

À propos de l'autrice



Mariam Jafri, MBChB (Hons), MRCP(UK), BMedSc, MSc, Ph.D

La D^{re} Mariam Jafri est oncologue médicale et chercheuse principale au Groupe canadien des essais sur le cancer (CCTG). Ses intérêts cliniques et de recherche portent sur les sarcomes, les cancers génito-urinaires et les cancers chez les adolescents et les jeunes adultes. Outre son diplôme de médecine et sa formation spécialisée en oncologie médicale, elle est titulaire d'un doctorat sur les caractéristiques moléculaires du cancer du rein et les troubles connexes.

Affiliation de l'autrice : Professeure adjointe, Département d'oncologie de l'Université Queen's, Kingston (Ontario)

Problèmes actuels dans la prise en charge de l'adénocarcinome rénal sporadique à cellules non claires

Mariam Jafri, MBChB (Hons), MRCP(UK), BMedSc, MSc, Ph.D

Introduction

L'adénocarcinome rénal (AR) est le 10^e type de cancer le plus fréquent au Canada. De nombreux progrès réalisés au cours de la dernière décennie dans la prise en charge de l'AR ont permis d'améliorer les résultats, même si ceux-ci concernent principalement les quelque 80 % de patients atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires (ARcc). Les 20 % autres cas sont classés dans la catégorie des adénocarcinomes à cellules non claires (ARcnc) et représentent un groupe de maladies biologiquement et cliniquement hétérogènes qui sont des entités rares¹. Historiquement, le traitement de l'ARcnc était similaire à celui des tumeurs à cellules claires. L'ARcnc localisé offre de meilleurs résultats que celui à cellules claires²; mais la survie de l'ARcnc métastatique est inférieure à celle de l'ARcc (la survie globale [SG] médiane de l'ARcnc métastatique est de 39,2 mois, contre 81,1 mois pour l'ARcc)³.

Ces données ont suscité l'intérêt de la communauté scientifique et des patients atteints d'AR pour améliorer davantage les résultats des

patients atteints d'AR à cellules non claires. Cet article décrira la prise en charge actuelle des patients atteints d'ARcnc et abordera les domaines d'intérêt futurs dans ce domaine.

Classification moléculaire des AR à cellules non claires

L'ARcnc représente un groupe de maladies rares et distinctes présentant des caractéristiques différentes, comme le reflète la classification des tumeurs rénales publiée en 2022 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)⁴. L'OMS a classé les cancers rénaux à cellules non claires en six groupes distincts : les carcinomes rénaux papillaires, les carcinomes oncocytiques et chromophobes, les carcinomes des canaux collecteurs, les autres tumeurs rénales et les tumeurs définies sur le plan moléculaire⁵. Les tumeurs définies sur le plan moléculaire comprennent 11 sous-types, dont l'AR avec réarrangement de *TFE3-3*, l'AR avec altération de *TFEB*, l'AR avec mutation de *ELOC* et l'AR avec déficit dans le gène fumarate hydratase (*FH*). Les sous-types les plus courants d'ARcnc sont

le carcinome papillaire (10 à 15 %), le carcinome chromophile (5 %), le carcinome des canaux collecteurs (1 %), le carcinome médullaire (1 %) et les tumeurs associées à une translocation (1 à 4 %)³. Le carcinome papillaire est associé à des altérations du gène *MET*, tandis que le carcinome chromophile est associé à des altérations des gènes *TP53*, *PTEN* et *TERT*. Certains sous-types d'ARcnc ont un pronostic plus défavorable, comme le carcinome médullaire déficient en *SMARCB1* ou le carcinome des canaux collecteurs¹.

Les données probantes relatives à la prise en charge des tumeurs spécifiques sont limitées en raison du manque de données issues d'essais cliniques. Il s'agit donc de tumeurs orphelines. Les patients atteints de ces tumeurs seraient mieux pris en charge soit dans des centres de grande envergure, soit dans le cadre d'essais cliniques.

