



# Prospettive italiane nel trattamento del carcinoma renale metastatico

Tavola Rotonda - Genova  
8 novembre 2014

**Moderatore**

**Prof. Francesco Boccardo**

*Direttore Oncologia Medica,  
I.R.C.C.S. Azienda Ospedaliera Universitaria  
San Martino IST, Genova*



# Therapy Perspectives

Anno XVIII, N. 2, maggio 2015

## Prospettive italiane nel trattamento del carcinoma renale metastatico

Tavola Rotonda - Genova

8 novembre 2014

ISSN 1974-6679

ISBN 978 88 6756 146 9

### Redazione

Elena Bernacchi

Massimo Chiesa

Sara di Nunzio

Claudio Oliveri

### Produzione

Annalisa Pietrasanta



Springer Healthcare

Communications

---

Via Decembrio, 28  
20137 Milano

[www.springerhealthcare.it](http://www.springerhealthcare.it)

© 2015 Springer Healthcare Italia Srl

Therapy Perspectives. Registrazione del Tribunale di Milano n. 128 del 10 marzo 1997

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di maggio 2015 da Lazzati Industria Grafica Srl (Casorate Sempione - VA)

Pubblicazione non peer-reviewed, fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Tutte le opinioni espresse in questa pubblicazione sono quelle degli Editors e non riflettono necessariamente quelle dell'Azienda che ha contribuito alla diffusione del mezzo o quelle di Springer Healthcare. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è consultabile online sul sito [www.springerhealthcare.it](http://www.springerhealthcare.it) nella sezione *Open Access Journals*.

Iniziativa resa possibile grazie al contributo di *Novartis*.

---

NOVCNP7098

## Introduzione

Oggi i medici oncologi e i malati hanno a loro disposizione molti farmaci a bersaglio molecolare che hanno aumentato la sopravvivenza e gli *outcome* del carcinoma renale metastatico agendo principalmente con due diversi meccanismi:

- inibizione della tirosin-chinasi (TKi): sunitinib, pazopanib, bevacizumab, sorafenib, axitinib;
- inibizione del target della rapamicina nei mammiferi (*mammalian target of rapamycin*, mTOR): temsirolimus, everolimus.

Rispetto ai precedenti standard terapeutici basati sull'utilizzo di citotossici e citochine, i farmaci a bersaglio molecolare sono più efficaci, hanno un profilo di tossicità migliore e il loro impiego ha modificato gli obiettivi degli oncologi, che hanno potuto focalizzarsi in misura maggiore sulle problematiche legate alla scelta della terapia ottimale, alla gestione delle reazioni avverse, alla personalizzazione del trattamento e alla massimizzazione degli effetti della terapia.

Sulla base delle nuove opzioni terapeutiche e degli studi clinici prospettici e registrativi condotti, diverse Società scientifiche hanno emesso nuove linee guida per il trattamento di prima e di seconda linea del carcinoma renale metastatico. Tuttavia le linee guida non esprimono un consenso unanime sulla sequenza ottimale dei farmaci da utilizzare nelle diverse linee di trattamento e le evidenze emerse dagli studi clinici pubblicati in letteratura o presentati ai congressi

vanno poi contestualizzate nella pratica clinica quotidiana, dove i pazienti non sono quelli strettamente selezionati e valutati nei *trials* clinici randomizzati e controllati.

L'abbondanza di farmaci, di linee guida e i vincoli regolatori, spesso diversi da Paese a Paese, hanno paradossalmente creato una situazione in cui i criteri di scelta del trattamento migliore e gli obiettivi terapeutici per il singolo paziente nella pratica clinica non sono certi e universalmente condivisi.

“Prospettive italiane nel trattamento del carcinoma renale metastatico” è un progetto organizzato da Springer Healthcare Italia con un contributo incondizionato da parte di Novartis Oncology Italia, che ha l'obiettivo di stimolare la discussione e il confronto tra oncologi esperti di carcinoma renale sui parametri da considerare nella scelta del trattamento più idoneo per la malattia in stadio avanzato. L'iniziativa è stata sviluppata attraverso un totale di sei Tavole Rotonde, che si sono tenute durante il 2014 a Milano, Roma, Torino, Bari e Genova. In questa pubblicazione viene presentata una sintesi dei temi discussi durante la tavola rotonda genovese, dal titolo “Problematiche del carcinoma renale metastatico: dalla grammatica alla pratica” moderata dal Professor Francesco Boccardo di Genova, che ha preso avvio dalla presentazione delle linee guida e degli studi clinici disponibili per il trattamento di prima e seconda linea.

