Temsirolimus versus Interferone a nel tumore renale avanzato

Data 31 dicembre 2009
Categoria oncologia

L'interferone è meno efficace nel tumore renale avanzato con altro istotipo rispetto a quello a celule chiare. Il trattamento con temsirolimus, invece, è risultato efficace nel RCC, indipendentemente dall'istotipo.

Il tumore renale (Renal Cell Carcinoma, RCC) è la forma più frequente di tumore renale maligno e rappresenta circa il 2-3% di tutte le neoplasie dell'adulto. Il RCC è una malattia eterogenea, che presenta istotipi diversi: la classificazione attuale del RCC (classificazione di Heidelberg) riconosce istologicamente il RCC a cellule chiare (70-80% dei casi), papillare (10-20%), cromofobo (5%), del dotto collettore e il RCC non classificabile (rari). Studi clinici hanno suggerito che il RCC papillare e cromofobo hanno una prognosi migliore rispetto a quello a cellule chiare quando la malattia è localizzata, mentre il contrario succede in caso di RCC avanzato.

L'unica terapia sistemica disponibile fino a pochi anni fa era di tipo immunofarmacologico, ed utilizzava citochine, interferone a (IFN) e interleuchina (IL) 2, in monoterapia o in combinazione. L'efficacia di questi trattamenti è, tuttavia, limitata (la mediana di sopravvivenza è compresa fra 12 e 16.5 mesi) e sono farmaci ad elevato rischio di tossicità. Inoltre, l'immunoterapia è riservata al RCC a cellule chiare, a causa dell'assenza di risposta negli altri istotipi tumorali.
Recentemente, le conoscenze della biologia del RCC avanzato hanno portato all'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci a bersaglio molecolare (target therapy), come il sorafenib ed il sunitinib, inibitori multipli di tirosin-chinasi ed il temsirolimus, inibitore di mTOR, una proteina fondamentale nella cascata di segnali intracellulari che mediano la proliferazione e l'angiogenesi. In uno studio pilota gli autori hanno dimostrato che, nei pazienti con RCC avanzato, indipendentemente dall'istotipo, la monoterapia con temsirolimus ha determinato sia una maggior sopravvivenza totale (Overall Survival, OS) che un maggior allungamento della sopravvivenza libera da malattia (Progression Free Survival, PFS) rispetto ai pazienti trattati con IFN.
In questo lavoro, è stato valutato se poteva essere osservato un effetto istotipo-dipendente del temsirolimus vs IFN ?nell'andamento clinico di pazienti con RCC avanzato.

Lo studio ARCC è di fase III, randomizzato, in aperto, in cui è stato confrontato l'effetto di IFN in monoterapia, del temsirolimus in monoterapia e della combinazione temsirolimus/IFN in pazienti con RCC avanzato non trattati precedentemente e che presentavano almeno tre dei sei seguenti fattori di rischio prognostici: 1. meno di un anno in dalla diagnosi; 2. indice di Karnofsky tra 60 e 70*; 3. emoglobina più bassa del limite inferiore normale, 4. livelli di calcio corretti maggiori di 10 mg/dl; 5. lattato deidrogenasi oltre 1,5 volte il limite superiore normale; 6. più di un organo interessato da metastasi. Altri criteri di inclusione sono stati: tumore misurabile secondo i criteri RECIST** e adeguate funzioni degli altri organi e del midollo osseo. I pazienti sono stati stratificati in accordo alla localizzazione geografica dei centri coinvolti (Stati Uniti, Ovest-Europa, Australia e Canada; oppure Pacific-Asia, Est Europa, Africa e SudAmerica) e se avevano subito o meno la nefrectomia.

I pazienti sono stati randomizzati ad uno dei tre gruppi per ciascuna stratificazione: a) il braccio IFN (n=206) ha ricevuto IFN alla dose iniziale di 3 milioni di unità (MU) sottocute 3 v/settimana nella prima settimana, aumentato poi a 9 MU 3 v/settimana nella settimana successiva e a 18 MU 3v/settimana nella terza settimana e a seguire, se tollerato; b) il braccio temsirolimus (n=206) ha ricevuto 25 mg di temsirolimus 1v/settimana in infusione endovenosa (30 min). I pazienti sono stati premedicati (30 min prima dell'infusione di temsirolimus) per prevenire reazioni allergiche con somministrazione endovena di 25-50 mg di difenidramina o altri antagonisti dei recettori H1. Il trattamento è stato continuato fino alla comparsa di progressione della malattia, deterioramento sintomatologico o comparsa di eventi avversi; c) il braccio in combinazione ha ricevuto ogni settimana temsirolimus 15 mg endovena 1v/settimana associato a 6 MU di IFN 3v/settimana.

