

## Современные возможности лечения несветлоклеточного почечно-клеточного рака

И. В. Тимофеев

Бюро по изучению рака почки, Российское общество клинической онкологии;  
Россия, 109147, Москва, пер. Маяковского, 2

Контакты: Илья Валерьевич Тимофеев office@kidneytumor.org

Несветлоклеточный почечно-клеточный рак представлен несколькими гистологическими вариантами. Биология опухоли существенно влияет на течение заболевания. Несмотря на единство хирургического лечения светлоклеточного и несветлоклеточного рака почки, прогноз пациентов с формально одинаковыми стадиями может отличаться. Чувствительность опухоли к лекарственной терапии также зависит от гистологического подтипа. В статье подробно рассматриваются современные возможности лечения папиллярного, хромофобного и других видов почечно-клеточного рака.

**Ключевые слова:** несветлоклеточный почечно-клеточный рак, классификация, прогноз, хирургическое лечение, таргетная терапия

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-24-33

### Current treatment approach to non-clear cell renal carcinoma

I. V. Tsimafeyev

Kidney Cancer Research Bureau, Russian society of clinical oncology;  
2 Mayakovskogo pereulok, Moscow, 109147, Russia

Non-clear cell renal cell carcinoma has various histologic subtypes. Tumor biology plays significant role in the disease development. However, despite the one surgical approach both to clear cell and non-clear cell renal carcinoma, patients' outcomes within one stage of the disease may vary. Furthermore, tumor sensitivity and its response to therapy are highly dependent on the same histologic subtype. The article gives detailed data on the current treatment of papillary, chromophobe and other histologic subtypes of renal cell carcinoma.

**Key words:** non-clear cell renal cell carcinoma, classification, prognosis, surgery, targeted therapy

#### Введение

Долгие годы проблеме несветлоклеточного почечно-клеточного рака (нПКР) уделялось существенно меньшее внимание, чем другим опухолям почки. Небольшой интерес исследователей был связан с потенциально невысокой заболеваемостью нПКР, доля которого в структуре всего почечно-клеточного рака (ПКР) не превышает 8–20 % [1, 2]. Тем не менее абсолютное число заболевших нПКР в мире исчисляется тысячами пациентов, нуждающихся в эффективном лечении.

#### Определение и классификация

нПКР объединяет большую разнородную группу опухолей. Под светлоклеточным типом подразумевается ПКР, состоящий из 50 % и более светлых клеток. Все остальные варианты ПКР были отнесены к нПКР. Данное определение использовалось в рандомизированных исследованиях лекарственных препаратов и затем закрепилось в рекомендациях и практике.

Между тем опухоли, относящиеся к группе нПКР, имеют мало общего — кардинально различаются по строению и биологии, что отражается на течении заболевания. Отличия в биологии роста могут быть внутри подтипа. Например, хорошо известно, что папиллярный ПКР 2-го типа имеет более агрессивное развитие, чем папиллярный ПКР 1-го типа.

Кроме хорошо известных видов нПКР, таких как папиллярный, хромофобный, медуллярный ПКР и рак из собирательных трубочек, Международное общество урологической патологии (International Society of Urological Pathology, ISUP) выделяет более 10 гистологических типов, относящихся к нПКР. Согласно Ванкуверской классификации злокачественных опухолей почки [3], в 2013 г. к нПКР были отнесены 5 новых типов: тубулярно-кистозный ПКР, светлоклеточный папиллярный ПКР, приобретенная кистозная болезнь, ассоциированная с ПКР, ПКР с транслокацией в семействе MiT (в частности, t(6;11) ПКР) и наследственный лейомиоматоз, ассоциированный

с ПКР. Эксперты выделили еще 3 редкие опухоли, которые могут войти в классификацию: ПКР с транслокацией ALK, фолликулярный ПКР, подобный раку щитовидной железы, и ПКР, ассоциированный с недостаточностью сукцинатдегидрогеназы В. Ванкуверская классификация в ближайшее время ляжет в основу очередного пересмотра классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения.

Отличий в классификации TNM между светлоклеточным ПКР и нПКР нет [4]. Известно, что разделение ПКР по стадиям TNM основывается на прогнозе пациентов, на который влияют размер опухоли, вовлеченность лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов. Прогноз больных нПКР может отличаться по этим параметрам. Например, в нескольких ретроспективных исследованиях авторы продемонстрировали отсутствие влияния метастазов в региональные лимфатические узлы (N0 по сравнению с N1–N2) на опухолевоспецифическую выживаемость (ОСВ) у пациентов с различными подтипами папиллярного ПКР [5], существенные различия в ОСВ пациентов с кистозным и светлоклеточным ПКР со стадией pT1b/T2 [6], достоверное повышение частоты синхронного метастазирования у больных светлоклеточным ПКР по сравнению с папиллярным ( $p = 0,002$ ) и хромофобным ( $p = 0,02$ ) ПКР независимо от размера первичной опухоли [7] или наличие только 1 независимого фактора, влияющего на общую выживаемость (ОВ) больных медуллярным ПКР, – метастазов на момент постановки диагноза [8]. В многоцентровом ретроспективном исследовании, объединившем 4941 пациента со светлоклеточным и папиллярным ПКР, было отмечено значимое влияние гистологического подтипа рака почки независимо от других факторов многофакторного анализа (пол, возраст, стадия T, степень дифференцировки) на ОСВ у пациентов со стадией pT1–4, N/M0 [9]. Пятилетняя ОСВ составила 94,5 % в группе пациентов с папиллярным ПКР и 86,9 % в группе светлоклеточного ПКР (отношение рисков (ОР) 0,45;  $p < 0,001$ ). Также авторы выявили отличия в 5-летней ОВ: 90,0 % по сравнению с 81,2 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. Напротив, пациенты с метастатическим папиллярным ПКР имели худшие результаты выживаемости, чем пациенты со светлоклеточным ПКР: 5-летняя ОСВ составила 17,9 и 23,5 % ( $p = 0,05$ ), 5-летняя ОВ – 15,9 и 22,1 % ( $p = 0,035$ ).

