

Il carcinoma renale in stadio avanzato: percorsi decisionali e prospettive terapeutiche

Valentina Da Prat¹, Isabella Testa¹, Giuseppe Procopio¹

Abstract

Treatment of kidney cancer represents an open challenge for scientists and clinicians. In fact, renal tumours are resistant to virtually all of the currently available chemotherapeutics, being only partially sensitive to immunological agents. During the last decade, knowledge of genetic basis of cancer has grown considerably. This has led to an authentic revolution in the clinical management of renal tumours: the introduction of targeted therapies. Novel agents address angiogenic signalling pathways through inhibition of the vascular endothelial growth factor (VEGF) or the mammalian target of rapamycin (mTOR). However, there is still no great evidence favouring one drug over the others. This underlines the need for decision-making tools in renal cell cancer treatment, in order to rationalise the choice of appropriate targeted agents and to enable individualised clinical management. This is a brief overview on the state of the art of the treatment of metastatic renal tumour.

Keywords: Renal carcinoma; Oncology; Antiangiogenic therapy; Tyrosin kinase inhibitors
Advanced kidney carcinoma: decision paths and therapeutic perspectives
CMI 2014; 8(3): 75-81
<http://dx.doi.org/10.7175/cmi.v8i3.916>

¹ SS Oncologia medica
Genitourinaria.
Fondazione Istituto
Nazionale Tumori, Milano

INTRODUZIONE

Il tumore renale rappresenta una delle patologie di più complesso inquadramento nella pratica clinica oncologica. Esso, infatti, è contraddistinto da una notevole eterogeneità di caratteristiche, per quanto concerne non solo l'aspetto biologico-molecolare, ma anche l'andamento clinico della malattia: si osservano forme indolenti, a basso potenziale di malignità e lento accrescimento, e forme di sorprendente aggressività, con precoce disseminazione metastatica e prognosi infausta a breve termine.

La gestione terapeutica del cancro renale è complicata dalla pressoché totale resistenza ai trattamenti chemioterapici standard, con tassi di risposta intorno al 5-6% per i comuni farmaci citotossici [1]. Ciò dipende dalla peculiare capacità delle cellule tumorali di espellere i chemioterapici, ereditata dai tubuli

renali da cui il carcinoma origina, i quali sono normalmente deputati all'estromissione delle sostanze tossiche dall'organismo e alla detossificazione [2,3]. Ciò rappresenta un problema non di poco conto, se consideriamo che il tumore renale costituisce il 3-4% di tutte le neoplasie maligne, con circa 10.600 nuove diagnosi stimate nell'ultimo anno in Italia, 7.000 tra gli uomini e 3.600 tra le donne [4].

Circa i tre quarti delle nuove diagnosi riguardano neoplasie localizzate, passibili di trattamenti chirurgici a scopo curativo quali la nefrectomia radicale o, in alternativa, metodiche conservative *nephron sparing*; per queste ultime vi sono evidenze di beneficio in termini di sopravvivenza e qualità di vita, soprattutto nel caso di neoplasie di ridotte dimensioni [5,6]. Ad oggi non sono disponibili trattamenti adiuvanti o neoadiuvanti di sicura efficacia, sebbene alcuni farmaci siano in corso di sperimentazione clinica.

Corresponding author
Dott. Giuseppe Procopio
Giuseppe.Procopio@
istitutotumori.mi.it

Disclosure
Giuseppe Procopio dichiara di aver effettuato delle consulenze per: Astellas, Bayer, Bristol, GSK, Janssen, Novartis, Pfizer. Gli altri autori non hanno conflitti di interesse potenziali da dichiarare in relazione a questa pubblicazione

La ricaduta di malattia dopo intervento chirurgico si verifica nel 50% circa dei pazienti [7]. In casi selezionati, con buona *performance status* e possibilità di exeresi radicale, è valutabile la possibilità di resezione della recidiva o delle metastasi; tuttavia, un terzo dei pazienti operati va incontro a ricadute di malattia a distanza, non aggredibili chirurgicamente. Inoltre, un paziente su tre si presenta alla diagnosi iniziale con malattia in stadio avanzato: la chirurgia deve costituire l'approccio terapeutico preferenziale nei casi in cui la sede, il numero delle metastasi e il *performance status* del paziente lo consentano; negli altri pazienti, vi è indicazione ad avviare un trattamento medico sistemico [8].

