

## Лечение несветлоклеточного почечно-клеточного рака

PEETER PADRIK

Появление низкомолекулярных ингибиторов рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) существенно улучшило ситуацию с лечением диссеминированного почечно-клеточного рака (ПКР). Для локализованных стадий несветлоклеточного ПКР стандартом лечения остается резекция почки либо нефрэктомия. Поскольку светлоклеточный рак почки составляет более 80% всех случаев ПКР, данные об эффективности системного лечения при диссеминированном несветлоклеточном ПКР ограничены. Сунитиниб и сорафениб можно рассматривать как возможные варианты лечения, несмотря на их ограниченную эффективность. На основании результатов анализа исследования III фазы, темсиролимус также может рассматриваться как вариант лечения несветлоклеточного ПКР. В проспективных исследованиях продолжается изучение новых лекарственных средств, направленных против новых мишеней.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, несветлоклеточный рак почки, хирургическое лечение, лекарственное лечение

**Malign Tumours;** 1:35-38. © 2010 Kalachev Publishing Group

**Цитирование:** Padrik P. Treatment of Non-Clear Cell Renal Carcinoma. Malign Tumours 2010;1:35-38

### Введение

Доля почечно-клеточного рака (ПКР) составляет 2-3% от всех злокачественных новообразований. В структуре заболеваемости ПКР занимает 7 место у мужчин и 9 место у женщин. Во всем мире ежегодно регистрируются 209.000 новых случаев ПКР и 102.000 смертельных исходов вследствие этого заболевания [1]. В 80-90% случаев ПКР диагностируется светлоклеточный рак. К другим, более редким гистологическим типам относятся:

Папиллярный ПКР - 10-15%;

Хромофобный ПКР - 4-5%;

Рак из собирательных трубочек (протоков Беллини) – менее 1% случаев; медуллярный ПКР представляет собой редкий вариант рака из собирательных трубочек;

Неклассифицируемые типы - до 7% случаев [2,3].

Папиллярный ПКР включает два отдельных подтипа: 1 и 2, которые имеют различное клиническое течение. Папиллярный рак 1 типа представлен мелкими клетками со светлой цитоплазмой, а папиллярный рак 2 типа - крупными клетками и эозинофильной цитоплазмой. Последний вариант связан с худшим прогнозом и большей вероятностью развития метастазов. Среди случаев папиллярного рака также встречаются наследственные формы заболевания. При наследственном папиллярном ПКР 1 типа у пациента существует риск развития двустороннего и мультифокального поражения почек.

При этом синдроме обнаруживается мутация в половых клетках протоонкогена c-Met. Наследственный лейомиоматоз с папиллярным ПКР 2 типа (HLRCC) характеризуется повышенным риском развития множественных лейомиом кожи и матки (миоматоз матки), а также папиллярного рака почки 2 типа. Этот вариант рака почки может протекать агрессивно и рано метастазировать. У женщин с синдромом HLRCC часто появляются большие миомы матки на третьем десятилетии жизни. Основной причиной синдрома является мутация в гене фумаратгидратазы в половых клетках. У пациентов с семейным анамнезом папиллярного рака почки, лейомиоматоза кожи

**Учреждение автора:** Clinic of Hematology & Oncology, University of Tartu, Tartu, Estonia

**Контактная информация:** Peeter Padrik, Clinic of Hematology & Oncology, University of Tartu, Puusepa 8, Tartu 51014, Estonia. Email: peeter.padrik@kliinikum.ee Tel. +372 7219800  
Статья получена 01 декабря 2010; утверждена в печать 27 декабря 2010; опубликована в электронном виде 31 декабря 2010

или раннего появления миом матки рекомендуется выполнить исследование на предмет мутации фумаратгидратазы.

При выявлении папиллярного и хромофобного рака на ранних (локализованных) стадиях прогноз заболевания, как правило, более благоприятный, чем при светлоклеточном ПКР, при котором выше частота рецидивов, прогрессирования и смертность [4]. Тем не менее, в крупном ретроспективном анализе прогностическая значимость различных гистологических подтипов ПКР не была продемонстрирована [5]. В случае диссеминированного процесса прогноз хуже при несветлоклеточном раке почки [6,7]. Настоящий обзор ставит своей целью суммировать имеющиеся данные о лечении несветлоклеточного рака почки. Поиск литературы осуществлялся по базам данных PubMed и Medline, а также по материалам конференций ASCO и ESMO.