Небольшое количество наблюдений и проспективных исследований ограничивает возможность проведения полноценного метаанализа, который позволил бы составить представление о различиях в классификации TNM светлоклеточного и несветлоклеточного рака почки.

#### Хирургическое лечение нПКР

Принципы хирургического лечения являются едиными для ПКР [10]. В рандомизированном исследова-

нии III фазы EORTC сравнивали эффективность радикальной нефрэктомии (РНЭ) и органосохраняющего лечения у больных ПКР [11]. Группы были сопоставимы по гистологическому типу рака почки. Светлоклеточный ПКР в группах РНЭ и органосохраняющего лечения имели соответственно 59,7 и 66 % больных. Оценку влияния гистологического типа опухоли на ОВ, как главный критерий эффективности, не проводили. Следовательно, выводы этого исследования распространяются на всю популяцию больных ПКР, что находит отражение в реальной практике. Так, в 2 крупных ретроспективных анализах ( $n = 2675$  [12] и  $n = 4824$  [9]) было показано, что резекция почки выполняется достоверно чаще, чем РНЭ ( $p < 0,001$ ) у пациентов с нПКР и стадией  $\leq T3a$ . В первом исследовании отличий по ОВ между гистологическими типами ПКР не наблюдалось (ОР 0,90;  $p = 0,25$ ) [12]. В другом исследовании, как было описано выше, авторы выявили преимущества в выживаемости у больных нПКР [9]. У пациентов с локализованным кистозным ПКР (T1–2) РНЭ выполняли чаще – в 60 % случаев, а резекцию почки – в 40 % ( $p < 0,001$ ). Отличия в выборе РНЭ в группе кистозного ПКР были достоверны по сравнению со светлоклеточным ПКР ( $p < 0,001$ ), несмотря на то, что в этом исследовании частота встречаемости маленьких опухолей, стадии T1a была достоверно выше в группе кистозного ПКР [6].

Если для локализованного рака почки выживаемость пациентов с различными гистологическими типами после хирургического лечения не отличается или даже лучше для нПКР, то в группе больных с опухолями  $\geq T3a$  тенденция обратная. нПКР расценивается как неблагоприятный прогностический фактор, особенно у пациентов с опухолевым тромбом. В многофакторном анализе K. Zargar-Shoshtari и соавт. [13] отметили отрицательное влияние несветлоклеточного гистологического типа на безрецидивную выживаемость (ОР 2,98;  $p = 0,02$ ) и ОВ (ОР 4,03;  $p = 0,01$ ) пациентов, перенесших РНЭ с тромбэктомией. В другом ретроспективном многоцентровом анализе с включением 465 больных ПКР с опухолевым тромбом нПКР был среди независимых факторов, влияющих на риск рецидива после операции (ОР 2,13) [14]. Негативное влияние нПКР на исходы хирургического лечения больных с тромбом подтверждает крупный анализ D. Tilki и соавт. [15]. В 22 центрах США и Европы 1774 пациента с ПКР и опухолевым тромбом после нефрэктомии и тромбэктомии были включены в анализ. Общая 5-летняя ОСВ составила 53,4 %. По классификации клиники Mayo I уровень тромба был у 38,5 % больных, II – у 30,6 %, III – у 17,3 % и IV – у 13,5 %. Светлоклеточный ПКР имели 89,9 % пациентов, папиллярный – 8,5 %, хромофобный – 1,6 %. В однофакторном анализе наличие папиллярного ПКР было связано с ухудшением ОСВ в сравнении

со светлоклеточным ПКР ( $p < 0,001$ ). В многофакторном анализе было подтверждено, что папиллярный ПКР является независимым прогностическим фактором, влияющим на выживаемость (ОР 1,62;  $p < 0,05$ ). Другими независимыми неблагоприятными факторами были высокий уровень тромбоцитов, наличие метастазов в лимфатических узлах и отдаленных метастазов, а также вовлечение жировой клетчатки.

В настоящее время адьювантная терапия нПКР, снижающая риск прогрессирования, не разработана. Наблюдение и участие в клинических исследованиях остаются единственными возможными опциями после хирургического лечения.

### Лекарственное лечение нПКР

Лекарственное лечение проводится пациентам с метастатическим нПКР. Также как для выбора 1-й линии терапии метастатического светлоклеточного ПКР, оценка прогноза является принципиальной для назначения терапии больным нПКР [16].

В процессе изучения эффективности лекарственных препаратов появлялись различные модели стратификации риска и разделения пациентов на прогностические группы. При изучении эффективности иммунотерапии была создана модель MSKCC [17]. При изучении темсиролимуса в рандомизированном исследовании ARCC появилась адаптированная модель, предложенная G. Hudes и соавт. [18]. Наконец, при изучении селективных ингибиторов VEGFR 2-го поколения (акситиниб) появилась модель IMDC, предложенная Heng и соавт. [19].

В практическом здравоохранении оценка прогноза требуется для выделения группы плохого (неблагоприятного) прогноза пациентов с нПКР, не получавших ранее терапию. При отнесении пациента в группу плохого прогноза единственной опцией лекарственного лечения с максимальным уровнем доказательности является темсиролимус. Следовательно, прогноз пациента необходимо оценивать по критериям исследования ARCC (G. Hudes и соавт.), в котором изучался этот препарат.

Факторы риска, негативно влияющие на продолжительность жизни, в модели ARCC включают:

- высокую активность лактатдегидрогеназы сыворотки (превышающую верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза);
- высокий уровень кальция сыворотки (скорректированный уровень  $> 10$  мг/дл или 2,5 ммоль/л);
- уровень гемоглобина ниже нормы;
- время с момента постановки диагноза до появления показаний к системному лечению  $< 1$  года;
- индекс по шкале Карновского  $\leq 70$ ;
- метастатическое поражение 2 и более органов.

Пациенты с 0–2 факторами риска относятся к группе благоприятного/промежуточного прогноза.

Больные с 3 и более факторами риска относятся к группе плохого прогноза.

Пациентам в удовлетворительном состоянии, являющимся кандидатами для таргетной терапии, должна выполняться паллиативная нефрэктомия [20] или некоторым пациентам с хорошим прогнозом и маленькими опухолями – циторедуктивная абляция [21].