## La grammatica per il trattamento del carcinoma renale metastatico – linee guida

Giuseppe Fornarini, Francesco Ricci – Oncologia Medica, I.R.C.C.S. Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino IST, Genova

Nel 2014, ESMO (*European Society For Medical Oncology*), AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) e NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) hanno rivisto e aggiornato le linee guida sul carcinoma renale metastatico, riassunte nella Tabella 1. Oltre ai trattamenti chirurgici e farmacologici, le linee guida prevedono, per i pazienti di prima linea a prognosi buona o intermedia, anche la possibilità di attuare una sorveglianza attiva (*watchful waiting*) e, per quelli a prognosi sfavorevole, la migliore terapia di supporto (*best supportive care*).

Purtroppo queste linee guida forniscono diverse raccomandazioni con la stessa forza; generalmente sono pochi gli studi clinici di confronto diretto tra i farmaci oggi utilizzati in grado di fornire gli elementi per preferire un trattamento o una sequenza di trattamenti rispetto a un altro/a.

La mancanza di uno studio clinico di confronto diretto tra le principali terapie oggi disponibili è particolarmente sentita nel caso di pazienti che passano a farmaci di seconda e terza linea; in tali casi, la scelta dell'oncologo è complicata,

Tabella 1. Linee guida 2015 per il trattamento del carcinoma renale metastatico

			ESMO
Istologia e linea di trattamento	Gruppo di rischio	Trattamenti standard	Trattamenti opzionali
<b>Prima linea a cellule chiare</b>	<i>Rischio favorevole o intermedio</i>	Sunitinib [I, A], bevacizumab + IFN- $\alpha$ [I, A], pazopanib [I, A]	IL-2 ad alte dosi [III, C], sorafenib [II, B], bevacizumab + IFN- $\alpha$ a basse dosi [III, A]
	<i>Rischio alto</i>	Temsirolimus [II, A]	Sunitinib [II, B], sorafenib [III, B]
<b>Seconda linea a cellule chiare</b>	<i>Dopo citochine</i>	Axitinib [I, A], sorafenib [I, A] pazopanib [II, A]	Sunitinib [III, A]
	<i>Dopo TKi</i>	Axitinib [I, B], everolimus [II, A]	Sorafenib [II, A]
<b>Terza linea a cellule chiare</b>	<i>Dopo 2 TKi</i>	Everolimus [II, A]	
	<i>Dopo TKi e mTOR</i>	Sorafenib [I, B]	Altri TKi [IV, B], <i>rechallenge</i> [IV, B]
<b>Istologia non a cellule chiare</b>			Temsirolimus [III, B], sunitinib [III, B], sorafenib [III, B]

oltre che dalla mancanza di studi *head-to-head*, anche dall'assenza di un confronto tra sperimentazioni cliniche condotte su popolazioni differenti, dalla presenza di sole analisi retrospettive e/o di studi registrativi condotti dopo prime linee differenti (talora non più in uso) rispetto a quelle oggi utilizzate.

Va tuttavia notato che la realizzazione di uno studio di confronto ben fatto, in grado di rispondere alle domande degli oncologi, non è semplice, almeno finché non saranno definiti precisamente i fattori predittivi di risposta.

Recentemente sono state pubblicate alcune valutazioni che hanno analizzato gli *outcome* relativi alla sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS) e alla sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) per le sequenze di trattamento TKi-mTOR o TKi-TKi; tali analisi

hanno prodotto dati differenti o anche opposti.

In uno studio di Iacovelli e Coll. (2013), l'OS dei pazienti trattati con VEGF-mTOR-VEGF era di 38,8 mesi, mentre quella di coloro che ricevevano VEGF-VEGF-mTOR era di 52,1 mesi. Tuttavia, nel 2014 uno studio di Alimohamed e Coll. ha rilevato un'identica PFS per le due sequenze, mentre l'OS del gruppo TKi-mTOR (sequenza sunitinib-everolimus) era di 43 mesi e quella di TKi-TKi (sequenza sunitinib-sorafenib) di 23 mesi.