### **Лечение локализованного несветлоклеточного ПКР**

Как для светлоклеточного, так и для несветлоклеточного рака почки на ранних стадиях болезни стандартом лечения в зависимости от размера опухоли являются резекция почки или нефрэктомия [8]. Органосохраняющие операции при локализованных стадиях ПКР дают приблизительно такой же результат, как и радикальная нефрэктомия. У некоторых больных с локализованным ПКР органосохраняющая операция не может быть выполнена из-за местного распространения опухоли или ее неудобной локализации в почке. В таких ситуациях золотым стандартом остается радикальная нефрэктомия [8].

### **Лечение метастатического несветлоклеточного ПКР**

#### *Хирургическое лечение*

Мета-анализ двух рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность иммунотерапии и иммунотерапии в комбинации с паллиативной нефрэктомией у больных всеми формами метастатического ПКР, продемонстрировал лучшую выживаемость в группе комбинированного подхода [9]. Паллиативная нефрэктомия показана пациентам в удовлетворительном состоянии при отсутствии противопоказаний. В наступившую эпоху таргетных препаратов значение паллиативной нефрэктомии неизвестно, однако, продолжается ряд исследований, изучающих этот вопрос.

При несветлоклеточном ПКР при наличии технической возможности также показано удаление солитарных метастазов.

#### *Лекарственное лечение*

При выявлении нерезектабельного или диссеминированного рака почки основным способом лечения остается лекарственная терапия. Наши представления о лечении диссеминированного ПКР основаны на данных нескольких рандомизированных исследований III фазы, однако в отношении лечения несветлоклеточного ПКР данных об относительной эффективности каких-либо препаратов в настоящее время очень мало. В большинстве опорных исследований III фазы, в которых изучались новые препараты, критерии не позволяли включать пациентов с несветлоклеточным ПКР [10-15]. Примечательным исключением стало исследование III фазы, в котором темсиrolimus изучался у пациентов с плохим прогнозом [16].

#### *Темсиrolimus*

В рандомизированном исследовании III фазы изучалась эффективность темсиrolимуса у больных метастатическим ПКР с плохим прогнозом. Пациенты были распределены в группы: 1) интерферон альфа (ИФН) 3 млн Ед/п/к 3 р/нед. с эскалацией дозы до 18 млн Ед; 2) темсиrolimus 25 мг в/в еженедельно или 3) темсиrolimus 15 мг еженедельно в сочетании с ИФН 6 млн Ед 3 р/нед. Приблизительно 20% больных, принимавших участие в исследовании, имели недифференцированный или несветлоклеточный ПКР. Темсиrolimus достоверно влиял на общую выживаемость по сравнению с ИФН (10,9 по сравнению с 7,3 мес.,  $p=0,008$ ). Комбинированное лечение каких-либо преимуществ не показало [16].

Анализ подгрупп в данном исследовании продемонстрировал, что у больных светлоклеточным и другими вариантами ПКР, получавших лечение темсиrolимусом, медианы общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования были сравнимы. [17]. Напротив, у пациентов несветлоклеточным раком почки, которые получали лечение ИФН, медиана общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования оказалась меньше, чем в группе светлоклеточного ПКР. У пациентов, получавших темсиrolimus, в 59% и 68% случаев наблюдалось уменьшение размеров опухоли при светлоклеточном и несветлоклеточном гистологическом вариантах соответственно. У больных, получавших лечение ИФН,

только в 35% и 14% случаев наблюдалось уменьшение размеров опухоли при светлоклеточном и несветлоклеточном гистологическом вариантах. Однако, темсиролимус не увеличивал общую частоту объективных ответов по сравнению с ИФН. Применение темсиролимуса было сопряжено с большей клинической пользой в сравнении с ИФН вне зависимости от гистологического типа опухоли, и потому препарат может быть рекомендован при любых гистологических вариантах [17]. В настоящее время для улучшения результатов лечения изучается последовательное назначение темсиролимуса или его комбинации с другими таргетными препаратами.