### Ингибиторы mTOR

Ингибиторы mTOR используют в терапии различных опухолей, в том числе метастатического ПКР [22, 23]. Согласно международным рекомендациям [24, 25] пациентам с метастатическим нПКР и плохим прогнозом показано назначение ингибитора mTOR темсиролимуса. Мнение экспертов основывается на результатах крупного рандомизированного исследования III фазы ARCC [18]. Все пациенты ( $n = 626$ ) были рандомизированы в группу интерферона (ИФН) ( $n = 207$ ), темсиролимуса в дозе 25 мг ( $n = 209$ ) или комбинации темсиролимуса в дозе 15 мг и ИФН ( $n = 210$ ). При стратификации учитывали наличие нефрэктомии в анамнезе и географический регион. Число пациентов с нПКР в группах было одинаковым и составило 20 % ( $n = 124$ ) в общей популяции, что было достаточным для статистически обоснованного вывода об эффективности препарата в этой когорте больных. Темсиролимус вводили внутривенно в течение 30–60 мин еженедельно до развития прогрессирования или неприемлемой токсичности. Главным критерием эффективности в исследовании была ОВ.

В группе пациентов, получавших только темсиролимус, отмечено статистически значимое увеличение ОВ ( $p = 0,008$ ). Медиана ОВ больных нПКР в группе темсиролимуса составила 11,6 мес, а в группе ИФН – 4,3 мес [26]. Различия оказались статистически достоверными (ОР 0,49). Если эффективность темсиролимуса у пациентов с различными гистологическими вариантами оставалась одинаковой (медиана ОВ в группе больных светлоклеточным ПКР 10,7 мес), эффективность ИФН у больных нПКР значительно снижалась (медиана ОВ в группе больных светлоклеточным ПКР 8,2 мес). Следовательно, использовать иммунотерапию у пациентов с нПКР представляется нецелесообразным.

Дополнительным критерием эффективности в данном исследовании была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Медиана ВБП в группе темсиролимуса у больных нПКР составила 7 мес и только 1,8 мес – в группе ИФН (ОР 0,38). Назначение темсиролимуса приводило к статистически значимому повышению частоты контроля над болезнью в течение  $\geq 24$  нед по сравнению с ИФН (40,5 % против 8,3 %,  $p = 0,002$ ). Авторы сделали вывод об эффективности темсиролимуса у пациентов с нПКР. Эффективность другого ингибитора mTOR, эверолимуса, также изуча-

ли у больных метастатическим нПКР. На конгрессе ASCO 2014 были представлены результаты рандомизированного исследования II фазы ESPN, в котором сравнивали эффективность эверолимуса и сунитиниба в группе больных нПКР преимущественно с хорошим и промежуточным прогнозом, не получавших ранее лечение [27]. Папиллярный ПКР имели 27 больных, хромофобный — 11, неклассифицируемый ПКР — 9. На момент первого анализа 73 пациента были рандомизированы в группу эверолимуса или в группу сунитиниба. При прогрессировании предусматривался кроссовер. Первичной конечной точкой оценки была ВБП в 1-й линии терапии. Статистическая гипотеза предусматривала улучшение ВБП до 20 нед при использовании эверолимуса при сравнении с 12 нед для сунитиниба. Вторичные конечные точки включали ВБП во 2-й линии, безопасность и ОВ.

Медиана ВБП в 1-й линии была 6,1 мес в группе сунитиниба и 4,1 мес в группе эверолимуса ( $p = 0,25$ ). Частота объективных ответов составила 12 % для сунитиниба и 0 % для эверолимуса. Перекрестно получить 2-ю линию терапии смогли 38 пациентов (по 19 пациентов из каждой группы). Медиана ВБП во 2-й линии составила 1,8 и 4,3 мес для сунитиниба и эверолимуса соответственно. При использовании сунитиниба в 1-й линии ОВ была достоверно лучше ( $p = 0,01$ ). Неожиданной токсичности не отмечено. Авторы сделали вывод, что эверолимус не может быть рекомендован в качестве 1-й линии терапии несветлоклеточного рака почки, поэтому дальнейший набор в исследование был преждевременно закрыт.

Результаты рандомизированного исследования II фазы ASPEN также оказались неудовлетворительными для эверолимуса [28]. Так, 108 пациентов с метастатическим папиллярным (66 %), хромофобным (15 %) или неклассифицируемым (15 %) ПКР, не получавшие ранее терапию, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу эверолимуса ( $n = 57$ ) или в группу сунитиниба ( $n = 51$ ). Главным критерием эффективности была ВБП.

ВБП увеличилась на фоне сунитиниба до 8,3 мес по сравнению с 5,6 мес при применении эверолимуса (ОР 1,41). При этом 27, 59 и 14 % больных имели соответственно благоприятный, промежуточный и плохой прогноз по критериям MSKCC. Сунитиниб оказался лучше эверолимуса в группе благоприятного прогноза (медиана ВБП 14,0 и 5,7 мес соответственно), промежуточного прогноза (6,5 и 4,9 мес), у пациентов с папиллярным (8,1 и 5,5 мес) и неклассифицируемым ПКР (11,5 и 5,6 мес). Эверолимус увеличивал ВБП в группе пациентов с плохим прогнозом (6,1 мес по сравнению с 4,0 мес для сунитиниба) и хромофобным ПКР (11,4 и 5,5 мес). Медиана ОВ составила 13,2 мес в группе эверолимуса и 31,5 мес в группе су-

нитиниба (ОР 1,17). Частота нежелательных побочных явлений выше III степени токсичности была больше в группе сунитиниба, чем в группе эверолимуса, — 65 % по сравнению с 47 %. Таким образом, в исследовании ASPEN была продемонстрирована положительная тенденция во влиянии сунитиниба на ВБП и ОВ больных нПКР по сравнению с эверолимусом. Между тем, впервые исследователи продемонстрировали возможную эффективность эверолимуса в группе пациентов с хромофобным ПКР и плохим прогнозом.