Prise en charge oncologique de l'ARcnc précoce

Moins de 2 %⁶ des patients présentent une maladie métastatique au moment du diagnostic. Cependant, 20 à 40 % des patients présentent une récurrence après une exérèse chirurgicale. La récurrence est plus probable après les 5 premières années et peut être prédite à l'aide des critères de stratification du risque de maladie métastatique de l'*International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC). La stratification des risques de l'IMDC a été validée dans les carcinomes papillaires et chromophiles.

Afin de réduire le risque de récurrence, le pembrolizumab est autorisé en traitement adjuvant chez les patients présentant un risque élevé de récurrence (notamment les patients atteints de tumeurs pT4, d'atteinte ganglionnaire, de tumeurs de haut grade et de lésions sarcomatoïdes). Les données de l'essai KEYNOTE-564⁷, qui ne comprenait que des patients atteints d'un AR à cellules claires, ont démontré une amélioration de la SG à 48 mois, passant de 86 % dans le groupe placebo à 91,2 % dans le groupe pembrolizumab ($p = 0,005$). Au Canada, l'utilisation du pembrolizumab est limitée aux patients atteints d'un ARcc en raison du manque de données et d'approbation fédérale pour l'utilisation du pembrolizumab dans les cas d'ARcnc.

L'essai EVEREST comprenait un sous-groupe de patients atteints d'ARcnc (109 patients atteints de carcinome papillaire et 99 atteints de carcinome chromophile) présentant un risque

élevé de récurrence après une néphrectomie⁸. Cet essai, qui a évalué l'évérolimus par rapport à un placebo, n'a pas détecté d'amélioration de la survie sans récurrence (SSR) ou de la SG dans les ARcnc. Sans surprise, les niveaux de toxicité de grade 3 étaient significativement plus élevés avec l'évérolimus qu'avec le placebo. L'évérolimus n'est donc pas recommandé dans le cadre d'un traitement adjuvant pour l'ARcnc.

L'essai PROSPER-RCC a inclus une cohorte de patients atteints d'ARcnc et a évalué le nivolumab en néoadjuvant par rapport à la surveillance seule⁹. L'essai a été interrompu prématurément pour cause d'inefficacité, ce qui indique qu'il n'existe aucune donnée soutenant l'utilisation du nivolumab en adjuvant dans l'ARcnc.

Malgré l'approbation d'utiliser le pembrolizumab dans tous les sous-groupes d'AR présentant un risque intermédiaire ou élevé de récurrence, le rôle du pembrolizumab dans l'ARcnc reste incertain. Il s'agit donc d'un domaine qui nécessite des recherches et des essais cliniques. Ces ensembles de données ont conduit certains à penser que le traitement adjuvant de l'ARcnc est un désert de données et qu'il ne devrait pas être proposé à ces patients en dehors d'un essai clinique¹.

Prise en charge de l'AR métastatique

La plupart des données concernant la prise en charge de l'AR à cellules non claires proviennent d'essais qui ont principalement évalué les adénocarcinomes à cellules claires. L'essai PAPMET, qui comprenait des sites canadiens par l'intermédiaire du Groupe canadien d'essais sur le cancer (CCTG), a évalué les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) dans les carcinomes papillaires¹⁰. Les carcinomes papillaires sont associés à une régulation à la hausse de la signalisation de *MET*, ce qui rend les ITK intéressants. Des patients canadiens et américains atteints de carcinome papillaire ont été randomisés pour recevoir soit du sunitinib comme traitement standard, soit du cabozantinib, du crizotinib ou du savolitinib. La survie sans progression (SSP) était le critère d'évaluation principal, et les groupes savolitinib et crizotinib ont été fermés prématurément en raison de futilité prédéfinie. La SSP était significativement plus élevée dans le groupe cabozantinib (9 mois) que dans le groupe sunitinib (5,6 mois). L'analyse actualisée de la survie issue de l'étude PAPMET n'a pas montré d'augmentation significative de la survie chez les patients traités par cabozantinib

par rapport à ceux traités par sunitinib¹¹. Cet essai fournit toutefois les seules données randomisées disponibles sur les options thérapeutiques dans le cancer rénal papillaire.

