della cascata neoangiogenica (Figura 1)<sup>4</sup>. I nuovi farmaci biologici possono essere divisi in tre gruppi sulla base dei loro specifici bersagli:

- inibitori multitarget dei recettori VEGF (sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib);
- anticorpi monoclonali diretti contro VEGF (bevacizumab);
- inibitori di m-TOR (temsirolimus, everolimus).

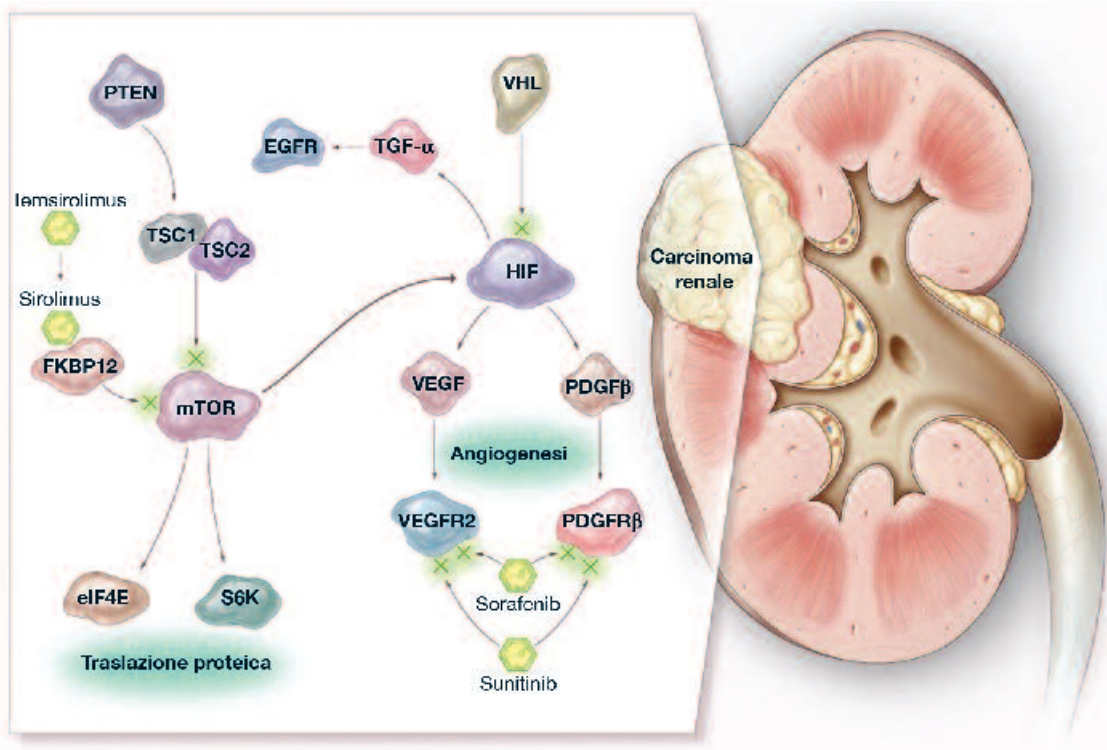
## **I** NIBITORI MULTITARGET DEI RECETTORI VEGF

### **Sunitinib**

I primi studi di fase II, condotti in pazienti pretrattati con citochine, hanno riportato un tasso di risposte obiettive (34-40%) 2-3 volte maggiore rispetto a quanto ottenuto dalle citochine in pri-

**FIGURA 1**

*Pathways coinvolti nella patogenesi del carcinoma renale e sede di azione dei nuovi farmaci biologici (Modificata da Brugarolas et al, NEJM 2007; 356: 185-187)*

