


Leczenie systemowe raka nie-jasnokomórkowego

Piotr Tomczak

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Klinika Onkologii

Jastrzębia Góra



Nie-jasnokomórkowy rak nerki
(ncc RCC)

- niejednorodna grupa o zróżnicowanej histologii
- 20-30% wszystkich przypadków raka nerki
- lepsze rokowanie w porównaniu z ccRCC w przypadkach choroby ograniczonej
- mniejsza skuteczność leczenia systemowego w przypadkach choroby zaawansowanej
- 5-8% przypadków choroby przerzutowej
- 5-10 % pacjentów leczonych w badaniach klinicznych

Najczęstsze postacie histologiczne:

- rak papilarny - 10 -15 %
- rak chromofobowy - około 5%

Rzadkie postacie histologiczne

– collecting duct carcinoma - 1%

- postać mięsakovata
- postać mezonefroidalna
- postać neuroepitelialna
- rak niesklasyfikowany – 7%

Rak papilarny

charakterystyka kliniczna

- 10-15 % RCC
- typ I - łagodniejszy przebieg kliniczny
- typ II - obraz kliniczny podobny do ccRCC

Rak papilarny

charakterystyka kliniczna

- 5 letnie przeżycia całkowite 49%-84%
- 7 letnie przeżycia bez nawrotu
 - typ I 92%
 - typ II 44%
- średnie przeżycie w chorobie przerzutowej około 5,5 miesiąca

Rak chromofobowy

charakterystyka kliniczna

- około 5% RCC
- 5 letnie przeżycia około 88 %
- niski odsetek choroby przerzutowej 2,9%-4,9%
- średnie przeżycie w chorobie przerzutowej około 29 miesięcy

Collecting duct carcinoma

charakterystyka kliniczna

- około 1% RCC
- niekorzystny przebieg kliniczny
- średnie przeżycie na poziomie 10,5 miesiąca
- w 30% przypadków choroba pierwotnie rozsiana

Collecting duct carcinoma

charakterystyka kliniczna

- u 90% pacjentów choroba kończy się śmiercią
- w tym w 65% w pierwszych 2 latach
- występuje częściej u młodszych pacjentów
- średni wiek zachorowania 55 lat

Rak medularny

charakterystyka kliniczna

- <1% RCC
- u 90% pacjentów pierwotnie rozsiana
- bardzo niekorzystny przebieg kliniczny
- średnie przeżycia 16 tygodni

Trudność w określeniu standardów leczenia nccRCC wynika z:

- małej grupy chorych
- braku prospektywnych badań klinicznych w tej grupie chorych
- nieuwzględnianie w starszych badaniach zróżnicowania na postaciach histologicznych
- wykluczenie pacjentów z *ncc RCC* w badaniach klinicznych III fazy

Niejasnokomórkowy rak nerki (ncc RCC)

- ma lepsze rokowanie w porównaniu z rakiem jasnokomórkowym (cc RCC) w przypadkach choroby ograniczonej
- większa oporność na leczenie systemowe w przypadkach choroby zaawansowanej

Leczenie cytokinami ncRCC

- Cytokine Working Group
odpowieź na leczenie wysokimi dawkami IL-2 u *1 na 17*
- MSKCC
odpowieź na leczenie INF alfa u *1 na 37*

Chemioterapia

skuteczność porównywalna z rakiem uroterialnym
w przypadkach collecting duct carcinoma
(gemcytabina, taksany, pochodne platyny)



Sorafenib w leczeniu nccRCC

Sorafenib w nccRCC

- badanie kliniczne II fazy
- 152 chorych w tym 15 z rakiem papilarnym
- skuteczność porównywalna w obu grupach
- 2 remisje częściowe
- 3 dalsze odpowiedzi na granicy PR

Sorafenib w nccRCC

- badanie kliniczne II fazy
- 28 chorych z rakiem papilarnym
- brak obiektywnej odpowiedzi na leczenie
- PFS - 5,7 miesięcy
- OS - 19,6 miesiąca

Plantade et al, 2007

NA-ARCCS (expanded access trial)

- 212 pacjentów z *ncc RCC* w tym 118 z rakiem papilarnym
- mPFS 34,5 tygodnia
- odpowiedź na leczenie 95/118 (80%)
 - 4 potwierdzone (3%)
 - 23 niepotwierdzone (19%) częściowe remisje
- toksyczność porównywalna jak w badaniach z *cc RCC*

Wnioski:

- sorafenib jest dobrze tolerowanym
- sorafenib wykazuje istotną skuteczność w raku papilarnym

EU ARCCS

- 241 pacjentów z nccRCC
- 118 pacjentów z przerzutowym rakiem papilarnym
- odpowiedź na leczenie 66,4%
- PFS 5,8 miesięcy

EU ARCCS

wyniki

- gorsze w porównaniu z grupą chorych z cc RCC
- odpowiedź na leczenie 75,7%
- PFS 7,5 miesiąca