LA GESTIONE TERAPEUTICA DEL PAZIENTE CON CARCINOMA RENALE METASTATICO

Sino alla metà degli anni Duemila, la terapia farmacologica del tumore renale si è basata su un limitato numero di farmaci di scarsa efficacia e tollerabilità. In particolare, i migliori risultati si sono ottenuti con citochine quali l'interferone alfa 2a (IFN α -2a) e l'interleuchina 2 (IL-2), in grado di controllare la crescita tumorale mediante un'azione modulatrice sul sistema immunitario. Tuttavia, tali farmaci hanno dimostrato efficacia complessivamente bassa, con tassi di risposta globale intorno al 12% circa e scarsa tollerabilità [9].

Questo desolante quadro è stato stravolto dall'avvento delle cosiddette terapie "a bersaglio molecolare": nel caso del carcinoma renale, per molti anni orfano di trattamenti efficaci, la rivoluzione terapeutica ha coinciso con la scoperta del gene oncosoppressore VHL (*Von Hippel Lindau*), frequentemente mutato nelle forme di neoplasia renale ereditaria e sporadica. Il gene VHL è responsabile dell'iperproduzione di fattori angiogenetici mediata dal gene regolatore HIF1 α (*Hypoxia Inducible Factor 1 α*) [10]. L'identificazione di tali fattori molecolari ha aperto la strada alla ricerca sulle terapie antiangiogenetiche, con sorprendenti risultati nel campo delle neoplasie renali.

Negli ultimi anni, numerosi agenti biologici sono stati introdotti per la terapia del carcinoma del rene in stadio avanzato o metastatico [11]. Sette farmaci sono attualmente approvati per l'uso clinico; essi intervengono a vario livello su vie di segnalazione

cellulare che presiedono all'angiogenesi, e appartengono a tre principali classi:

- anticorpi diretti contro il VEGF circolante: bevacizumab;
- inibitori orali del recettore del *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) e di altre chinasi implicate nei processi angiogenetici (es. PDGFR – *Platelet-Derived Growth Factor Receptor*, kit, FLT-3 – *FMS-Like Tyrosine kinase 3*): sunitinib, sorafenib, pazopanib e axitinib;
- inibitori orali del *mammalian Target Of Rapamycin* (mTOR), coinvolti in molteplici processi cellulari tra cui l'angiogenesi: everolimus e temsirolimus.

Bevacizumab, impiegato in associazione a interferone alfa (IFN α), raggiunge tassi di risposta di circa il 26-30%, con durata media intorno a 8-10 mesi, a spese però di non trascurabili effetti collaterali quali astenia, anoressia, ipertensione e proteinuria [12]. Per tali ragioni, gli inibitori chinasi sono attualmente preferiti a bevacizumab; tuttavia l'associazione bevacizumab + IFN è ancora indicata come opzione nel trattamento in prima linea del carcinoma a cellule chiare.

Studi clinici di fase III nel tumore renale metastatico hanno dimostrato un tasso di risposta intorno al 30% per sunitinib e pazopanib, con sopravvivenza libera da progressione intorno agli 11 mesi in pazienti non pretrattati, e 9 mesi in pazienti già sottoposti a terapia con citochine [13,14]. Le principali tossicità comuni ai due farmaci sono stomatite, diarrea, astenia, *fatigue*, manifestazioni ematologiche e ipertensione; sunitinib causa inoltre sindrome mani-piedi e tossicità cardiovascolari o tiroidee, mentre pazopanib può provocare innalzamento delle transaminasi [15].

Sorafenib è anch'esso un inibitore di chinasi angiogenetiche (VEGFR e PDGFR), ma è attivo anche sulla chinasi Raf-1, implicata nella proliferazione cellulare RAS-mediata. Sebbene studi iniziali ne abbiano dimostrato un beneficio rispetto all'interferone in seconda linea di trattamento, con una sopravvivenza libera da progressione di 5,5 mesi e un tasso di risposta del 10%, trial successivi ne hanno scoraggiato l'impiego in pazienti non pretrattati [16-18]. Le principali tossicità, simili a quelle di sunitinib, risultano ben tollerate anche nella popolazione anziana [19].