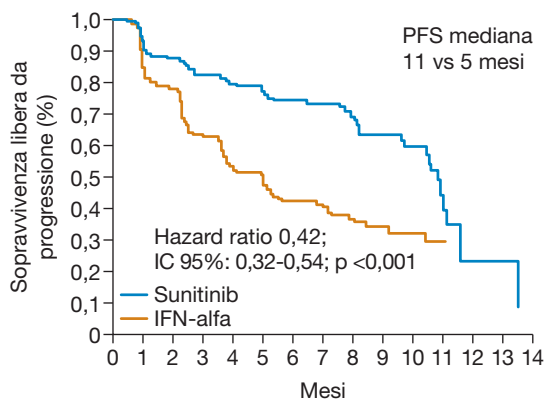


ma linea, dimostrando uno spettro antitumorale che va oltre l'attività citostatica<sup>5,6</sup>. Il successivo studio randomizzato di fase III che ha portato all'approvazione del farmaco in prima linea ha arruolato 750 pazienti, che hanno ricevuto sunitinib 50 mg/die per 4 settimane ogni 6 oppure IFN-alfa 9 MU sottocute 3 volte/settimana<sup>7</sup>. La mediana di PFS, obiettivo primario dello studio, è risultata più che raddoppiata con sunitinib rispetto ad IFN-alfa (11 vs 5 mesi), con una riduzione del 58% del rischio di progressione (hazard ratio 0,42, IC 95%: 0,32-0,54;  $p < 0,001$ ) (Figura 2).

Sunitinib ha evidenziato inoltre un netto miglioramento delle risposte obiettive (47% vs 12%, *investigator assessment*) e della qualità della vita rispetto ad IFN-alfa<sup>8</sup>. L'aggiornamento finale del dato di sopravvivenza globale è stato recentemente pubblicato: sunitinib ha raggiunto una mediana di 26,4 mesi, che è la più alta finora mai ottenuta da un farmaco in studi randomizzati nel carcinoma renale metastatico (Figura 3)<sup>9</sup>.

**FIGURA 2**

Studio di fase III randomizzato sunitinib vs IFN-alfa: curve di PFS (endpoint primario)

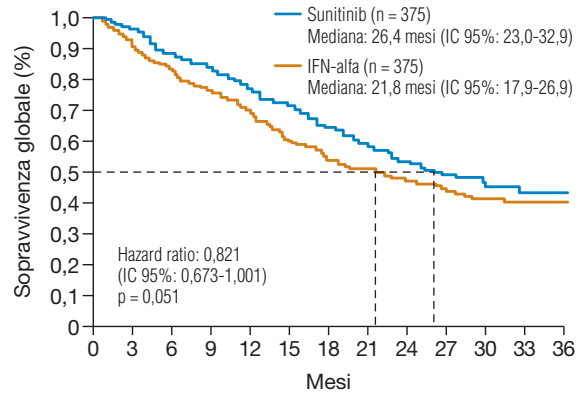


Numero pazienti a rischio

Sunitinib	375	235	90	32	2
IFN-alfa	375	152	42	18	0

**FIGURA 3**

Studio di fase III sunitinib vs IFN-alfa: curve definitive di sopravvivenza globale



In base a tali risultati sunitinib è considerato la terapia standard di riferimento per il trattamento di prima linea dei pazienti a prognosi buona o intermedia secondo i criteri MSKCC.

Il valore di  $p$  (log-rank test) è ai limiti della non significatività statistica ( $p = 0,051$ ). Tuttavia, se si escludono i 25 pazienti del braccio di controllo che hanno ricevuto sunitinib a progressione senza uscire dallo studio, la sopravvivenza globale risulta significativamente a vantaggio di sunitinib ( $p = 0,03$ ). La percentuale di pazienti vivi a 3 anni è stimata intorno al 42%. All'ASCO 2009 gli autori dello studio registrativo hanno presentato un'analisi che si proponeva di mettere in relazione i fattori prognostici MSKCC e gli endpoint di sopravvivenza<sup>10</sup>. I criteri MSKCC, recentemente modificati dal gruppo di Cleveland, sono attualmente utilizzati per orientare al meglio la scelta terapeutica di prima linea<sup>11,12</sup>. Tuttavia, la loro elaborazione fa riferimento all'era dell'immunoterapia, per cui potrebbero non essere completamente attuali. L'obiettivo dell'analisi era duplice: validare i fattori prognostici già noti e identificarne di nuovi attraverso differenze