Lo scopo dello studio era di valutare l'efficacia del temsirolimus vs IFN in RCC a diversa istologia e quindi il braccio con i farmaci in combinazione non è stato considerato.
L'andamento della terapia è stata monitorata mediante studi d'immagine all'inizio del trattamento e ogni 8 settimane ed i dati sono stati valutati in accordo con i criteri RECIST. La valutazione istopatologica del tumore è stata effettuata all'inizio del trattamento ed i tumori sono stati classificati come RCC a cellule chiare (83% nel braccio IFN, 82% nel braccio temsirolimus); RCC non a cellule chiare (6% sia nel braccio IFN che nel braccio temsirolimus), RCC indeterminato (11% nel braccio IFN, 12% nel braccio temsirolimus), questi ultimi due raggruppati come RCC con altro istotipo.

L'end point primario è stata la OS, definita come il tempo trascorso tra la randomizzazione e la morte del paziente. Sono stati anche valutati la PFS (definita come tempo trascorso tra la randomizzazione e la data della progressione della malattia o della morte), la risposta oggettiva ed i benefici clinici.

I risultati hanno dimostrato che nel braccio temsirolimus il calcolo della mediana della OS non ha riportato differenze significative tra i pazienti con RCC a cellule chiare e quelli con RCC con altro istotipo (RCC a cellule chiare: 10.7 mesi, 95% CI 8,5-13,0; RCC con altro istotipo: 11.6 mesi, 95% CI 8,9-14,5). I pazienti nel braccio IFN con RCC con altro istotipo hanno invece dimostrato una mediana di OS più bassa rispetto ai pazienti con RCC a cellule chiare (RCC a

cellule chiare: 8.2 mesi, 95% CI 6.6-10.4; RCC con altro istotipo: 4.3 mesi, 95% CI 3.2-7.3). Per i pazienti con RCC a cellule chiare, il rischio relativo (Hazard Ratio, HR) di morte nel trattamento con temsirolimus rispetto a IFN è stato 0.82 (95% CI 0,64-1,06) mentre, per i pazienti con RCC con altro istotipo, il HR è stato 0.49 (95% CI 0.29-0.85).

Risultati simili sono stati ottenuti per quanto riguarda la PFS: RCC a cellule chiare, temsirolimus vs IFN, HR 0.76 (95% CI 0.60-0.97); RCC con altro istotipo, HR 0.38 (95% CI = 0.23, 0.62). In una sottoanalisi, è stato anche valutato, fra i RCC con altro istotipo, l'effetto del trattamento con temsirolimus nei RCC con prevalente istologia papillare (n=30 nel braccio IFN e n=25 nel braccio temsirolimus) rispetto a quelli senza componente papillare (n=177 nel braccio IFN e n=184 nel braccio temsirolimus). Nei pazienti con RCC a prevalente componente papillare, il HR del braccio temsirolimus vs il braccio IFN è stato 0,50 (95% CI 0.27-0.94), mentre nei pazienti con RCC senza componente papillare è stato 0.80 (95% CI 0.63-1.03). Per quanto riguarda le dimensioni del tumore, è stato osservato che nei pazienti in trattamento con temsirolimus, il 59% dei soggetti con RCC a cellule chiare ed il 68% dei pazienti con RCC con altro istotipo hanno dimostrato una riduzione delle dimensioni del tumore, mentre nel braccio IFN, questo è stato osservato nel 35% dei pazienti con RCC a cellule chiare e nel 14% dei pazienti con RCC con altro istotipo. Infine, i benefici clinici sono stati maggiori nel braccio con temsirolimus rispetto al braccio con IFN, indipendentemente dal tipo istologico (p=0.003 e p=0.002 nei RCC a cellule chiare e nei RCC con altro istotipo, rispettivamente).