In attesa di uno studio di reale confronto, gli oncologi devono scegliere quotidianamente come trattare i propri pazienti in prima o in seconda linea in base ai farmaci e alla sequenza di trattamento approvati e in commercio in Italia (Tab. 2); per operare tale scelta, analizzano e assegnano un valore ai diversi fattori:

AIOM		NCCN	
Trattamenti standard	Trattamenti opzionali	Trattamenti standard	Trattamenti opzionali
Sunitinib, bevacizumab + IFN- $\alpha$ , pazopanib	IL-2 ad alte dosi, sorafenib, sorveglianza attiva	Sunitinib (categoria 1), bevacizumab + IFN- $\alpha$ , pazopanib	
Temsirolimus, sunitinib	<i>Trials</i> clinici	Temsirolimus (categoria 1)	
Sorafenib, axitinib	Pazopanib, sunitinib	Axitinib (categoria 1), sorafenib (categoria 1), sunitinib (categoria 1), pazopanib (categoria 1)	IL-2 ad alte dosi in categorie selezionate di pazienti (categoria 2B)
Everolimus, axitinib	Sorafenib	Everolimus (categoria 1), axitinib (categoria 1)	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, temsirolimus (categoria 2B), bevacizumab (categoria 2B)

**Tabella 1.** Farmaci con indicazione per il carcinoma renale metastatico in commercio in Italia (studi pivotal) [modificata graficamente da: Figlin RA et al. 2013]

Farmaco	Linea trattamento	Target	Farmaco di confronto	Efficacia	Anno di approvazione (Italia)
Sunitinib	Prima	VEGFR/PDGFR	IFN- $\alpha$	PFS: 11 vs. 5 mesi OS: 26,4 vs. 21,8 mesi	2006
Pazopanib	Prima	VEGFR/PDGFR, c-KIT	Placebo	PFS: 7,4-11,1 vs. 2,8-4,2 mesi OS: 22,9 vs. 20,5 mesi	2010
Bevacizumab (più IFN- $\alpha$ )	Prima	VEGF	IFN- $\alpha$	PFS: 10,2 vs. 5,4 mesi OS: 23,3 vs. 21,3 mesi	2007
Temsirolimus	Prima	mTORC1	IFN- $\alpha$	PFS: 5,5 vs. 3,1 mesi OS: 10,9 vs. 7,3 mesi	2007
Sorafenib	Seconda	VEGFR/PDGFR	Placebo	PFS: 5,5 vs. 2,8 mesi OS: 17,8 vs. 14,3 mesi	2006
Everolimus	Seconda	mTORC1	IFN- $\alpha$	PFS: 4,9 vs. 1,9 mesi	2009
Axitinib	Seconda	VEGFR/PDGFR/c-KIT	Sorafenib	PFS: 6,7 vs. 4,7 mesi	2013

### Fattori legati alla malattia

- Profilo prognostico (Motzer/Heng/IMDC)
- Caratteristiche della malattia (sede/sintomi/DFS)
- Istologia

### Fattori legati al farmaco

- Strategie sequenziali

- Profilo di tossicità
- Via di somministrazione (orale *vs* intravenosa)

### Fattori legati al paziente

- Età e comorbidità
- Preferenza del paziente
- Sintomatologia

## La pratica nel trattamento del carcinoma renale metastatico

### Discussione plenaria

Moderatore Prof. Francesco Boccardo – Direttore Oncologia Medica, I.R.C.C.S. Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino IST, Genova

### Obiettivi del trattamento del carcinoma renale metastatico

Oggi, con il 50% dei pazienti che arriva in seconda linea e circa il 13% in terza, l'obiettivo principale della pratica clinica quotidiana degli

specialisti partecipanti all'incontro è l'aumento dell'OS e ciò coincide anche con l'interesse del paziente. Tuttavia, negli studi clinici l'efficacia di un farmaco rispetto a un altro viene verificata sulla base della PFS, che rappresenta un para-

metro utile nei congressi medici, ma di scarsa importanza per il paziente.