TABELLA 1

*Studio di Motzer: analisi multivariata dei fattori predittivi di sopravvivenza globale*

	Sunitinib		Interferone-alfa	
	Hazard ratio	p	Hazard ratio	p
<b>LDH</b>	2,009	<0,0001	1,797	0,0013
<b>Calcemia corretta</b>	1,557	<0,0001	1,339	0,0161
<b>Tempo diagnosi/trattamento (≥1 anno vs &lt;1 anno)</b>	1,704	0,0008	1,632	0,0028
<b>Hgb</b>	0,135	0,0008	0,031	<0,0001
<b>ECOG performance status (0 vs 1)</b>	1,524	0,0085	-	-
Metastasi ossee (no vs sì)	1,462	0,015	1,632	0,0019
Metastasi linfonodali (no vs sì)	-	-	1,954	<0,0001
Conta dei neutrofili	-	-	1,113	0,001
Sesso (maschile vs femminile)	-	-	1,712	0,0013

NB: In verde i criteri del Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

significative tra i due bracci di trattamento. Ognuna delle variabili è stata analizzata separatamente tramite modello di regressione di Cox. Successivamente è stata condotta un'analisi multivariata che ha confermato la validità di 4 dei 5 fattori MSKCC (LDH, calcemia corretta, Hgb, tempo diagnosi/trattamento) nel predire la sopravvivenza globale. Il loro potere statistico è infatti risultato significativo in entrambi i bracci di trattamento (Tabella 1).

Un quinto fattore prognostico comune ai due regimi e che non fa parte dei criteri MSKCC è la presenza di metastasi ossee, mentre il performance status risulta significativamente correlato alla sopravvivenza soltanto nei pazienti trattati con sunitinib e non in quelli che hanno ricevuto IFN-alfa.

## ■ Sorafenib

Lo studio di fase II in pazienti pretrattati con citochine (n = 202) prevedeva una prima fase in

cui tutti i pazienti ricevevano sorafenib ed una seconda in cui continuavano la terapia solo quelli in risposta, mentre quelli con malattia stabile venivano randomizzati a proseguire il farmaco sperimentale o a ricevere placebo<sup>13</sup>. Dopo le prime 12 settimane il 36% dei pazienti aveva una riduzione tumorale pari ad almeno il 25%. Successivamente alla randomizzazione i pazienti liberi da progressione dopo 12 settimane di sorafenib erano il 50% contro il 18% di quelli trattati con placebo, con una mediana di 24 settimane per sorafenib contro 6 settimane per placebo (p = 0,0087).

Questo studio ha fornito il razionale per un ampio trial di fase III (studio TARGET) che ha confrontato sorafenib e placebo in 903 pazienti pretrattati con citochine<sup>14</sup>. Sorafenib ha dimostrato un vantaggio significativo rispetto a placebo in termini di PFS (5,5 vs 2,8 mesi, p <0,001) ed un trend favorevole in sopravvivenza globale. Quest'ultimo dato non ha raggiunto la significatività probabilmente a causa del crossover, preco-

cemente autorizzato dagli sperimentatori dopo l'analisi ad interim programmata. I principali effetti collaterali sono stati la diarrea (43%), l'ipertensione arteriosa (17%), il rash cutaneo (40%) e la sindrome mano-piede (30%).

Recentemente è stata pubblicata un'analisi sui pazienti anziani (>70 anni) arruolati in questo studio, che ha evidenziato un effetto positivo di sorafenib anche in questo sottogruppo<sup>15</sup>. Sulla scorta dei dati ottenuti in seconda linea sorafenib è stato confrontato con IFN-alfa in uno studio di fase II randomizzato in pazienti non pretrattati<sup>16</sup>. Il trattamento con sorafenib ha dimostrato una migliore tollerabilità, ma nessuna differenza in PFS rispetto ad IFN (5,7 vs 5,6 mesi). In considerazione di questi dati sorafenib costituisce il trattamento di riferimento dopo fallimento di una terapia con citochine. Alcuni studi randomizzati hanno dimostrato come le combinazioni tra sorafenib ed IFN-alfa o IL-2 siano fattibili e possano aumentare l'efficacia terapeutica della monoterapia con solo sorafenib.

