



*Azienda Ospedaliera Nazionale  
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo  
Alessandria*

# **Working Paper of Public Health**

## **Nr. 03/2015**



La serie di *Working Paper of Public Health* (WP) dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria è una serie di pubblicazioni *online* ed *Open Access*, *progressiva* e *multi disciplinare* in *Public Health* (ISSN: 2279-9761). Vi rientrano pertanto sia contributi di medicina ed epidemiologia, sia contributi di economia sanitaria e management, etica e diritto. Rientra nella politica aziendale tutto quello che può proteggere e migliorare la salute della comunità attraverso l'educazione e la promozione di stili di vita, così come la prevenzione di malattie ed infezioni, nonché il miglioramento dell'assistenza (sia medica sia infermieristica) e della cura del paziente. Si prefigge quindi l'obiettivo scientifico di migliorare lo stato di salute degli individui e/o pazienti, sia attraverso la prevenzione di quanto potrebbe condizionarla sia mediante l'assistenza medica e/o infermieristica finalizzata al ripristino della stessa.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente gli autori, le opinioni espresse non implicano alcuna responsabilità da parte dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

La pubblicazione è presente in: [Directory of Open Access Journals \(DOAJ\)](#); [Google Scholar](#); [Academic Journals Database](#);

#### Comitato Scientifico:

Dr. Nicola Giorgione (Presidente)

Dr. Luciano Bernini (Vice-Presidente)

Dr. Francesco Arena

Dr. Ivo Casagrande

Dr. Gabriele Ferretti

Dr.ssa Lorella Gambarini

Dr. Francesco Musante

Dr. Claudio Pesce

Dr. Fernando Pesce

Dr. Salvatore Petrozzino

#### Comitato di Direzione:

Dr. Antonio Maconi

Dr. Ennio Piantato

#### Responsabile:

Dr. Antonio Maconi

telefono: +39.0131.206818

email: [amaconi@ospedale.al.it](mailto:amaconi@ospedale.al.it)

#### Segreteria:

Roberto Ippoliti, Ph.D.

telefono: +39.0131.206819

email: [rippoliti@ospedale.al.it](mailto:rippoliti@ospedale.al.it)

#### Norme editoriali:

Le pubblicazioni potranno essere sia in lingua italiana sia in lingua inglese, a discrezione dell'autore. Sarà garantita la sottomissione di manoscritti a tutti coloro che desiderano pubblicare un proprio lavoro scientifico nella serie di WP dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, purché rientrino nelle linee guida editoriali. Il Responsabile Scientifico di redazione verificherà che gli articoli sottomessi rispondano ai criteri editoriali richiesti. Nel caso in cui lo si ritenga necessario, lo stesso Responsabile valuterà l'opportunità o meno di una revisione a studiosi o ad altri esperti, che potrebbero o meno aver già espresso la loro disponibilità ad essere revisori per il WP (i.e. *peer review*). L'utilizzo del *peer review* costringerà gli autori ad adeguarsi ai

migliori *standard* di qualità della loro disciplina, così come ai requisiti specifici del WP. Con questo approccio, si sottopone il lavoro o le idee di un autore allo scrutinio di uno o più esperti del medesimo settore. Ognuno di questi esperti fornirà una propria valutazione, includendo anche suggerimenti per l'eventuale miglioramento, all'autore, così come una raccomandazione esplicita al Responsabile Scientifico su cosa fare del manoscritto (i.e. *accepted* o *rejected*).

Al fine di rispettare criteri di scientificità nel lavoro proposto, la revisione sarà anonima, così come l'articolo revisionato (i.e. *double blinded*).

#### Diritto di critica:

Eventuali osservazioni e suggerimenti a quanto pubblicato, dopo opportuna valutazione di attinenza, sarà trasmessa agli autori e pubblicata *on line* in apposita sezione ad essa dedicata.

Questa iniziativa assume importanza nel confronto scientifico poiché stimola la dialettica e arricchisce il dibattito su temi d'interesse. Ciascun professionista avrà il diritto di sostenere, con argomentazioni, la validità delle proprie osservazioni rispetto ai lavori pubblicati sui Working Paper of Public Health.

Nel dettaglio, le norme a cui gli autori devono attenersi sono le seguenti:

- I manoscritti devono essere inviati alla Segreteria esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo e-mail dedicato (i.e. [rippoliti@ospedale.al.it](mailto:rippoliti@ospedale.al.it));
- A discrezione degli autori, gli articoli possono essere in lingua italiana o inglese. Nel caso in cui il manoscritto è in lingua italiana, è possibile accompagnare il testo con due riassunti: uno in inglese ed uno in italiano, così come il titolo;
- Ogni articolo deve indicare, se applicabile, i codici di classificazione JEL (scaricabili al sito: [http://www.econlit.org/subject\\_descriptors.html](http://www.econlit.org/subject_descriptors.html)) e le Keywords, nonché il tipo di articolo (i.e. Original Articles, Brief Reports oppure Research Reviews);
- L'abstract è il riassunto dell'articolo proposto, pertanto dovrà indicare chiaramente: Obiettivi; Metodologia; Risultati; Conclusioni;
- Gli articoli dovrebbero rispettare i seguenti formati: *Original Articles* (4000 parole max., abstract 180 parole max., 40 references max.); *Brief Reports* (2000 parole max., abstract 120 parole max., 20 references max., 2 tabelle o figure) oppure *Research Reviews* (3500-5000 parole, fino a 60 references e 6 tabelle e figure);
- I testi vanno inviati in formato Word (Times New Roman, 12, interlinea 1.5). Le note, che vanno battute in apice, non possono contenere esclusivamente riferimenti bibliografici. Inoltre, la numerazione deve essere progressiva;
- I riferimenti bibliografici vanno inseriti nel testo riportando il cognome dell'Autore e l'anno di pubblicazione (e.g. Calabresi, 1969). Nel caso di più Autori, indicare nel testo il cognome del primo aggiungendo *et al*; tutti gli altri Autori verranno citati nei riferimenti bibliografici alla fine del testo.
- I riferimenti bibliografici vanno elencati alla fine del testo in ordine alfabetico (e cronologico per più opere dello stesso Autore).

Nel sottomettere un manoscritto alla segreteria di redazione, l'autore accetta tutte le norme qui indicate.



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

*Autore:* Guglielmini P.;<sup>1</sup> Serao A.;<sup>2</sup> Zai S.;<sup>1</sup> Piovano P.L.;<sup>1</sup> Grosso F.<sup>1</sup>

*Tipo:* Rapporto breve

*Keywords:* Axitinib; carcinoma renale;

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

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

---

<sup>1</sup> S.C. Oncologia Medica  
ASO SS Antonio e Biagio e C Arrigo, Alessandria

<sup>2</sup> S.C. Urologia  
ASO SS Antonio e Biagio e C Arrigo, Alessandria



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

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

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

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

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



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

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

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



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

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

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



## *Bibliografia*

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