### *Эрлотиниб*

В проспективном исследовании II фазы изучали применение эрлотиниба у 45 больных метастатическим папиллярным ПКР. Эрлотиниб в дозе 150 мг/сут продемонстрировал умеренную эффективность и хорошую переносимость. Частота ответов на лечение составила 11%, а медиана общей выживаемости - 27 мес. (95% ДИ, 13-36) [18]. Трудно сделать какие-либо точные выводы на основании этого исследования, так как в нем не было группы сравнения. Тем не менее, полученные результаты могут стать основанием для планирования дальнейших исследований.

### *Сунитиниб и сорафениб*

Из-за отсутствия данных рандомизированных исследований, оценить эффективность сунитиниба или сорафениба у пациентов с метастатическим несветлоклеточным ПКР представляется возможным, только используя результаты ретроспективных исследований отдельных медицинских учреждений и программ расширенного доступа.

Gore и соавт. продемонстрировали данные программы расширенного доступа к сунитинибу. Общая частота ответов на лечение всей изучаемой группы (N=4349) составила 17%, медиана выживаемости без прогрессирования - 10,9 мес. (95% ДИ 10,3-11,2 мес.), а медиана общей выживаемости - 18,4 мес. (95%, ДИ 17,4-19,2). В подгруппе больных несветлоклеточным ПКР (N=588) частота ответов была 11%, медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,8 мес. (95% ДИ, 6,3-8,3), медиана общей выживаемости - 18,2 мес. (95% ДИ 16,6-19,8) [19]. Авторы пришли к выводу, что сунитиниб эффективен и при несветлоклеточном ПКР.

Ravaud и соавт. опубликовали результаты ис-

следования II фазы, в котором изучался сунитиниб в первой линии терапии папиллярного ПКР 1 и 2 типа. Авторы приводят результаты лечения 28 больных с периодом наблюдения 5 месяцев. У одного пациента был отмечен частичный ответ на лечение, у 16 - стабилизация болезни [20]. Авторы заключают, что хотя и наблюдается некоторый эффект, все же частота ответов ниже, чем при светлоклеточных формах ПКР.

Plimack и соавт. приводят результаты исследования II фазы, в котором сунитиниб назначали при папиллярном ПКР. В исследовании приняли участие 20 пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования была очень небольшой - 1,6 мес. (95% ДИ, 1,3-12), объективных ответов на лечения зарегистрировано не было [21].

Molina и соавт. сообщают о результатах исследования II фазы, в котором сунитиниб применяли при диссеминированном несветлоклеточном ПКР. Среди 23 пациентов (оценено - 22) 8 человек имели папиллярный ПКР, остальные - другие типы несветлоклеточного рака почки. Результаты включали один частичный ответ у пациента с неклассифицируемой опухолью, 15 случаев стабилизации болезни и 6 случаев прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,5 мес. (95% ДИ, 2,5-7,1) для всех 23 больных, и 5,6 мес. для 8 больных папиллярным ПКР (95% ДИ, 1,4-7,1) [22].

212 пациентов несветлоклеточным раком почки были включены в исследование с расширенным доступом к сорафенибу. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 34,5 недели, частичный ответ на лечение был подтвержден у 5 из 143 оцененных пациентов [23].

Choueiri и соавт. приводят результаты многоцентрового анализа эффективности сунитиниба и сорафениба у больных метастатическим папиллярным или хромофобным ПКР (N=53). Частота объективных ответов составила 10%, выживаемость без прогрессирования - 8,6 мес., а общая выживаемость - 19,6 мес. [24].

У 3 (25%) из 12 больных хромофобным ПКР удалось добиться ответа на лечение (2 - получали сорафениб и 1 - сунитиниб). Выживаемость без прогрессирования в этой группе составила 10,6 мес. У 2 (4,8%) из 41 больных папиллярным ПКР также удалось добиться ответа на лечение (оба получали лечение сунитинибом). Выживаемость без прогрессирования всей когорты была 7,6 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования в подгруппе больных папиллярным ПКР, получавших лечение сунитинибом, составила 11,9 мес., по сравнению с 5,1 мес. у больных на сорафенибе ( $P < 0,001$ ) [24].

Эффективность сунитиниба и сорафениба, измеряемая по таким показателям как частота ответов на лечение и выживаемость без прогрессирования, в данной серии наблюдений оказалась ниже, чем показатели, приводимые для больных светлоклеточным раком почки. Другие проспективные исследования этих препаратов с участием пациентов с несветлоклеточным раком почки в настоящее время продолжаются.