Al contrario, axitinib appartiene alla seconda generazione di inibitori di VEGFR, dotati di potenza relativa sino a 50 volte superiore rispetto ai farmaci di prima generazione. Lo studio randomizzato di fase

III AXIS ha riscontrato un tasso di risposta del 23-44%, con durata media della risposta di più di 8 mesi e tossicità ben tollerate, prevalentemente a livello cutaneo [20,21].

Temsirolimus, anch'esso impiegato per via endovenosa, si è rivelato maggiormente efficace in sottogruppi di pazienti a cattiva prognosi, ottenendo tassi di risposta inferiori al 10% con sopravvivenza libera da progressione di quasi 6 mesi in pazienti refrattari ad altri trattamenti, e di poco meno di 4 mesi in pazienti non pretrattati [22]. Oltre a iperglicemia e iperlipidemia, i principali effetti collaterali del farmaco sono anemia, astenia, dispnea, infezioni, tossicità cutanea ed edemi periferici [23].

A differenza del precedente, everolimus è un agente somministrato per via orale. Il suo ruolo è stato indagato in pazienti trattati in prima linea con sunitinib e/o sorafenib, documentando risposte parziali nell'1% dei casi e stabilità di malattia in più del 60% dei casi, con sopravvivenza libera da progressione di circa 5 mesi [24]. Il farmaco è ben tollerato: i principali effetti avversi sono stomatite, rash cutanei, astenia, diarrea e ipertensione.

Ad oggi, non esistono chiare evidenze in favore di una o più molecole rispetto alle altre: in effetti non è ancora stata stabilita la miglior modalità di associazione delle terapie biologiche, né la loro miglior sequenza di utilizzo. I dati a disposizione sono condizionati dalla relativa brevità del follow-up degli studi clinici svolti: infatti, il fiorire della terapia a bersaglio molecolare a metà degli anni Duemila ha dato origine a molteplici trial avviati negli ultimi anni, con risultati non ancora sufficientemente maturi per fornire indicazioni univoche.

Inoltre, le metodiche, i criteri di selezione dei pazienti e i trattamenti nei diversi trial sono spesso eterogenei, rendendo difficoltosa un'analisi comparativa. Di volta in volta vengono analizzati diversi parametri per orientare la scelta terapeutica, in riferimento alle caratteristiche sia del tumore sia del paziente, con differenti sistemi di stratificazione del rischio e parziale sovrapposizione o interdipendenza delle variabili considerate. Di conseguenza, i parametri su cui basare la scelta terapeutica non sono definiti in modo univoco, ma necessitano di essere inseriti in un quadro generale al fine di meglio orientare il processo decisionale.

Ferme restando le limitazioni sopra esposte, possono essere formulate con cautela alcune raccomandazioni per la gestione terapeutica del paziente con carcinoma renale

Parametro	Valore
Performance status	Karnofsky < 80%
Emoglobinemia	< limite inferiore della normalità
Lattato deidrogenasi sierica	> 1,5 volte il limite superiore della normalità
Calcemia corretta	> 10 mg/dl
Tempo intercorso tra diagnosi e trattamento	< 1 anno

metastatico. Innanzitutto, è fondamentale l'analisi di tre classi di variabili influenzanti la scelta della terapia: l'istologia del tumore, la categoria di rischio e la linea di trattamento raggiunta.

L'istotipo più frequente di carcinoma renale è il tumore a cellule chiare, che rappresenta il 70-80% delle neoplasie di tale distretto corporeo; di più rara osservazione sono il carcinoma papillare e il cromofobo, rispettivamente presenti nel 10-15% e 5% dei casi [25,26]. La classificazione istologica ha grande importanza clinica: la prognosi delle istologie non a cellule chiare è complessivamente più favorevole rispetto all'istologia a cellule chiare. La situazione si ribalta nel contesto della neoplasia metastatica a causa della minore responsività delle istologie non a cellule chiare agli attuali trattamenti biologici e alla maggiore disponibilità di trattamenti di comprovata efficacia per le neoplasie a cellule chiare [27]. Alcuni studi sembrano tuttavia suggerire che lo stadio di malattia e il *grading* tumorale secondo Fuhrman rivestano importanza maggiore rispetto al solo aspetto istologico [28].