Dai farmaci a bersaglio molecolare i medici non si attendono tanto una regressione, ma piuttosto una stabilizzazione della malattia e tendono a mantenere il trattamento in corso di fronte a un beneficio clinico ed eventualmente anche in caso di una minima progressione, la cui gravità viene valutata attentamente anche con l'aiuto di altri specialisti.

Durante il dibattito è emerso che uno degli obiettivi principali per gli specialisti partecipanti è il mantenimento di una soddisfacente qualità di vita (*Quality of Life*, QoL) per il paziente in corso di trattamento e tutti pongono molta attenzione alla gestione e alla prevenzione degli eventi avversi, fattori che influiscono negativamente sulla QoL. Gli oncologi partecipanti alla tavola rotonda hanno dichiarato la propria preferenza per farmaci attivi per via orale, rispetto a quelli somministrati per via intravenosa, con le ripercussioni positive sulla qualità di vita del malato che esercita la somministrazione orale rispetto a quella endovenosa.

### **Criteri di scelta nel trattamento del carcinoma renale metastatico**

I criteri di scelta del trattamento di prima e di seconda linea sono stati discussi e analizzati approfonditamente dai partecipanti. I clinici intervenuti basano le loro decisioni su diversi fattori correlati alla malattia (profilo prognostico, caratteristica della malattia, istologia), al farmaco (strategie sequenziali, profilo di tossicità, via di somministrazione orale o endovenosa) e al paziente (età, comorbidità, preferenze del paziente, quadro sintomatologico). Gli studi clinici e le linee guida

vengono considerati nella scelta terapeutica, ma i dati disponibili non sembrano fornire una risposta esaustiva ai quesiti clinici dei medici.

Nella scelta terapeutica, tutti i partecipanti tengono in considerazione le caratteristiche del paziente e della malattia al momento della visita. Vengono raramente prese in considerazione scelte basate su strategie di sequenza e la scelta del trattamento di prima linea non tiene conto di eventuali "limitazioni" prescrittive di tipo regolatorio ai farmaci utilizzabili in seconda linea. Questo comportamento ha il suo razionale nel fatto che solo la metà dei pazienti arriva alla seconda linea di trattamento e quindi esiste il rischio di non trattare inizialmente il malato con la miglior opzione terapeutica disponibile, con l'obiettivo di avere maggiori opzioni terapeutiche in seconda linea, ma senza avere la certezza che il paziente potrà effettivamente arrivare alla seconda linea. Riveste anche importanza l'esperienza accumulata con uno specifico farmaco nel corso degli anni, perché consente di gestire al meglio la molecola e i suoi eventi avversi. Le esperienze positive, la conoscenza del farmaco e l'esperienza nella gestione dei suoi eventi avversi aumentano la confidenza nel suo utilizzo e portano gli specialisti partecipanti a utilizzarlo maggiormente, anche in pazienti che in precedenza avrebbero trattato con principi attivi diversi.

Lo scopo è trattare il paziente il più a lungo possibile, quindi si interviene anche sui dosaggi (riducendoli) e sui periodi di sospensione. Solo alcuni oncologi intervenuti utilizzano schedule diverse da quelle consigliate dal Produttore, come ad esempio sunitinib con la schedula 2:1 adottata in caso di comparsa di eventi avversi, sulla base di alcuni dati in letteratura.

Un aspetto problematico che insorge nei casi di sospensione, modifica del dosaggio o della schedula è anche di tipo regolatorio, perché la gestione farmacologica delle terapie oncologiche viene monitorata dall'AIFA; ogni variazione a quanto approvato va richiesta e deve essere approvata dall'Agenzia regolatoria. È inoltre da sottolineare che la modifica della schedula secondo modalità non approvate viene considerata un impiego *off label* e come tale va gestita.

Spesso le scelte vengono attuate tenendo conto delle tossicità dei farmaci e delle comorbidità presenti nel paziente. Tutti i partecipanti informano il paziente e lo ascoltano, ma la scelta "finale" è affidata al medico; solo pochi intervenuti parlano di condivisione della scelta terapeutica con il paziente.