Alcuni studi retrospettivi hanno rilevato l'assenza di resistenza crociata tra TKI e supportano l'attuazione di sequenze terapeutiche tra inibitori multichinasici.

### ■ Axitinib

Axitinib (AG-013736) è una piccola molecola somministrata per via orale, che inibisce tutte le isoforme di VEGFR, PDGFR-beta e c-Kit ed è caratterizzata da un profilo accettabile di tossicità costituito soprattutto da ipertensione arteriosa e stomatite. La sua attività nel mRCC è stata determinata in uno studio di fase II condotto su 52 pazienti nefrectomizzati in progressione dopo citochine, in cui il farmaco ha ottenuto un promettente 44% di risposte<sup>17</sup>. Più di recente axiti-

nib è stato testato in pazienti refrattari a sorafenib ottenendo il 15% di risposte ed un 35% di stabilità<sup>18</sup>.

### ■ Pazopanib

Pazopanib (GW786034) ha caratteristiche simili a quelle di axitinib. Uno studio di fase II randomizzato verso placebo è stato condotto in una popolazione che comprendeva sia pazienti non pretrattati che pretrattati con citochine<sup>19</sup>. In un'analisi ad interim il 40% dei 60 pazienti arruolati aveva evidenziato una risposta obiettiva, con un'ulteriore 42% in stabilità di malattia della durata di almeno 12 settimane. L'elevata percentuale di risposte ha condotto alla chiusura del braccio placebo ed alla progettazione di uno studio di fase III i cui risultati sono stati presentati all'ASCO 2009. Lo studio ha arruolato 435 pazienti con carcinoma a cellule chiare, non pretrattati o pretrattati con citochine per la malattia metastatica. Essi sono stati randomizzati (2 : 1) a ricevere pazopanib 800 mg/die vs placebo fino a progressione o tossicità<sup>20</sup>. La PFS è risultata significativamente a favore di pazopanib nell'intera popolazione (9,2 vs 4,2 mesi; HR: 0,46; p <0,0000001), nei pazienti non pretrattati (11,1 vs 2,8 mesi; HR: 0,40; p <0,0000001) ed in quelli pretrattati con citochine (7,4 vs 4,2 mesi; HR: 0,54; p <0,001). Le risposte obiettive riportate erano il 30% con pazopanib vs 3% con placebo, con una durata media di 58,7 settimane. I principali eventi avversi di grado severo sono stati la diarrea (4%), l'ipertensione (4%), le discromie dei capelli (<1%), la nausea (<1%), l'anoressia (2%) ed il vomito (2%), oltre alle alterazioni asintomatiche delle transaminasi (12%). I dati di sopravvivenza globale non sono ancora maturi e verranno presentati il prossimo anno.

## ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-VEGF

### ■ Bevacizumab

Il primo studio di fase II randomizzato, pubblicato da Yang nel 2003 sul *New England Journal of Medicine*, aveva stabilito che nel mRCC la dose di bevacizumab 10 mg/kg ogni 3 settimane allungava la PFS in pazienti pretrattati per la malattia metastatica, sia rispetto a placebo (4,8 vs 2,5 mesi) che rispetto ad una dose più bassa dello stesso bevacizumab (3 mg/kg)<sup>21</sup>.

L'attività sinergica di IFN-alfa e bevacizumab ha poi fornito il razionale perché questa doppietta costituisca il braccio sperimentale dello studio di fase III randomizzato in doppio cieco AVOREN<sup>22</sup>.