Эффективность эверолимуса в терапии папиллярного рака почки оценивали в исследовании II фазы RAPTOR, в котором приняли участие 92 пациента [29]. Папиллярный ПКР был подтвержден у 76 % больных, в том числе 2-й тип — в 59 % случаев, 1-й — в 33 % случаев. У 9 % больных данные отсутствовали. Шестимесячная ВБП составила 34,1 %. Медиана ВБП во всей группе больных была 3,7 мес, а медиана ОВ — 21,1 мес. Ожидается, что больные папиллярным ПКР 1-го типа имели лучшие показатели как ВБП (7,6 мес по сравнению с 3,7 мес для 2-го типа), так и ОВ (28,0 и 20,3 мес соответственно). Несмотря на то, что в исследовании подтверждена первичная конечная точка, результаты ВБП являются достаточно скромными, учитывая назначение препарата в 1-й линии терапии.

В табл. 1 обобщены результаты исследований ARCC, ESPN, ASPEN и RAPTOR.

Выбор терапии светлоклеточного ПКР зависит от предшествующего лекарственного лечения [24]. В настоящее время получены убедительные доказательства эффективности терапии светлоклеточного ПКР в 1, 2 и 3-й линиях [30,31]. В частности, ингибиторы mTOR могут использоваться в качестве терапии 2-й и 3-й линий. Однако остается вопрос, являются ли они эффективными в последовательной терапии нПКР. К сожалению, крупные исследования, отвечающие на этот вопрос, не проводились.

В исследовании II фазы Y. Koh и соавт. включили 49 пациентов с метастатическим нПКР, из которых 46,9 % получали ранее ингибиторы VEGFR [32]. Больным назначался эверолимус 10 мг ежедневно до прогрессирования или до развития выраженной токсичности. Медиана ВБП в общей популяции составила 5,2 мес. Достоверных различий в ВБП по фактору предшествующего лечения не было. Так, медиана ВБП в группе пациентов, не получавших и получавших в 1-й линии терапию, была соответственно 5,3 и 3,7 мес ( $p = 0,110$ ). ОВ также не различалась между группами ( $p = 0,740$ ). Ее медиана была 14 мес. Большое влияние на ВБП оказывал гистологический подтип. Пациенты с хромофобным ПКР имели тенденцию к продолжительной ВБП (13,1 мес), хотя этот вариант не влиял на увеличение продолжительности жизни ( $p = 0,393$ ). В целом это небольшое исследование подтверждает известные для светлоклеточного ПКР дан-

**Таблица 1.** Результаты исследований ингибиторов *mTOR* в 1-й линии терапии метастатического *nПКР*

Показатель	ARCC	ESPN	ASPEN	RAPTOR
Число оцененных пациентов с <i>nПКР</i> , <i>n</i>	124	73	108	86
Препарат	темсиролимус	эверолимус	эверолимус	эверолимус
Прогноз	неблагоприятный	преимущественно благоприятный/промежуточный	любой	любой
ВБП, мес	7,0	4,1	5,6	3,7
ОВ, мес	11,6	10,5	13,2	21,1
Частота объективных ответов, %	5,4	0	5,0	нет данных

ные об эффективности эверолимуса во 2-й линии терапии.

В исследовании INTORSECT темсиролимус сравнивали с сорафенибом в качестве 2-й линии терапии метастатического *ПКР* [33]. Из 512 пациентов 90 (18 %) имели *nПКР*. Медиана ВБП для темсиролимуса (4,3 мес) и сорафениба (3,9 мес) была сопоставимой ( $p = 0,19$ ). Эксплораторный подгрупповой анализ ОВ показал, что сорафениб эффективнее темсиролимуса у больных с нефрэктомией в анамнезе ( $p = 0,002$ ), более долгим периодом предшествующей терапии сунитинибом ( $> 180$  дней,  $p = 0,02$ ), промежуточным прогнозом ( $p = 0,002$ ) и светлоклеточным вариантом ( $p = 0,002$ ), однако у пациентов с *nПКР* сорафениб не оказался лучше темсиролимуса (ОР 1,42).

Эффективность темсиролимуса в ежедневной реальной практике оценивали проспективно в многоцентровом исследовании STARTOR [34], в ходе которого 386 пациентов получали темсиролимус в стандартной дозе 25 мг. Из них 56 (15 %) больных имели папиллярный и хромофобный метастатический *ПКР*. По критериям Nudes 1,3; 27,7 и 31,3 % больных относились к группам благоприятного, промежуточного и плохого прогноза соответственно. У 39,6 % пациентов прогноз не был определен. В 1-й линии терапии темсиролимус был назначен 162 (42 %) больным; 90 (23,3 %) и 134 (35,7 %) участников получили препарат во 2-й, 3-й и последующих линиях. Гистологический тип опухоли не влиял на частоту контроля темсиролимуса над болезнью (42 и 36 % соответственно у больных со светлоклеточным и несветлоклеточным раком почки,  $p = 0,38$ ), на ВБП (медиана 5,4 и 4,9 мес соответственно,  $p = 0,56$ ) или на ОВ (медиана 10,5 и 9,8 мес соответственно,  $p = 0,24$ ). Интересным представляется отсутствие различий в ВБП и ОВ при назначении темсиролимуса в 1-й или последующих линиях терапии. Медиана ВБП составила 5,3 мес в группе пациентов, не получавших ранее лечение, и 4,5 мес в группе пациентов с прогрессированием на фоне предшествующих линий терапии ( $p = 0,27$ ).

Медиана ОВ в этих группах составила 10,5 и 13,7 мес ( $p = 0,62$ ) соответственно. Следовательно, по данным исследования STARTOR, темсиролимус оказался эффективным препаратом в реальной практике независимо от гистологического варианта *ПКР* и числа линий предшествующей терапии.

#### Ингибиторы тирозинкиназы

Ингибиторы тирозинкиназы широко применяются у пациентов со светлоклеточным метастатическим *ПКР* в 1-й и последующих линиях терапии [35–37]. Рандомизированных исследований, спланированных так, чтобы доказать преимущество ингибиторов тирозинкиназы в терапии *nПКР*, не проводили. Как было отмечено выше, сунитиниб продемонстрировал положительные результаты в рандомизированных исследованиях ESPN и ASPEN, в которых его использовали в качестве препарата сравнения.