### Химиотерапия

Результаты клинических исследований с применением капецитабина или гемцитабина ± 5-ФУ при диссеминированном ПКР, а также схемы с включением доксорубина при саркоматоидном ПКР показали минимальную или весьма умеренную активность режимов у пациентов с прогрессированием заболевания после иммунотерапии [25, 26].

### Заключение

Радикальная нефрэктомия или резекция почки остаются стандартом лечения локализованных стадий несветлоклеточного ПКР. В настоящее время нет стандарта терапии метастатического несветлоклеточного ПКР вследствие отсутствия проспективных рандомизированных исследований III фазы, проведенных для изучения данной проблемы. Поскольку в исследовании III фазы с темсиролимусом было включено довольно большое число больных несветлоклеточным ПКР, данный препарат может рассматриваться как один из вариантов лечения несветлоклеточного ПКР.

Ретроспективные анализы демонстрируют эффективность сунитиниба и сорафениба. Проспективные исследования, которые позволят выяснить, являются ли ингибиторы mTOR более эффективными, чем ингибиторы VEGF при несветлоклеточном ПКР, все еще продолжаются. До тех пор, пока результаты не будут получены, мы, вероятнее всего, можем рекомендовать пациентам с диссеминированным несветлоклеточным ПКР такое же лечение, как и для светлоклеточного ПКР. Исследования новых препаратов и изучение новых мишеней терапии являются приоритетными направлениями для данного гистологического типа опухоли.

### Литература

1. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C.

Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev.* 2008 May;34(3):193-205.

2. Reuter VE, Presti JC, Jr. Contemporary approach to the classification of renal epithelial tumors. *Semin Oncol.* 2000 Apr;27(2):124-37.

3. Reuter VE. The pathology of renal epithelial neoplasms. *Semin Oncol.* 2006 Oct;33(5):534-43.

4. Beck SD, Patel MI, Snyder ME, Kattan MW, Motzer RJ, Reuter VE, et al. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2004 Jan;11(1):71-7.

5. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 20;23(12):2763-71.

6. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol.* 2002 May 1;20(9):2376-81.

7. Ronnen EA, Kondagunta GV, Ishill N, Spodek L, Russo P, Reuter V, et al. Treatment outcome for metastatic papillary renal cell carcinoma patients. *Cancer.* 2006 Dec 1;107(11):2617-21.

8. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol.* 2010 Sep;58(3):398-406.

9. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* 2004 Mar;171(3):1071-6.

10. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 10;27(20):3312-8.

11. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2007 Jan 11;356(2):115-24.

12. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.

13. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1061-8.

14. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab Plus Interferon Alfa Compared With Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 20.

15. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* Jun 14.

16. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2007 May 31;356(22):2271-81.

17. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, 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(2):202-9.

18. Gordon MS, Hussey M, Nagle RB, Lara PN, Jr., Mack PC, Dutcher J, et al. Phase II study of erlotinib in patients with locally advanced or metastatic papillary histology renal cell cancer: SWOG S0317. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5788-93.

19. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol.* 2009 Aug;10(8):757-63.

20. Ravaud A, et al. First-line sunitinib in type I and II papillary renal cell carcinoma (PRCC): SUPAP, a phase II study of the French Genito-Urinary Group (GETUG) and the Group of Early Phase trials (GEP). *J Clin Oncol (Meeting Abstr)* 2009 27: 5146. 2009.

21. Plimack E, et al. Sunitinib in papillary renal cell carcinoma (pRCC): Results from a single-arm phase II study. *J Clin Oncol (Meeting Abstr)* 2010, 28:4604. 2010.

22. Molina AM, Feldman DR, Ginsberg MS, Kroog G, Tickoo

SK, Jia X, et al. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma. *Invest New Drugs.* 2010 Aug 14.

23. Stadler W, et al. The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial: Safety and efficacy in patients (pts) with non-clear cell (NCC) renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007 25, 5036. 2007.

24. Choueiri TK, Plantade A, Elson P, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 1;26(1):127-31.

25. Oevermann K, Buer J, Hoffmann R, Franzke A, Schradler A, Patzelt T, et al. Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2000 Sep;83(5):583-7.

26. Wenzel C, Locker GJ, Schmidinger M, Mader R, Kramer G, Marberger M, et al. Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma failing immunotherapy. *Am J Kidney Dis.* 2002 Jan;39(1):48-54.