La stratificazione del rischio nel paziente con carcinoma renale può fare riferimento a diversi modelli di classificazione prognostica. Tra i più affidabili si ricorda il sistema sviluppato da Motzer al *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), basato su criteri clinici e laboratoristici pre-trattamento: basso *performance status*, elevati livelli di lattato deidrogenasi, bassi tassi di emoglobina, alti livelli di calcio sierico corretto e breve tempo trascorso tra diagnosi iniziale e terapia (Tabella I).

In base a questo sistema classificativo, i pazienti vengono considerati a basso, intermedio o alto rischio rispettivamente in presenza di nessuno, uno-due o più di tre fattori di rischio (Tabella II).

Tale modello è stato sottoposto negli anni a modifiche e perfezionamenti, ma questi criteri rimangono un importante indirizzo

Tabella I. Criteri prognostici del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*. Fattori pre-trattamento correlati a prognosi sfavorevole nel carcinoma renale metastatico [22]

Classe di rischio	Numero di fattori prognostici negativi
Basso	0
Intermedio	1-2
Alto	3-5

Tabella II. Criteri prognostici del Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Stratificazione in classi di rischio basata sulla presenza di fattori pre-trattamento con significato prognostico negativo [22]

per il clinico nell'inquadramento del paziente con carcinoma renale [22]. In particolare è stato validato e risulta ormai molto diffuso l'*International Metastatic renal cell carcinoma Database Consortium (IMDC) prognostic score* [29], che aggiunge ai criteri MSKCC anche la valutazione di neutrofilia e trombocitosi.

Sono inoltre in corso di identificazione possibili marcatori molecolari con significato prognostico o predittivo.

In ultimo, la decisione terapeutica dipende necessariamente dalla linea di trattamento

linea di trattamento. Viceversa, le norme dell'Agenzia Italiana del Farmaco prevedono che pazopanib sia rimborsabile solo in prima linea o dopo trattamento con citochine; analogamente, axitinib è approvato solo in seconda linea dopo sunitinib o citochine. In ultimo, temsirolimus è registrato solo per casi ad alto rischio in pazienti non pretrattati.

Tali fattori debbono essere valutati globalmente al fine di orientare la scelta del trattamento. In base alle evidenze disponibili in letteratura, sono stati suggeriti alcuni algoritmi terapeutici, tra cui quelli della *European Association of Urology (EAU)* [30]. Qui di seguito, invece, sono illustrati gli algoritmi per il trattamento del carcinoma renale metastatico proposti dagli autori di questo articolo.

Nell'ambito della prima linea di trattamento, al momento sono approvate per il carcinoma renale metastatico cinque opzio-