In conclusione, il trattamento con temsirolimus è risultato efficace nei pazienti con RCC avanzato, indipendentemente dall'istologia del tumore. L'efficacia del temsirolimus vs IFN era migliore nei pazienti con RCC con altro istotipo, in particolare nei RCC con prevalente componente papillare rispetto ai RCC a cellule chiare e in quelli senza componente papillare.

Commento

Uno dei limiti di questa analisi è, tuttavia, che l'assegnazione del RCC ad un determinato tipo istologico non è stata controllata a livello centrale e quindi i criteri per la diagnosi anatomopatologica potrebbero essere stati diversi.

I risultati relativi alla OS, alla PFS e ai benefici clinici presentati in questa analisi hanno dimostrato una minore efficacia del trattamento con IFN negli RCC con altro istotipo rispetto agli RCC a cellule chiare. Il trattamento con temsirolimus, invece, è risultato efficace nel RCC, indipendentemente dall'istotipo.

***La scala o indice di Karnofsky**

Il Karnofsky Performance status (D. Karnofsky e J. Burchenal, 1947) misura la qualità di vita di un paziente oncologico o terminale. L'indice di Karnofsky è un indice "di attività" per la misurazione dei risultati dei trattamenti antitumorali: lo stato fisico del paziente, le prestazioni e la prognosi successiva all'intervento terapeutico. Tale indice è anche adatto per determinare l'idoneità del paziente alla terapia e consiste in un certo numero di domande da somministrare al paziente. A seconda delle risposte, la qualità di vita sarà espressa in percentuale rispetto ad un normale (100%) stato di salute:

100% : paziente in salute

90%: paziente con segni e sintomi tali da svolgere un'attività lavorativa normale

80%: paziente svolge attività normale con fatica

70%: paziente incapace di lavorare, può badare a se stesso

60%: paziente incapace di lavorare, richiede assistenza per camminare

50%: paziente richiede frequenti cure mediche e può stare alzato per più del 50% della giornata

40%: paziente inabile; richiede cure continue, allettato per più del 50% del giorno

30%: paziente con indicazioni al ricovero ospedaliero o ospedalizzazione a domicilio;supporto domiciliare intenso

20%: paziente con gravi compromissioni irreversibili di funzioni di =1 organo

10%: paziente moribondo

**** RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors**

E' un elenco di criteri pubblicati nel 2000 da un gruppo internazionale di associazioni per la ricerca sul cancro (J Natl Cancer Inst 2000;92:205–16) che definiscono, in pazienti con tumori solidi sottoposti a terapia, il miglioramento, l'assenza di modificazioni o il peggioramento del quadro clinico. Una nuova versione di RECIST (RECIST 1.1) è stata pubblicata recentemente (Eur J Canc 2009; 45: 228-247).

Nota Informativa Importante su temsirolimus

Il 7 gennaio 2009, l'EMEA e l'AIFA hanno inviato una Nota Informativa Importante relativa alle precauzioni d'uso di temsirolimus in seguito alla manifestazione di reazioni di infusione/ipersensibilità, anche gravi e fatali. Queste includevano vampate, dolore al torace, dispnea, ipotensione, apnea, perdita di coscienza, ipersensibilità ed anafilassi. Nella maggior parte dei casi queste reazioni si sono verificate durante i primi minuti della prima infusione, sebbene siano state riportate reazioni anche nelle infusioni successive. In seguito a ciò, le informazioni sul prodotto sono state aggiornate in accordo a questa comunicazione ed includono nuove raccomandazioni sulle precauzioni da seguire quando si riprende l'infusione.
Il temsirolimus è autorizzato in Italia nel trattamento di prima linea di pazienti con RCC avanzato, che presentino almeno tre dei sei fattori di rischio prognostici.

Conflitto di interesse

Il lavoro è stato finanziato da Wyeth Research, Collegeville, PA, USA.

Dottoressa Sandra Sigala

Riferimento bibliografico

Dutcher JP et al. Effect of temsirolimus versus interferon-a on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. Med Oncol 2009; DOI 10.1007/s12032-009-9177-0.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]