La sorveglianza attiva, soprattutto in una malattia come il tumore renale, può essere una valida alternativa terapeutica e in alcuni casi, se la malattia lo consente e il paziente è d'accordo, viene attuata da diversi partecipanti. La sorveglianza attiva non è sempre una scelta facile da attuare, perché, anche se supportata da alcuni studi clinici, non è sempre facile da far comprendere al paziente che, per motivi culturali e personali, vede nel farmaco lo strumento principe di cura e per questo chiede di "fare qualcosa" subito senza aspettare una progressione della malattia, soprattutto se è giovane. Non tenere conto di questa esigenza può mettere il malato insoddisfatto "in crisi" e portarlo a rivolgersi ad altri specialisti fino a quando il suo bisogno di essere trattato farmacologicamente non venga soddisfatto. È molto importante in questo caso parlare con il paziente illustrando anche le possibili tossicità dei farmaci utilizzabili e il fatto che iniziare

la terapia con qualche mese di ritardo non inficia l'efficacia del trattamento.

### Personalizzazione del trattamento del carcinoma renale metastatico

La scelta della terapia di seconda linea è facilitata perché si basa sulla conoscenza del paziente, che ha comunque già ricevuto un trattamento a target molecolare. Maggiori problemi si pongono invece con i soggetti *primary refractory* (un gruppo che costituisce circa il 20% dei casi) e in quelli in cui la risposta terapeutica è breve (*short lived*). Nel caso di un paziente *primary refractory* la maggioranza dei partecipanti sceglie un farmaco con meccanismo d'azione differente, passando da una prima linea con inibitore TKi a una seconda linea con inibitore di mTOR, sebbene qualcuno continui con un inibitore TKi anche perché non tutte le molecole agiscono in egual modo sui diversi recettori molecolari VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e PDGF (*platelet derived growth factor*).

I partecipanti hanno posto il problema del corretto inquadramento del paziente in base ai criteri diagnostici disponibili; ad esempio, applicare i soli criteri di Motzer, che considerano soltanto la pluralità delle metastasi, ma non la loro localizzazione, potrebbe far inquadrate come a rischio intermedio un paziente *poor risk*.

Allo stato delle conoscenze attuali, i trattamenti disponibili in seconda linea, siano essi TKi o mTOR, sono considerati equivalenti.

Tuttavia, visto che l'obiettivo terapeutico principale nella seconda linea di trattamento è puntare a mantenere soprattutto una buona QoL garantendo un giusto equilibrio tra il controllo dei sintomi (controllo della SD) e la gestione



degli eventi avversi, emerge la tendenza a trattare con everolimus, a meno che non siano presenti motivi che ne precludano l'impiego, come ad esempio la presenza di pneumopatie, dislipidemie e iperglicemia.

Quando si seleziona il tipo di intervento farmacologico, l'età avanzata del paziente è un fattore che viene tenuto in considerazione. Nel caso di un paziente giovane si cerca di offrire sempre una terapia, anche perché la sorveglianza attiva difficilmente viene accettata, mentre se si tratta di un soggetto anziano si cerca di valutare il *performance status* perché ormai ci sono molti anziani in buone condizioni generali (*fit*). In Piemonte è stato validato un percorso che prevede l'esecuzione di un test di screening all'ingresso dei pazienti ultrasettantacinquenni e quelli non *fit* vengono valutati ulteriormente. Se il paziente anziano è *fit* si deve trattare come se non fosse anziano, se è *unfit* o fragile prende spazio un trattamento più tollerabile come pazopanib rispetto a sunitinib, se è fragile una sorveglianza attiva o una buona terapia di supporto.

La comparsa di eventi avversi è un fattore che fa riflettere i partecipanti sulla necessità di sospendere o modificare il trattamento per poi riprenderlo quando la tossicità è regredita o quando si ha progressione di malattia. Viene osservato che la tossicità si manifesta soprattutto nei primi mesi e la sua incidenza si riduce drasticamente se la terapia viene gestita bene in fase iniziale attraverso la modulazione della dose e la verifica di eventuali reazioni crociate con altri farmaci assunti dal paziente. È quindi molto importante riuscire a percepire in anticipo i fattori di tossicità e modularli con le variazioni di do-

saggio. Paradossalmente, la presenza di comorbidità note come epatopatie o cardiopatie favorisce la scelta perché consente di evitare il farmaco gravato da quella tossicità specifica. Spesso viene scelto il farmaco con la tossicità che si sa gestire meglio.