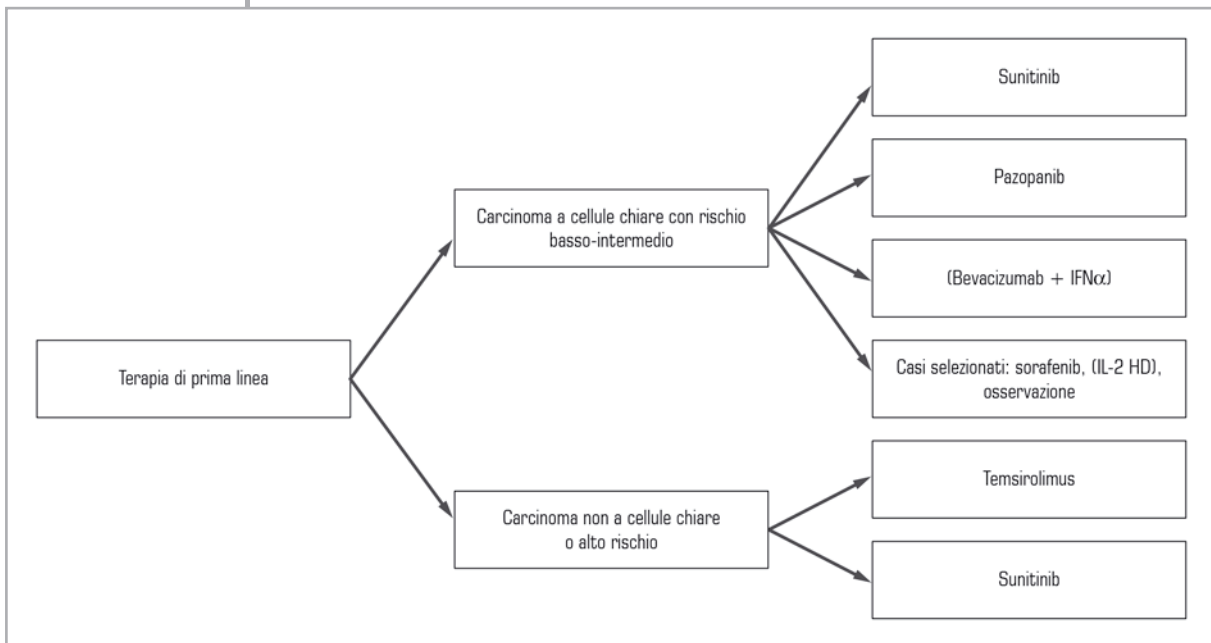


Figura 1. Algoritmo proposto dagli autori per il trattamento di prima linea del carcinoma renale metastatico. La scelta della prima linea di trattamento dipende principalmente dall'istologia tumorale e dalla classe di rischio prognostico

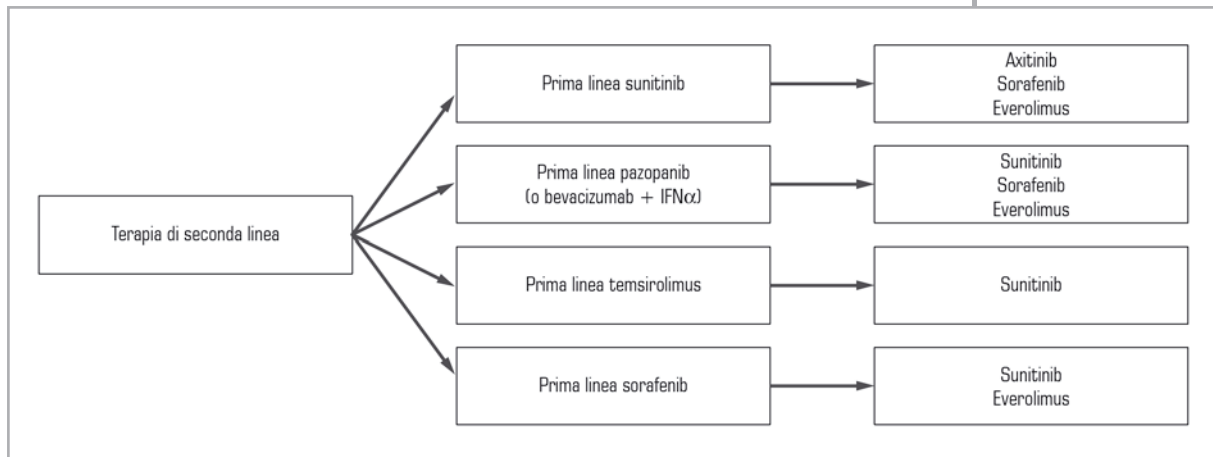
IL-2 HD = interleuchina 2 high dose;
IFNα = interferone alfa

cui il paziente si accinge a essere sottoposto, e di conseguenza dalle terapie già ricevute in passato.

Occorre infine considerare che alcuni farmaci disponibili sono approvati per l'utilizzo clinico solo in particolari setting terapeutici: mentre sunitinib è rimborsabile in ogni indicazione, sorafenib è approvato per l'utilizzo solo nei pazienti *unfit* per citochine, o dopo fallimento di precedenti terapie con citochine o altri angiogenetici; inoltre, everolimus può essere impiegato solo dopo la prima

ni terapeutiche: sunitinib, pazopanib, bevacizumab in associazione a IFNα, temsirolimus e sorafenib. La scelta del trattamento più idoneo dipende principalmente dall'istologia tumorale e dalla classe di rischio prognostico, come riassunto nell'algoritmo in Figura 1.