На сегодняшний день самая полная информация об эффективности сунитиниба у больных *nПКР* была получена в глобальном исследовании расширенного доступа, окончательные результаты которого опубликованы в 2015 г. в *British Journal of Cancer* [38]. Главной целью программы было предоставить доступ к препарату пациентам, которые по каким-либо причинам не могут его получить. Кроме того, ставилась задача оценить эффективность сунитиниба в реальной жизни в большой когорте больных. В исследование было включено 4543 пациента, получавших сунитиниб в 50 странах. Из них 532 пациента (12 % от общего числа) имели *nПКР*. В группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза по критериям IMDC были соответственно 22, 48 и 20 % больных. У 324 больных были выявлены метастазы в головной мозг до начала терапии сунитинибом. Большинство (78 %) пациентов получали ранее лечение, из них 68 % – цитокины и 10 % – таргетную терапию. Частота объективных ответов составила 16 % (660 из 4219). Ответ на лечение наблюдался у 8 % больных *nПКР*, и контроль над болезнью был достигнут в 51 % случа-

ев. Несветлоклеточный гистологический вариант негативно повлиял на результаты ВБП и ОВ. Медиана ВБП в группе больных нПКР составила 6,0 мес в сравнении с 9,4 мес в общей популяции; медиана продолжительности жизни — 12,2 и 18,7 мес в группе больных нПКР и в общей когорте. Различий по переносимости лечения не выявлено. Отметим, что более 20 % больных, получавших лечение сунитинибом, прожили 5 лет и дольше. Такие показатели выживаемости в достаточно неблагоприятной прогностической группе представляются удовлетворительными. Что касается нПКР, в исследовании расширенного доступа были подтверждены его негативная предиктивная роль у больных метастатическим раком почки и снижение эффективности сунитиниба. Тем не менее показатели ВБП 6 мес и ОВ 12 мес могут быть сопоставимыми с эффективностью ингибиторов mTOR в терапии нПКР.

Также сунитиниб изучали в нескольких небольших исследованиях II фазы. На конгрессе ESMO 2012 A. Ravaud и соавт. представили результаты исследования II фазы SUPAR, в котором оценивали эффективность сунитиниба в 1-й линии терапии больных папиллярным ПКР [39]. Из участников 15 и 46 пациентов имели соответственно 1-й и 2-й типы папиллярного рака. В группах благоприятного, промежуточного и плохого прогноза было соответственно 19, 54 и 14 % больных. В среднем число циклов терапии составило 4 (от 1 до 30), снижение дозы потребовалось у 37,7 % больных. Объективные ответы в общей популяции достигнуты у 12 % пациентов без существенных различий в группах 1-го и 2-го типов (13 и 11 % соответственно). Медиана ВБП также кардинально не различалась и составила 5,6 мес (6,6 и 5,5 мес). Тем не менее в исследовании наблюдалась тенденция к увеличению ОВ у больных папиллярным ПКР 1-го типа — 17,8 мес по сравнению с 12,4 мес для 2-го типа. Авторы считают, что сунитиниб показал умеренную активность в этой группе пациентов и может использоваться вне рамок клинических исследований.

В многоцентровое корейское исследование II фазы включили 31 пациента, которые получили сунитиниб в стандартном режиме 4/2 [40]. Распределение по гистологическому варианту было следующим: 71 % — папиллярный ПКР (55 % — 2-й тип), 10 % — хромофобный ПКР, 3 % — с транслокацией в хромосоме Xp11.2 и 16 % — неклассифицируемый ПКР. При этом 26 % больных имели неблагоприятный прогноз. Главным критерием эффективности была частота объективных ответов, составившая 35 %. Контроль над болезнью был получен у 90 % больных. Различий по этому показателю между гистологическими подтипами не отмечено. При медиане наблюдения 18,7 мес медиана ВБП составила 6,4 мес, а 1-летняя ВБП — 40 %. Медиана ОВ была ожидаема на уровне

25,6 мес. Учитывая соответствие главному критерию в исследовании, авторы сделали вывод об эффективности сунитиниба.

М.А. Vilén и соавт. представили результаты исследования II фазы, в котором оценивали зависимость эффективности сунитиниба от развития гипертензии, а также циркулирующих цитокинов и ангиогенных факторов у больных нПКР [41, 42]. Сунитиниб получали 57 пациентов с папиллярным, хромофобным, медуллярным, неклассифицируемым ПКР и раком из собирательных трубочек. Медианы ВБП и ОВ составили соответственно 2,9 и 16,8 мес. ВБП была хуже при папиллярном раке (1,6 мес) в сравнении с хромофобным ПКР (12,7 мес). Однолетняя выживаемость была 61 %. Частота контроля над болезнью составила 58 %; у 5 % больных зарегистрирован ответ на лечение. У 33 (60 %) больных развилась гипертензия. Ассоциации повышения артериального давления с ВБП ( $p = 0,25$ ) и ОВ ( $p = 0,09$ ) исследователи не выявили. Однако увеличенные исходные концентрации рецептора 1-го типа фактора некроза опухоли, интерлейкина-8, факторов сигнального пути CXCR1/2, трансформирующего фактора роста  $\alpha$  и VEGFR2 были связаны с достоверным увеличением риска смерти в многофакторном анализе. Эти факторы должны быть изучены в дальнейших исследованиях нПКР.

Сорафениб также изучался в 3 крупных исследованиях расширенного доступа, однако число пациентов с нПКР было небольшим.

В американское исследование расширенного доступа ARCCS были включены 2504 пациента, получающих сорафениб до его официальной регистрации в США и Канаде [43]. В этом исследовании число пациентов с нПКР было самым значительным ( $n = 202$ ). Большинство больных до включения в протокол получали терапию (цитокины, сунитиниб, бевацизумаб, талидомид и др.). Частота объективных ответов составила 3 % (3 из 107) у больных папиллярным раком и 5 % (1 из 20) у больных хромофобным ПКР. Контроль над болезнью был достигнут в 84 и 90 % случаев соответственно. Медиана ВБП в группе нПКР составила 34,5 нед [44].