Va anche considerato che allo stato attuale non si è in grado di stabilire in anticipo se un paziente sarà intollerante al farmaco, alla schedula o alla dose; i farmaci utilizzati nel carcinoma renale sono quasi sempre utilizzati allo stesso dosaggio, indipendentemente da caratteristiche del paziente quali peso e altezza.

Il costo non viene considerato in prima istanza, ma è un parametro che si pone per tutti. Nella malattia renale questo aspetto è ancora più importante quando si passa dalla prima alla seconda linea. La mancanza di criteri validati di valutazione del paziente e della progressione della malattia porta al rischio di continuare a trattare un paziente con un farmaco anche quando la malattia è progredita, oppure a sospenderlo quando un'attenta valutazione della progressione potrebbe suggerire di continuarlo. Per questo motivo, diversi partecipanti considerano molto importante la valutazione multidisciplinare con un radiologo specializzato nel tumore renale, in grado di indicare con precisione l'andamento delle lesioni e avere quindi conferma dell'efficacia della terapia farmacologica.

Nella pratica clinica, la presenza di una lieve progressione va bilanciata con i benefici della terapia, soprattutto se il farmaco impiegato ha ottenuto una risposta in precedenza e sono ben gestite le problematiche di tossicità, dosaggio e condizioni generali del paziente.

## Conclusioni

- L'obiettivo terapeutico principale del trattamento del carcinoma renale metastatico è prolungare la sopravvivenza.
- I farmaci di prima e seconda linea sono parimenti efficaci. Nella scelta di un trattamento rispetto a un altro si tiene conto dei fattori prognostici, delle caratteristiche della malattia e del profilo di tossicità.
- È molto importante operare uno screening iniziale e un monitoraggio molto accurato del paziente nella fase iniziale del trattamento. Negli anziani viene valutato maggiormente il *performance status* rispetto all'età anagrafica.
- L'esperienza che un medico ha maturato con un farmaco è importante e, a parità di condizioni del paziente e delle possibilità di trattamento, il medico sceglie il farmaco che conosce meglio.
- Il costo del farmaco non viene considerato in prima istanza tra i fattori che concorrono alla scelta del farmaco, anche se sta diventando un fattore sempre più importante.
- Nella pratica clinica, la presenza di una lieve progressione va bilanciata con i benefici della terapia, soprattutto se il farmaco impiegato ha ottenuto una risposta in precedenza e sono ben gestite le problematiche di tossicità, dosaggio e condizioni generali del paziente.

## Bibliografia consigliata

- A randomised double-blind cross-over patient preference study of pazopanib versus sunitinib in treatment naïve locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (PISCES). ClinicalTrials.gov identifier: NCT01064310. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01064310>. 2014
- A study of pazopanib versus sunitinib in the treatment of subjects with locally advanced and/or metastatic renal cell carcinoma (COMPARZ). ClinicalTrials.gov identifier: NCT00720941; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00720941>. 2014
- AIOM. Linee guida TUMORI DEL RENE Edizione 2014. <http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/linee+guida/1,333,1>. Ultima consultazione: febbraio 2015
- Alimohamed N, Lee JL, Srinivas S et al. A population-based overview of sequences of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. Clin Genitourin Cancer 2014; 12: e127-31
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al.; ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25 Suppl 3: iii49-56.
- Figlin RA, Kaufmann I, Brechbiel J. Targeting PI3K and mTORC2 in metastatic renal cell carcinoma: new strategies for overcoming resistance to VEGFR and mTORC1 inhibitors. Int J Cancer 2013; 133: 788-96
- Iacovelli R, Carteni G, Sternberg CN 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
- Linee guida NCCN versione 1.2015

## RINGRAZIAMENTI

---

**Si ringraziano per la partecipazione e per il contributo scientifico fornito  
nella tavola rotonda, i seguenti Medici Specialisti:**

---

Carlo Aschele

Luciano Cannobbio

Diego Dongiovanni

Mario Franchini

Domenico Guarneri

Anna Ponzanelli

Ornella Sanguineti

Paola Vanella

Silvia Zai

---