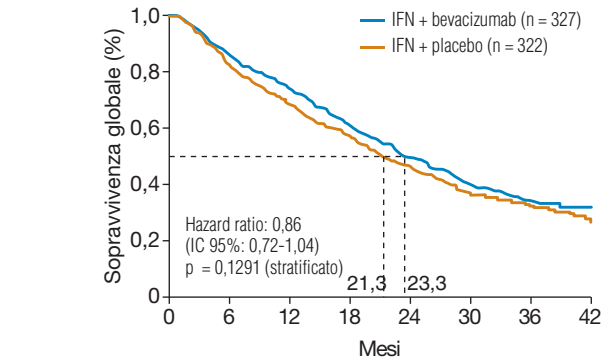
I 649 pazienti arruolati avevano un carcinoma a cellule chiare oppure una forma mista con almeno il 50% di cellule chiare e sono stati randomizzati a ricevere, fino a progressione di malattia, IFN 9 MU 3 volte a settimana (con possibile riduzione di dose a 6 o 3 MU in caso di tossicità) + bevacizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane (BEV-IFN) oppure IFN + placebo.

L'associazione di bevacizumab + interferone ha ottenuto un vantaggio statisticamente significativo in PFS (mediana: 10,2 vs 5,4 mesi, HR = 0,63; p = 0,0001) ed in termini di risposte (31% vs 13%) rispetto al braccio di controllo.

Per quanto riguarda la sopravvivenza globale, obiettivo primario dello studio, l'analisi finale è stata presentata all'ASCO 2009 ad un follow-up mediano di 22 mesi<sup>23</sup>. Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa fra i due regimi (OS mediana 23,3 vs 21,3 mesi), con una riduzione del rischio di morte a favore di bevacizumab + IFN che non va oltre, anche dopo stratificazione per classi di rischio, il 14% (p = 0,12) (Figura 4).

**FIGURA 4**

Studio AVOREN: curve definitive di sopravvivenza globale nella popolazione *intention-to-treat*



Numero pazienti  
a rischio

IFN + bevacizumab	327	278	237	194	157	124	84	27
IFN + placebo	322	262	216	177	141	113	78	22

Lo studio americano CALGB 90206 utilizzava un disegno statistico identico all'AVOREN, ma non prevedeva il placebo nel braccio di controllo<sup>24</sup>.

Per quanto riguarda la PFS rispetto all'AVOREN si confermano sia il miglioramento significativo a vantaggio del braccio sperimentale (mediana: 8,4 vs 4,9 mesi, HR = 0,71; p < 0,0001) sia le risposte obiettive, quasi il doppio rispetto a quelle dei controlli.

In termini di sopravvivenza globale la differenza tra i due regimi non raggiunge la significatività statistica nella popolazione *intention-to-treat* (18,3 vs 17,4 mesi, p = 0,069), confermando una riduzione del rischio di morte del 14% che è inferiore a quanto previsto dal disegno statistico.

La percentuale dei pazienti vivi a 3 anni è stimata intorno al 30-35% sia nello studio CALGB sia nell'AVOREN.

## **I**NIBITORI DI m-TOR

### ■ **Temsirolimus**

In fase II sono state messe a confronto tre dosi settimanali (25 mg, 75 mg e 250 mg) di temsirolimus in pazienti pretrattati, senza ottenere alcuna differenza significativa in termini di attività<sup>25</sup>. A fronte di un esiguo 5% di risposte si è ottenuta una discreta PFS (5,8 mesi) ed una sopravvivenza mediana di quasi 15 mesi. Il 40% dei pazienti in questo studio era ad alto rischio di ricaduta secondo MSKCC: la PFS mediana in questo gruppo era compresa tra 7,1 ed 8,5 mesi a seconda della dose utilizzata, contro i 4 mesi identificati dal gruppo MSKCC nella loro analisi retrospettiva. Il successivo studio randomizzato di fase III ha perciò confrontato in prima linea temsirolimus vs IFN-alfa vs i due farmaci in combinazione in pazienti a prognosi sfavorevole<sup>26</sup>. La superiorità di temsirolimus rispetto ad interferone si è manifestata sia in termini di PFS che di OS, con una sopravvivenza mediana che sfiora gli 11 mesi ed una riduzione del rischio di morte del 27% rispetto ad interferone. Il braccio di combinazione non è risultato superiore alla monoterapia. Gli eventi avversi più comuni sono risultati: anemia, astenia, dispnea, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia ed iperglicemia. Queste ultime riflettono l'inibizione del metabolismo dei lipidi e dei glucidi mediato da mTOR. Attualmente temsirolimus, alla dose di 25 mg/settimana, è l'opzione di scelta nel trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma renale metastatico a prognosi sfavorevole secondo i criteri MSKCC.