В европейское проспективное исследование расширенного доступа EU-ARCCS были включены 1159 больных метастатическим ПКР [45]. Только 10 (< 1 %) больных имели нПКР. Остальные пациенты были со светлоклеточным раком почки. Часть пациентов имели светлоклеточные опухоли с несветлоклеточным компонентом (112 — с папиллярным и 66 — с остальными типами ПКР). В исследовании прослеживалась тенденция уменьшения ВБП при лечении сорафенибом пациентов с несветлоклеточным компонентом. Частота серьезных нежелательных явлений, связанных с терапией, составила 8 % у больных светлоклеточным ПКР, 11 % — при наличии папилляр-

**Таблица 2.** Результаты исследований ингибиторов тирозинкиназы в терапии метастатического нПКР (исследования с включением > 5 % больных нПКР)

Показатель	ESPN	ASPEN	Gore и соавт.	SUPAP	Lee и соавт.	ARCCS	SWOG S0317
Число оцененных пациентов с нПКР, <i>n</i>	73	108	532	61	31	202	45
Препарат	сунитиниб	сунитиниб	сунитиниб	сунитиниб	сунитиниб	сорафениб	эрлотиниб
Линия терапии	1-я	1-я	последующие	1-я	последующие	последующие	1-я
Прогноз	преимущественно благоприятный/промежуточный	любой	любой	любой	любой	любой	любой
ВВП, мес	6,1	8,3	6,0	5,6	6,4	8,6	нет данных
ОВ, мес	медиана не достигнута ( <i>p</i> = 0,01)	32,0	12,2	12,4–17,8	25,6	нет данных	27,0
Частота объективных ответов, %	12	4	8	12	35	3–5	11

ного компонента и 14 % у больных с компонентом, представленным другими гистологическими подтипами.

В исследовании PREDICT [46] приняли участие 2599 больных. Оценка эффективности проводилась у 2311 пациентов, 63 % из которых получали лечение до назначения сорафениба. При этом 1923 (83 %) больных имели чисто светлоклеточный вариант, 252 – преимущественно светлоклеточные опухоли и только 60 (< 3 %) – нПКР. Продолжительность терапии сорафенибом была меньше в группе больных нПКР: медиана составила 4,8 мес в сравнении с 7,7 мес для светлоклеточного ПКР.

Эффективность эрлотиниба, ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), изучали у больных папиллярным ПКР, не получавших ранее лекарственную терапию [47]. В исследовании II фазы SWOG S0317 были включены 52 пациента, из них 45 больных подлежали оценке. Частота объективных ответов на терапию составила 11 %. Контроль над болезнью был достигнут у 64 % больных. Медиана ОВ составила 27 мес, 6-месячная ОВ – 87 %. Эксперты предположили, что ингибиторы EGFR могут быть эффективными у больных нПКР, однако требуется более тщательное их изучение. В частности, интересным представляется изучение эффективности ингибиторов тирозинкиназы у больных нПКР с мутацией в гене *EGFR* по аналогии с немелкоклеточным раком легкого. Отдельные клинические случаи демонстрируют эффективность gefитиниба в этой группе пациентов [48].

Другие ингибиторы тирозинкиназы не изучались в проспективных исследованиях у пациентов с нПКР.

### Химиотерапия

Хорошо известно, что светлоклеточный ПКР является нечувствительным к химиотерапии [49,50]. Биология различных вариантов нПКР отличается от светлоклеточного рака, поэтому попытки изучения химиотерапии у больных нПКР периодически предпринимаются.

В исследовании II фазы мы включили 51 пациента с метастатическим нПКР, из которых 76,5 % имели папиллярный ПКР, 13,7 и 9,8 % – соответственно хромофобный ПКР и рак из собирательных трубочек [51]. Благоприятный и промежуточный прогноз был у большинства (98 %) пациентов. В 92 % случаев лечение по поводу метастатического рака ранее не проводилось. В рамках исследования пациенты получали капецитабин 1250 мг/м<sup>2</sup> перорально 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 2-недельным перерывом. Частота объективных ответов была главным критерием эффективности и составила 26 % (13 из 51). Медиана ВВП составила 10,1 мес, медиана продолжительности жизни – 18,3 мес. С учетом соответствия первичной конечной точке был сделан вывод об эффективности капецитабина в группе больных нПКР и о необходимости проведения дополнительного рандомизированного исследования.

В многоцентровом исследовании II фазы изучали эффективность комбинации гемцитабина с препаратами платины у больных раком из собирательных трубочек [52]. Гемцитабин назначали внутривенно в 1-й и 8-й дни в дозе 1250 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> или карбоплатин (AUC5) – в 1-й день цикла. Частота объективных ответов составила 26 %. У 1 пациента

был отмечен полный ответ, у 5 — частичный. Медиана ВВП составила 7,1 мес, медиана ОВ — 10,5 мес. Токсичность III–IV степени отмечена у 52 % (нейтропения) и 43 % (тромбоцитопения). Авторы сделали вывод об эффективности комбинации гемцитабина и платины у больных с агрессивным типом ПКР — раком из собирательных трубочек — и рекомендовали режим для практического использования в отсутствие клинических исследований.

Еще в I исследовании продемонстрирован полный ответ на лечение у больного раком из собирательных трубочек [53]. В исследование II фазы были включены 17 пациентов с нПКР, которые получали карбоплатин (AUC6) и паклитаксел (225 мг/м<sup>2</sup>) каждый 21 день. Ответов на терапию у 16 больных папиллярным ПКР не было, в связи с чем исследование прекращено преждевременно.

Комбинацию пеметрекседа и гемцитабина изучали у пациентов с местно-распространенным или метастатическим нПКР [54]. В исследование было включено 16 пациентов, после чего набор был остановлен из-за неэффективности комбинации по частоте ответов (0 %). Медиана ВВП составила 3,2 мес, 16-недельная ВВП — 46,7 %. Медиана ОВ приблизилась к 2 годам (23,2 мес).

Таким образом, химиотерапия имеет ограниченное значение в лечении нПКР и может использоваться только у некоторых пациентов [55].