In pazienti con categoria di rischio basso o intermedio e istologia a cellule chiare, vi sono evidenze che dimostrano un beneficio in sopravvivenza per terapie di prima linea con sunitinib, pazopanib o bevacizumab as-



sociato a IFN α . Tutte e tre le opzioni hanno lo stesso grado di raccomandazione. In generale, la scelta può propendere verso sunitinib nel caso di caratteristiche sarcomatoidi, nei pazienti con interessamento cerebrale metastatico e nei casi con tumore primitivo in sede [26,31,32]. Al contrario, pazopanib può essere favorito per il suo profilo di tossicità: lo studio COMPARZ ha recentemente rilevato, a fronte di un'efficacia comparabile tra i due farmaci, una minore incidenza di effetti collaterali quali astenia, sindrome mani-piedi e trombocitopenia nei pazienti trattati con pazopanib rispetto a sunitinib, e una conseguente migliore qualità di vita nel primo gruppo [33]. Recentemente, tali evidenze hanno trovato conferma nello studio PISCES, che ha documentato un maggiore apprezzamento dei pazienti per pazopanib rispetto a sunitinib, seppur con tempistiche non omogenee nella registrazione delle valutazioni [34].

In casi selezionati, vi è l'indicazione a impiegare in prima linea sorafenib o preferire una fase di osservazione procrastinando il trattamento. Un'ulteriore opzione, ad oggi quasi totalmente abbandonata in Europa, è l'utilizzo di interleuchina 2 (IL-2) ad alte dosi. La somministrazione di citochine a dosi standard ha dimostrato tassi di risposta del 12% circa con tossicità anche gravi [9]; tuttavia, alcuni studi hanno documentato una seppur bassa percentuale di risposte complete e durature con IL-2 ad alte dosi, al costo di tossicità spesso invalidanti e mal valutabili come *fatigue*, astenia e malessere generale [35,36].

Nel caso di pazienti con profilo di rischio elevato o istologia non a cellule chiare è possibile procedere in prima linea con terapia a base di temsirolimus o sunitinib; tuttavia, vi sono scarse evidenze sperimentali nei

pazienti con istologie rare. In particolare, un unico studio prospettico ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza con temsirolimus, soprattutto in pazienti con elevati valori di LDH pre-trattamento, con multipli siti metastatici e nei casi non nefrectomizzati [23,37]. L'efficacia di sunitinib è emersa esclusivamente negli studi di accesso allargato, in quanto lo studio registrativo del farmaco escludeva dalla sperimentazione le neoplasie non a cellule chiare; tra i benefici si annovera il miglioramento nella qualità di vita dei pazienti sintomatici [38].

Una volta accertata clinicamente o strumentalmente la progressione dopo il trattamento di prima linea, l'impostazione della terapia successiva dipende strettamente dal tipo di farmaci impiegati, come schematizzato in Figura 2.

In pazienti pretrattati con sunitinib, vi sono evidenze circa l'utilizzo di axitinib, sorafenib ed everolimus. La scelta dipende essenzialmente dal grado di tolleranza alla terapia registrato in prima linea e dalle comorbidità del paziente.

Nel caso di pazienti trattati con pazopanib, è razionale l'utilizzo in seconda linea di sunitinib, sorafenib o everolimus. Tali farmaci sembrano apportare un beneficio in sopravvivenza anche quando impiegati come terza linea di trattamento.

Viceversa, pazienti sottoposti a trattamento con sorafenib o temsirolimus possono beneficiare in seconda linea di sunitinib e, nel primo caso, anche di everolimus.