### ■ **Everolimus**

È un inibitore del *pathway* m-Tor che viene assunto per via orale. All'ASCO 2007 sono stati

presentati i risultati di uno studio di fase II che evidenziava un interessante tasso di risposte in pazienti pretrattati sia con citochine che con farmaci multitarget<sup>27</sup>. Successivamente è partito uno studio di fase III di confronto verso placebo in 410 pazienti pretrattati con sorafenib e/o sunitinib<sup>28</sup>. Everolimus ha raddoppiato la PFS rispetto a placebo (4 mesi vs 1,9 mesi), riducendo di circa il 70% il rischio di ripresa di malattia. Questo vantaggio è risultato evidente in tutti i pazienti indipendentemente dalla classe prognostica di rischio.

## **C**ONCLUSIONI

La disponibilità di molteplici opzioni terapeutiche rende necessario lo sviluppo di algoritmi che stabiliscano il miglior trattamento per ogni singolo paziente con mRCC (Figura 5 a pag. 8).

Al momento attuale, nessuno studio sul trattamento di prima linea del mRCC, compresi gli aggiornamenti dell'AVOREN e del CALGB presentati all'ASCO 2009, ha raggiunto e superato i 26,4 mesi di sopravvivenza globale ottenuti da sunitinib.

In considerazione di ciò, all'ultimo congresso ASCO è stato ribadito che, sebbene la combinazione bevacizumab + interferone-alfa rimanga un'opzione terapeutica adeguata per i pazienti a prognosi buona o intermedia, i dati di efficacia di sunitinib rimangono superiori in termini di risposte obiettive, sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione, favorendone quindi l'impiego quale terapia standard di riferimento per il trattamento di prima linea del mRCC.

È stata confermata la validità dei fattori prognostici clinici già identificati nell'era delle

**FIGURA 5**

Algoritmo di trattamento proposto nel mRCC in base alle classi di rischio MSKCC

Pazienti con istologia a cellule chiare		Terapia di prima scelta	Opzioni di seconda scelta
Non pretrattati	Rischio prognostico: favorevole o intermedio	Sunitinib o bevacizumab + IFN-alfa	IL-2 alte dosi Trial clinico
	Rischio prognostico: sfavorevole	Temsirolimus	Sunitinib Trial clinico
Pretrattati	Con citochine	Sorafenib	Sunitinib
	Con farmaci multitarget	Everolimus*	TKI Trial clinici
Pazienti con istologia non a cellule chiare		Terapia di prima scelta	Altre opzioni
		Temsirolimus	Sunitinib, sorafenib

\*Farmaco non ancora approvato in Italia.

terapie immunologiche, con qualche variazione che necessita tuttavia di conferma in studi clinici prospettici. Emerge la necessità di modificare l'approccio alla valutazione delle risposte obiettive utilizzando non solo un criterio dimensionale, ma anche morfologico. I criteri di Choi hanno infatti dimostrato un forte valore prognostico e predittivo di sopravvivenza in al-

tre patologie, ma necessitano di validazione nei pazienti con mRCC prima di un loro utilizzo su larga scala. In un prossimo futuro la personalizzazione dei trattamenti avverrà non solo in base ai classici criteri clinici, ma anche a fattori biologici e molecolari come già avviene con successo nel carcinoma della mammella e del colon-retto.