### Заключение

Пациенты с нПКР требуют особого внимания и персонализированного подхода. Гистологическая верификация типов нПКР поможет оценить прогноз

больного и определить тактику лекарственного лечения. Появление новых вариантов нПКР с транслокациями вносит изменения в традиционный диагностический алгоритм, который должен быть дополнен в некоторых случаях молекулярно-генетическим тестированием.

Несмотря на единство хирургического пособия при светлоклеточном и несветлоклеточном раке почки, прогноз пациентов с формально одинаковыми стадиями различается. Дальнейшие исследования помогут выделить подгруппы пациентов и оценить тактику лечения. Нельзя исключить, что у некоторых больных с маленькими опухолями и неагрессивным подтипом нПКР активное наблюдение вместо хирургического лечения может использоваться чаще, чем у больных светлоклеточным ПКР.

В отличие от локализованного нПКР метастатический несветлоклеточный рак имеет злокачественное течение по сравнению со светлоклеточным ПКР и является неблагоприятным фактором, влияющим на продолжительность жизни. Иммунотерапия не показала положительные результаты в этой группе пациентов. Таргетная терапия достоверно влияет на ОВ. У больных нПКР с плохим прогнозом темсиrolimus остается единственным стандартом терапии. В других прогностических группах независимо от линии терапии могут использоваться ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб, сорафениб), ингибиторы mTOR (темсиrolimus, эверолимус) или ингибиторы EGFR (эрлотиниб). Текущие исследования одобренных таргетных препаратов и молекул против новых мишеней (с-Met [56], FGFR [57], ангиопозтин [58] и др.) расширят представления онкологов о чувствительности нПКР к лекарственной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеев Б.Я., Анжиганова Ю.В., Лыков А.В. и др. Особенности диагностики и лечения рака почки в России: предварительные результаты многоцентрового кооперированного исследования. Онкоурология 2012;(3):24–30. [Alekseyev B.Ya., Anzhiganova Yu.V., Lykov A.V. et al. Some specific features of the diagnosis and treatment of kidney cancer in Russia: preliminary results of a multicenter cooperative study. *Onkourologiya* = *Oncourology* 2012;(3):24–30. (In Russ.)].
2. Tsimafeyu I., Aksel E. Renal cell carcinoma in the Russian Federation in 2008. *Malign Tumours* 2010;1:1–4.
3. Srigley J.R., Delahunt B., Eble J.N., Egevad L. et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37(10):1469–89.
4. Moch H., Artibani W., Delahunt B. et al. Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;56(4):636–43.
5. Yamashita S., Ioritani N., Oikawa K. et al. Morphological subtyping of papillary renal cell carcinoma: clinicopathological characteristics and prognosis. *Int J Urol* 2007;14(8):679–83.
6. Winters B.R., Gore J.L., Holt S.K. et al. Cystic renal cell carcinoma carries an excellent prognosis regardless of tumor size. *Urol Oncol* 2015 Aug 26. pii: S1078-1439(15)00360-9.
7. Lughezzani G., Jeldres C., Isbarn H. et al. Tumor size is a determinant of the rate of stage T1 renal cell cancer synchronous metastasis. *J Urol* 2009;182(4):1287–93.
8. Iacovelli R., Modica D., Palazzo A. et al. Clinical outcome and prognostic factors in renal medullary carcinoma: A pooled analysis from 18 years of medical literature. *Can Urol Assoc J* 2015;9(3–4):172–7.
9. Steffens S., Janssen M., Roos F.C. et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma—a multicentre study. *Eur J Cancer* 2012;48(15):2347–52.
10. Bratslavsky G., Boris R.S. Emerging strategies of nephron sparing surgery in patients with localized and recurrent renal cell carcinoma. *Malign Tumours* 2010;1:5–14.
11. van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W. et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59(4):543–52.