CONCLUSIONI

In definitiva, è indispensabile che il clinico operi una valutazione individualizzata del paziente per scegliere, in base anche al

Figura 2. Algoritmo proposto dagli autori per il trattamento di seconda linea del carcinoma renale metastatico. I trattamenti successivi alla prima linea (Figura 1) devono essere determinati in base alle terapie somministrate in precedenza

IFN α = interferone alfa

profilo di tossicità, il farmaco più idoneo: le linee guida e gli algoritmi di trattamento vanno intesi in questo senso come indirizzativo, da considerare nell'ottica di

una medicina che sia "su misura" non solo rispetto al bersaglio molecolare, ma anche per quanto riguarda le caratteristiche individuali del paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408-17; [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67889-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67889-5)
2. Mattei J, da Silva RD, Sehr D, et al. Targeted therapy in metastatic renal carcinoma. *Cancer Lett* 2014; 343: 156-60; <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2013.09.038>
3. Fojo AT, Shen DW, Mickley LA, et al. Intrinsic drug resistance in human kidney cancer is associated with expression of a human multidrug-resistance gene. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1922-7
4. AIOM/AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. 2013. Disponibile all'indirizzo http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2013/I_numeri_del_cancro_2013.pdf (ultimo accesso settembre 2014)
5. Kim SP, Murad MH, Thompson RH, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2012; 188: 51-7; <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.03.006>
6. Tan H-J, Norton EC, Ye Z, et al. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *JAMA* 2012; 307: 1629-35; <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.475>
7. Abara E, Chivulescu I, Clerk N, et al. Recurrent renal cell cancer: 10 years or more after nephrectomy. *Can Urol Assoc J* 2010; 4: E45-E49
8. Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 581-92; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2008.07.005>
9. Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD001425
10. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999; 399: 271-5; <http://dx.doi.org/10.1038/20459>
11. Mulders P. Vascular endothelial growth factor and mTOR pathways in renal cell carcinoma: differences and synergies of two targeted mechanisms. *BJU Int* 2009; 104: 1585-9; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08987.x>
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; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61904-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61904-7)
13. 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; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa065044>
14. 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; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764>
15. Ward JE, Stadler WM. Pazopanib in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5923-7; <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0728>
16. 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: 2505-12; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.03.6723>
17. Escudier B. Advanced renal cell carcinoma: current and emerging management strategies. *Drugs* 2007; 67: 1257-64; <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200767090-00002>
18. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-34; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa060655>
19. Procopio G, Bellmunt J, Dutcher J, et al. Sorafenib tolerability in elderly patients with advanced renal cell carcinoma: results from a large pooled analysis. *Br J Cancer* 2013; 108: 311-8; <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.543>

20. 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; 378: 1931-9; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61613-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61613-9)
21. Verzoni E, Grassi P, Testa I, et al. Targeted treatments in advanced renal cell carcinoma: focus on axitinib. *Pharmacogenomics Pers Med* 2014; 7: 107-16
22. Motzer BRJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289-96; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.1.289>
23. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa066838>
24. 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; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61039-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61039-9)
25. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2477-90; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr043172>
26. Albiges L, Molinier V, Escudier B. Non-clear cell renal cell carcinoma: does the mammalian target of rapamycin represent a rational therapeutic target? *Oncologist* 2012; 17: 1051-62; <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0038>
27. Kroeger N, Xie W, Lee J-L, et al. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma treated with targeted therapy agents: characterization of survival outcome and application of the International mRCC Database Consortium criteria. *Cancer* 2013; 119: 2999-3006; <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28151>
28. Patard J-J, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2763-71; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.07.055>
29. 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; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809>
30. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology, 2014. Disponibile all'indirizzo http://www.uroweb.org/gls/pdf/10%20Renal%20Cell%20Carcinoma_LR.pdf (ultimo accesso settembre 2014)
31. Gore ME, Hariharan S, Porta C, et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011; 117: 501-9; <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25452>
32. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2011; 22: 295-300; <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq342>
33. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 722-31; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303989>
34. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1412-8; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.50.8267>
35. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127-32; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.02.122>
36. McDermott DF. The application of high-dose interleukin-2 for metastatic renal cell carcinoma. *Med Oncol* 2009; 26 (Suppl 1): 13-7; <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-008-9152-1>
37. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009; 26: 202-9; <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-009-9177-0>
38. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 757-63; [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70162-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70162-7)