**RISPOSTE OBIETTIVE NEL mRCC: CAMBIANO I CRITERI DI VALUTAZIONE?**

Da quando le terapie biologiche sono state introdotte nella pratica clinica, i criteri di valutazione delle risposte obiettive sono cambiati. I classici criteri RECIST, basati esclusivamente su parametri dimensionali, risultano inadeguati come già dimostrato da studi pubblicati in letteratura (Choi et al: Am J Roentgenol 2004; 183: 1619-1628). La variazione di densità del tessuto tu-

morale, determinata misurando il *contrast enhancement* alla TAC attraverso il coefficiente di attenuazione di Hounsfield (HUs), in aggiunta a riduzioni dimensionali anche limitate, può essere considerata un valido criterio di risposta in pazienti in trattamento con terapie biologiche. Questo aspetto è stato particolarmente studiato nei pazienti con GIST in trattamento con imatinib, dove è stata riscontrata un'importante correlazione con le risposte ottenute alla PET (Choi et al: J Clin Oncol 2007; 25: 1753-1759). Una riduzione tumorale di almeno il 10% in termini dimensionali o di almeno il 15% in termini di densità presenta, nei confronti dei pazienti in risposta alla PET, una sensibilità del 97% ed una specificità del 100% rispetto al 52% e 100% dei criteri RECIST. Sono stati perciò definiti dei nuovi criteri di valutazione della risposta da applicare ai farmaci biologici (criteri di Choi), che necessitano tuttavia di conferma in studi prospettici.

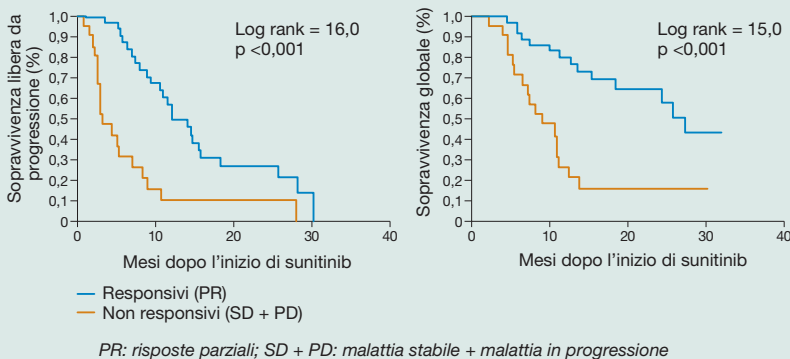
*Criteri di valutazione delle risposte in pazienti in trattamento con farmaci biologici e confronto con i criteri RECIST*

	<b>RECIST</b>	<b>Choi</b>
Risposta completa	Scomparsa di tutte le lesioni e/o nessuna nuova lesione	Scomparsa di tutte le lesioni e/o nessuna nuova lesione
Risposta parziale	Riduzione di dimensioni* di almeno il 30%; assenza di nuove lesioni; assenza di evidente progressione in presenza di malattia non misurabile	Riduzione di dimensioni* di <b>almeno il 10% o della densità del tumore (unità Hounsfield) di almeno il 15% alla TAC</b> ; assenza di nuove lesioni; assenza di evidente progressione in presenza di malattia non misurabile
Stabilità	Assenza dei criteri di risposta o progressione; nessun peggioramento dei sintomi dovuto a progressione di malattia	Assenza dei criteri di risposta o progressione; nessun peggioramento dei sintomi dovuto a progressione di malattia
Progressione	Aumento di dimensioni* di almeno il 20%; comparsa di nuove lesioni	Aumento di dimensioni* di <b>almeno il 10% in assenza dei criteri di risposta in base alla densità tumorale</b> ; comparsa di nuove lesioni

\*La somma dei diametri maggiori delle lesioni target. Modificata da Choi et al, J Clin Oncol 2007.

Il carcinoma renale metastatico è uno dei potenziali campi di applicazione di questo nuovo sistema, visto il crescente numero di farmaci biologici attivi. Studi condotti con sorafenib e sunitinib hanno spesso evidenziato un beneficio clinico superiore in proporzione alle risposte obiettive riportate. All'ASCO 2009 autori europei hanno presentato un lavoro in cui i nuovi criteri sono stati applicati a 56 pazienti trattati con sunitinib (van der Veldt et al: Proc ASCO 2009, abstr 5044). Sono state considerate valutabili, in accordo con i criteri di Choi, solo le lesioni  $\geq 15$  mm di diametro. Il trattamento con sunitinib riduce in maniera significativa la densità del tessuto tumorale (in media da 54 HUs a 45 HUs,  $p \leq 0,001$ ) moltiplicando di un fattore 5, rispetto ai criteri RECIST, la percentuale di risposte dopo i primi 2 mesi (35 vs 7 pazienti). Non c'è invece alcuna differenza se ai pazienti in risposta si aggiungono quelli in stabilità. La sopravvivenza (sia OS che PFS) dei pazienti responsivi è significativamente più lunga rispetto ai pazienti non responsivi.