Beck et al 2007



Sunitinib w leczeniu nccRCC

US sunitinib EAP

- większość pacjentów po niepowodzeniu terapii cytokinami
- wyniki gorsze w porównaniu z cc RCC
- odpowiedź na leczenie 5,4 % w porównaniu z 9,3 %
- brak podziału na postacie histologiczne

Global sunitinib EAP

- 588/4349 (13,6%)
- response rate 17% vs 11%
- mPFS 10,9 m vs 7,8 m
- mOS 18,4 m vs 18,2 m

Gore et al. 2009

Sunitinib w nccRCC

- badanie II fazy, 23 pacjentów
- 8 papillary RCC, 15 inne RCC
- 1 PR, 15 SD, 6 PD
- mPFS 5,5 m w tym 5,6 m w grupie papillary RCC

Molina et al 2010

EAP sunitinib i sorafenib

- papillary RCC n=41
- mPFS 7,6 m
(sunitinib 11,9 vs sorafenib 5,1m)
- chromophobe RCC n=12
- mPFS 10,6 m
(sunitinib 8,9 m vs sorafenib 6,2 m)

Choueiri et al. 2008



Temsirolimus w leczeniu ncc RCC

Interferon α vs temsirolimus

- pacjenci z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem
- 76% chorych z rakiem papilarnym
- PFS-interferon α (36 chorych) 1,8 miesiąca vs temsirolimus (37 chorych) 7 miesięcy
- OS-interferon α (36 chorych) 4,3 miesiąca vs temsirolimus (37 chorych) 11,6 miesiąca
- tendencja do wyższej skuteczności w grupie z ncc RCC (median OS 11,6 vs 10,6)

Hudes et al 2007, Dutcher et al 2009

Wnioski:

temsirolimus może być leczeniem z wyboru u pacjentów z ncc RCC

Dutcher et al, JCO 2009



Ewerolimus w leczeniu ncc RCC

Ewerolimus-analiza podgrup w badaniu EAP (REACT)-pacjenci z nccRCC

- REACT-nie randomizowane, otwarte badanie u chorych z progresją lub złą tolerancją TKI
- pacjenci - łącznie 1367, ccRCC 1283, nccRCC 75
- odpowiedź na leczenie
cała populacja PR 1,7 % SD 51,6%
ncRCC PR 1,3% SD 49,3%
- porównywalna tolerancja w obu grupach

Blank et al 2011, Grunwald et al 2012



Przerzutowy rak papilarny

Sunitinib in papillary RCC

- badanie II fazy, 28 pacjentów, typ I i II pRCC
- 1/28 PR
- 16/28 SD
- RR niższy w porównaniu z ccRCC

Ravaud et al 2009

Sunitinib in papillary RCC

- badanie II fazy, 20 pacjentów
- 8/20 SD
- mPFS 1,6 m
- mOS 10,6 m
- RR niższy w porównaniu z ccRCC

Plimack et al 2010

Erlotinib in papillary RCC

- Badanie II fazy, 45 pacjentów
- PR 11%, SD 53%
- DCR 64% (PR; n=5, SD, n=24)
- mOS 27 miesiecy

Gordon et al 2009

Foretinib in papillary RCC

- Badanie II fazy, dwie grupy pacjentów n=44
- I grupa (n=35) PR; n=4, SD; n=27
- II grupa (n=9) PR; n=2, SD; n=7



Przerzutowy rak chromofobowy

US-ARCCS

- 20 /2502 leczonych sorafenibem
- odpowiedź na leczenie u 18 chorych (90%)
- PR 5% (1/20)
- SD 85% (17/20)

Chromofobowy RCC- opisy przypadków

- Temsirolimus po sunitinibie/sorafenibie
częściowa remisja w MRI
- Temsirolimus po IFN + sorafenib
SD, poprawa kliniczna
- Ewerolimus po sunitinibie
regresja zmian, poprawa kliniczna

Zardavas et all 2011

Paulo et all 2011

Larkin et all 2011



Postać mięsakowata RCC

EU - ARCCS


- 46 chorych leczonych sorafenibem (2 x 400 mg)
- odpowiedź na leczenie 67% wobec 75% w całej grupie
- PFS - 4,3 miesiąca wobec 7,5 miesiąca

Beck et all 2010

Sorafenib w drugiej linii po chemioterapii (doksorubicyna)

- 11 chorych
- 1 PR
- 4 SD
- TTP - 5 miesięcy

Stadler et al 2010



Przerzutowy
collecting duct carcinoma

mCollecting duct carcinoma

opisy przypadków

- Sunitinib
- Sorafenib
- wnioski: sunitinib i sorafenib mogą przynieść korzyść kliniczną

*Miyaka et al 2011,
Ansari et al 2009*

Podsumowanie

- nccRCC stanowią grupę niejednorodną klinicznie
- dowody skuteczności leków ukierunkowanych molekularnie w tej grupie chorób są ograniczone
- sunitinib, sorafenib, temsirolimus i everolimus wykazały skuteczność w oparciu
- niezbędne są dowody z randomizowanych badań klinicznych

Dziękuję za uwagę