KEYNOTE-B61 était un essai à bras unique mené chez 158 patients atteints d'un ARcnc afin d'évaluer l'association lenvatinib et pembrolizumab¹². Cet essai a démontré un taux de réponse objective (TRO) de 49 %, une SSP à 12 mois de 63 % et une SG de 82 %. Les données de suivi à 2 ans récemment publiées ont montré un TRO de 51 %, avec 13 patients qui présentaient une réponse complète et 67 % une réponse partielle. La durée de la réponse était de 19,5 mois pour tous les sous-types¹³. La toxicité était conforme à celle attendue pour les associations d'immunothérapie et d'ITK. Les résultats étaient cohérents entre les différentes histologies et avec d'autres essais incluant des inhibiteurs de points de contrôle. Par exemple, l'essai KEYNOTE-427, qui a évalué le pembrolizumab en monothérapie toutes les 3 semaines pendant une période pouvant aller jusqu'à 24 mois chez des patients atteints d'un AR à cellules non claires¹⁴. Cet essai a montré un TRO de 26,7 %, et 59,7 % des patients ont présenté une durée de réponse supérieure à 12 mois. La SSP médiane a été de 4,2 mois et la SG médiane de 28,9 mois.

Une étude monocentrique du *Memorial Sloan Kettering* a évalué 47 patients atteints d'un ARcnc traité par nivolumab et cabozantinib¹⁵. Ce traitement combiné a été associé à un TRO de 47 % dans la cohorte, qui comprenait des carcinomes papillaires, non classés ou associés à une translocation. Dans la cohorte composée de patients atteints d'un carcinome rénal chromophile, aucune réponse n'a été signalée. Ceci nous indique que la réponse diffère selon l'histologie. Une cohorte de patients atteints d'ARcnc non classé traités par ipilimumab et pembrolizumab a été évaluée dans le cadre de l'essai CheckMate 920¹⁶. Aucun nouveau signal concernant l'innocuité n'a été identifié. Cinquante-deux patients ont été évalués, dont 42,3 % présentaient une histologie non classée, 34,6 % un carcinome papillaire, 13,5 % un carcinome chromophile, 3,8 % un carcinome associé à une translocation, 3,8 % un carcinome des canaux collecteurs et 1,9 % un carcinome médullaire rénal. Le TRO dans cette cohorte était de 19,6 %, avec une SSP à 12 mois de 22,7 %. Récemment, l'étude rétrospective multicentrique DRON1 a évalué quelques associations d'immunothérapie et d'inhibiteurs de

points de contrôle immunitaire dans 56 centres de 17 pays. Cette étude a examiné le lenvatinib et le pembrolizumab, le pembrolizumab et l'axitinib, le nivolumab et le cabozantinib, ainsi que l'ipilimumab et le nivolumab. Le TRO était significativement plus élevé pour lenvatinib + pembrolizumab ($p = 0,047$) et les taux de réponse semblaient les plus faibles pour ipilimumab + nivolumab¹⁷.

SUNNIFORECAST¹⁸ est un essai de phase II récemment publié qui évaluait l'ipilimumab et le nivolumab par rapport au traitement choisi par le médecin, qui était dans la grande majorité des cas, un ITK. La SG à 12 mois était significativement plus élevée dans le groupe ipilimumab + nivolumab que dans le groupe avec ITK (78 % contre 68 %). Le TRO était également significativement plus élevé dans le groupe expérimental que dans le groupe recevant le traitement standard (33 % contre 20 %). Cet essai suggère que l'association ipilimumab et nivolumab est une option intéressante dans le traitement d'un adénocarcinome à cellules non claires.

Les lignes directrices actuelles du *National Clinical Trials Network* (NCTN) recommandent le cabozantinib en monothérapie, le cabozantinib et le nivolumab, ou le lenvatinib et le pembrolizumab comme agents de première ligne dans le traitement de l'ARcnc. Il n'existe actuellement aucune donnée permettant de déterminer la meilleure de ces options dans ce contexte.