L'importanza di questo metodo di valutazione sta soprattutto nei risultati che si ottengono al momento della prima ristadiatura di malattia, dove la predittività nei confronti della sopravvivenza è superiore a quella dei criteri RECIST. Dopo i primi 2-3 mesi di terapia una percentuale notevole di pazienti che sarebbero considerati stabili in base ai criteri RECIST sono invece in risposta, il che dovrebbe ridurre la probabilità di crossover ad una seconda linea in assenza di progressione. Il limite principale dei criteri di Choi è rappresentato dalle lesioni inferiori ai 15 mm, le cui dimensioni non consentono una definizione precisa della densità tumorale.



*Criteri di Choi in pazienti trattati con sunitinib: curve di PFS (sinistra) ed OS (destra) in base alla risposta ottenuta*

**BIBLIOGRAFIA**

1. Sargent DJ, Hayes DF: Assessing the measure of a new drug: is survival the only thing that matters? *J Clin Oncol* 2008; 26: 1922-1923.
2. Coppin C, Porzsolt F, Awa A et al: Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD001425.
3. Chow WH, Devesa SS, Warren JL et al: Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281: 1628-1631.
4. Rini BI, Small EJ: Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1028-1043.
5. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG et al: Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1-3.
6. Motzer RJ, Rini B, Bukowski C et al: Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516-2524.
7. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-124.
8. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC et al: Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon-alfa: results from a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3763-3769.
9. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al: Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon-alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; da: 10.1200/JCO.2008.20.1293.
10. Patil S, Figlin RA, Hutson TE et al: Prognostic factors for overall survival with sunitinib as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Proc ASCO* 2009, abstr 5042.
11. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al: Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289-296.
12. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G et al: Validation and extension of the MSKCC prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 832-841.
13. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM et al: Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2505-2512.
14. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al: Sorafenib in advanced clear cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-134.
15. Eisen T, Oudard S, Szczylik C et al: Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1454-1463.
16. Szczylik C, Demkow T, Staehler M et al: Randomized phase II trial of first line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: final results. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5025-5032.
17. Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD et al: Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 975-984.
18. Rini BI, Wilding GT, Hudes G et al: Axitinib (AG-013736; AG) in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (RCC) refractory to sorafenib. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5032.
19. Hutson T, Davis I, Machiels J et al. Pazopanib (GW786034) is active in metastatic renal cell

- carcinoma (RCC): interim results of a phase II randomized discontinuation trial (RDT). *J Clin Oncol* 2004; 25: 5031.
20. Sternberg CN, Szczylik C, Lee E et al: A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naïve and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Proc ASCO* 2009, abstr 5021.
  21. Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al: A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427-434.
  22. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al: Bevacizumab plus interferon 2-alfa for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind, phase III study. *Lancet* 2007; 370: 2103-2111.
  23. Escudier BJ, Bellmunt J, Negrier S et al: Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon-alfa 2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Proc ASCO* 2009, abstr 5020.
  24. Rini BI, Halabi S, Rosenberg WM et al: Bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: results of overall survival for CALGB 90206. *Proc ASCO* 2009, abstr 5019.
  25. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM et al: Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 909-918.
  26. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-2281.
  27. Jac J, Giessinger S, Khan M et al: A phase II trial of RAD001 in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC). *Proc ASCO* 2007, abstr 5107.
  28. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al: RAD001 vs placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) after progression on VEGFr-TKI therapy: results from a randomized, double-blind, multicenter phase-III study. *Proc ASCO* 2008, LBA 5026.

Finito di stampare nel mese di luglio 2009  
dalle Arti Grafiche Tris s.r.l.  
Via delle Case Rosse 23, 00131 Roma  
per conto de Il Pensiero Scientifico Editore, Roma