12. Roos F.C., Steffens S., Junker K. et al. Survival advantage of partial over radical nephrectomy in patients presenting with localized renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14:372.
13. Zargar-Shoshtari K., Sharma P., Espiritu P. et al. Caval tumor thrombus volume influences outcomes in renal cell carcinoma with venous extension. *Urol Oncol* 2015;33(3):112.e23–9.
14. Abel E.J., Margulis V., Bauman T.M. et al. Risk factors for recurrence after surgery in non-metastatic RCC with thrombus; a contemporary multicenter analysis. *BJU Int* 2015. doi: 10.1111/bju.13268.
15. Tilki D., Nguyen H.G., Dall'Era M.A. et al. Impact of histologic subtype on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus. *Eur Urol* 2014;66(3):577–83.
16. Padrik P. Treatment of non-clear cell renal carcinoma. *Malign Tumours* 2010;1:35–8. doi: 10.18027/2224-5057-2011-1-40-44.
17. Motzer R.J., Bacik J., Schwarz L. et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(3):454–63.
18. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271–81.
19. Kroeger N., Xie W., Lee J.L., Bjarnason G.A. 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(16):2999–3006.
20. Волкова М.И., Климов А.В. Роль паллиативной нефрэктомии в лечении диссеминированного рака почки в эру таргетной терапии. *Злокачественные опухоли* 2012;2(2):58–60. [Volkova M.I., Klimov A.V. The role of palliative nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted agents. *Malignant tumours* 2012;2(2):58–60. (In Russ.)].
21. Tsimafeyu I., Zart J.S., Chung B. Cytoreductive radiofrequency ablation in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) with small primary tumours treated with sunitinib or interferon- $\alpha$ . *BJU International* 2013;112(1):32–8.
22. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116(18):4256–65.
23. Tsimafeyu I., Snegovoy A., Varlamov S. et al. Everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02T. *Target Oncol* 2015;10(3):423–7.
24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, version 1.2016.
25. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii49–56.
26. Dutcher J.P., 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(2):202–9.
27. Tannir N.M., Jonasch E., Altinmakas E. et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (The ESPN Trial): A multicenter randomized phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:5 (suppl; abstr 4505).
28. Armstrong A.J., Broderick S., Eisen T. et al. Final clinical results of a randomized phase II international trial of everolimus vs. sunitinib in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN). *J Clin Oncol* 2015;33 (suppl; abstr 4507).
29. Escudier B.J., Bracarda S., Rey J.P. et al. Open-label, phase II raptor study of everolimus (EVE) for papillary mRCC: Efficacy in type 1 and type 2 histology. *J Clin Oncol* 2014;32 (suppl 4; abstr 410).
30. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients. *J Clin Oncol* 2009;7(22):3584–90.
31. Иванов С.А., Клименко А.А., Добровольская Н.Ю. Длительное применение бевацизумаба с интерфероном альфа в качестве первой линии таргетной терапии распространенного рака почки. *Злокачественные опухоли* 2014;2(9):37–42. [Ivanov S.A., Klimenko A.A., Dobrovolskaya N.U. Long-term treatment of bevacizumab combined with interferon alfa in the first-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Malignant tumours* 2014;2(9):37–42. (In Russ.)].
32. Koh Y., Lim H.Y., Ahn J.H. et al. Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(4):1026–31.
33. Hutson T.E., Escudier B., Esteban E. et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32(8):760–7.
34. Schrader A.J., Seseke S., Keil C. et al. Temsirolimus in daily use: results of a prospective multicentre noninterventional study of patients with metastatic kidney cancer. *Eur Urol* 2014;66(2):275–81.
35. Каприн А.Д., Иванов С.А., Клименко А.А., Добровольская Н.Ю. Пример применения ингибитора тирозинкиназ в качестве таргетной терапии при светлоклеточном варианте рака почки. *Злокачественные опухоли* 2015;1(12):49–52. [Kaprin A.D., Ivanov S.A., Klimenko A.A., Dobrovolskaya N.U. Example of the first-line targeted therapy with tyrosine kinase inhibitor in the treatment of clear cell renal cell carcinoma. *Malignant tumours* 2015;1(12):49–52. (In Russ.)].
36. Tsimafeyu I., Demidov L. Treatment options for renal cell carcinoma in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Cancer Res Ther* 2010;6(4):575–7.
37. Česas A., Mikutaitė V. Successful Treatment of metastatic renal cell carcinoma with sunitinib. *Malign Tumours* 2010;1:39–40.
38. Gore M.E., Szczylik C., Porta C. et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2015;113(1):12–9.
39. Ravaud A., Oudard S., De Fromont M. 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). *Ann Oncol* 2012;23(suppl 9):ix258–ix293.
40. Lee J.L., Ahn J.H., Lim H.Y. et al. Multicenter phase II study of sunitinib in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23(8):2108–14.
41. Bilen M.A., Zurita A.J., Ilias-Khan N.A. et al. Hypertension and circulating cytokines and angiogenic factors in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma treated with sunitinib: results from a phase II trial. *Oncologist* 2015;20(10):1140–8.
42. Tannir N.M., Plimack E., Ng C. et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2012;62(6):1013–9.
43. Stadler W.M., Figlin R., McDermott D. et al. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer* 2010;116:1272–80.
44. Stadler W.M., Figlin R.A., Ernstoff M.S. 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(18): suppl 5036.
45. Beck J., Procopio G., Bajetta E. et al. Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings. *Ann Oncol* 2011;22(8):1812–23.
46. Jäger D., Ma J.H., Mardiak J. et al. Sorafenib treatment of advanced renal cell carcinoma patients in daily practice: the large international PREDICT study. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(2): 156–64.
47. Gordon M.S., Hussey M., Nagle R.B. 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;27(34):5788–93.
48. Iyevleva A.G., Novik A.V., Moiseyenko V.M., Iymanitov E.N. EGFR mutation in kidney carcinoma confers sensitivity to gefitinib treatment: a case report. *Urol Oncol* 2009;27(5):548–50.

49. Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Шихлярова А.И. Метаболическая модуляция противоопухолевого эффекта цитостатиков в эксперименте и клинике. Злокачественные опухоли 2014;3(10):42–7. [Vladimirova L.U., Abramova N.A., Shihlyarova A.I. Metabolic modulation of the antitumor cytostatic activity in vitro and in vivo. Malignant tumours 2014;3(10):42–7. (In Russ.)].
50. Насхлеташвили Д.Р. Современные возможности лекарственной терапии больных раком почки с метастатическим поражением головного мозга. Злокачественные опухоли 2012;2(2):61–7. [Naskhletashvili D.R. Current therapeutic approaches in renal cell cancer patients with brain metastases. Malignant tumours 2012;2(2):61–7. (In Russ.)].
51. Tsimafeyu I., Demidov L., Kharkevich G. et al. Phase II, multicenter, uncontrolled trial of single-agent capecitabine in patients with non-clear cell metastatic renal cell carcinoma. Am J Clin Oncol 2012;35:251–4.
52. Oudard S., Banu E., Vieillefond A. et al. Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales) study. J Urol 2007;177:1698–702.
53. Bylow K., Atkins M., Posadas E. et al. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in papillary renal cell carcinoma. Clin Genitourin Cancer 2009;7:39–42.
54. Richey S.L., Tamboli P., Ng C.S. et al. Phase II trial of pemetrexed plus gemcitabine in patients with locally advanced and metastatic nonclear cell renal cell carcinoma. Am J Clin Oncol 2013;36(5):450–4.
55. Федянин М.Ю. Персонализированная терапия в онкологии: настоящее и будущее. Злокачественные опухоли 2012;8(3):24–30. [Fedyanin M.U. Personalized medicine in oncology: current and future. Malignant tumours 2012;8(3):24–30. (In Russ.)].
56. Golovine K., Makhov P., Naito S. et al. Piperlongumine and its analogs down-regulate expression of c-Met in renal cell carcinoma. Cancer Biol Ther 2015;16(5):743–9.
57. Tsimafeyu I., Wynn N., Gordiyev M., Khasanova A. FGFR2 expression and mutation are rare in papillary renal cell carcinoma [abstr]. In: Proceedings of the 104<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2013 Apr 6–10; Washington, DC. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2013;73(8 Suppl): abstr 4069. doi:10.1158/1538-7445.AM2013-4069.
58. Atkins M.B., Gravis G., Drosik K. et al. Trebananib (AMG 386) in combination with sunitinib in patients with metastatic renal cell cancer: an open-label, multicenter, phase II study. J Clin Oncol 2015 [epub ahead of print]. doi: 10.1200/JCO.2014.60.6012.