Les lignes directrices canadiennes actuelles suggèrent une approche personnalisée, reflétant les résultats différentiels observés pour les divers sous-types¹. Le **tableau 1** résume les options thérapeutiques possibles pour l'AR à cellules non claires. Pour les patients atteints d'un carcinome rénal papillaire ou chromophile métastatique *de novo*, une cytoréduction est recommandée sur la base des données dans l'AR à cellules claires. Il est également recommandé, pour ces sous-types, d'envisager des techniques localisées, telles que la chirurgie, l'ablation par radiofréquence et des techniques de radiothérapie telles que la radiothérapie stéréotaxique ablative, pour les patients atteints d'une maladie oligométastatique (5 métastases ou moins). La surveillance est l'option thérapeutique recommandée pour les personnes atteintes d'un carcinome papillaire ou chromophile de faible volume et à risque favorable, car ces tumeurs peuvent être indolentes.

Les lignes directrices canadiennes pour l'AR symptomatique/de grand volume reflètent celles du *National Comprehensive Cancer*

Sous-type	Type de traitement	Options possibles
Papillaire	- Traitement ciblé - Inhibiteurs de la mTOR - Immunothérapie - Stratégies d'association	- cabozantinib, savotinib, - évérolimus, temsirolimus - pembrolizumab, nivolumab - Pembrolizumab + axitinib, nivolumab + cabozantinib, nivolumab + ipilimumab, lenvatinib + pembrolizumab - Erlotinib et bevacizumab dans le carcinome papillaire sans perte de <i>FH</i>
Chromophobe	- Traitement ciblé - Inhibition de la mTOR - Stratégies d'association	- Sunitinib - évérolimus, temsirolimus - pembrolizumab + axitinib, nivolumab + cabozantinib
Tumeurs de canaux collecteurs	Chimiothérapie	gemcitabine + cisplatine/carboplatine, paclitaxel + carboplatine
Carcinome médullaire rénal déficient en <i>SMARCB1</i>	Chimiothérapie	Chimiothérapie à base de platine

Tableau 1. Options de prise en charge de l'ARcnc selon le sous-type; résumé d'après Nepali et al²⁸.

Network (NCCN). Elles recommandent le cabozantinib en monothérapie ou un inhibiteur de point de contrôle en association avec un ITK. Pour les personnes atteintes d'un carcinome chromophobe métastatique, en l'absence de données d'essais cliniques appuyant les interventions dans ce contexte, il est recommandé de les recruter dans des essais cliniques¹.

Sous-groupes spécifiques d'ARcnc

Le carcinome rénal chromophobe a généralement un bon pronostic et ne semble pas être affecté par des facteurs de risque tels que l'obésité et le tabagisme. Jusqu'à 10 % des cas présenteront des métastases, dont une partie avec une différenciation sarcomatoïde, associée à un mauvais pronostic. Le sous-type chromophobe présente généralement de faibles taux de réponse et les données disponibles sur l'efficacité du traitement sont limitées. Une étude de phase II à bras unique a cependant évalué l'association du lenvatinib et de l'évérolimus chez des patients atteints d'un ARcnc nouvellement diagnostiqué. Parmi les neuf patients atteints d'un carcinome chromophobe, le TRO était de 44 % avec l'association. L'étude sur le lenvatinib/pembrolizumab comprenait davantage de patients atteints d'un carcinome chromophobe (29 patients) et le TRO dans ce sous-groupe était de 28 %.

Le sous-type d'AR arborant une perte du gène *SMARCB1* est rare, agressif et présente un mauvais pronostic. Il représente moins de 1 % des AR. Le MD Anderson a publié la plus grande série de cas de carcinomes avec déficit de *SMARCB1*. Ces tumeurs sont associées à des hémoglobinopathies falciformes et sont plus fréquentes chez les hommes. Les auteurs de cette publication recommandent une chimiothérapie à base de platine, telle que le carboplatine et le paclitaxel, en première intention, suivie de gemcitabine et de doxorubicine ou d'erlotinib¹⁹. L'immunothérapie ne s'est pas révélée bénéfique pour cette population¹.

Les tumeurs des canaux collecteurs représentent environ 1 % des carcinomes rénaux et plus de 50 % des patients atteints de ces tumeurs présentent une maladie métastatique. Les patients atteints de tumeurs des canaux collecteurs métastatiques ont une survie globale médiane de 7 mois²⁰. Compte tenu de leur rareté, les données concernant la prise en charge optimale sont limitées. L'essai de phase II GETUG a évalué 23 patients atteints de tumeurs des canaux collecteurs et a montré que le traitement par gemcitabine et cisplatine était associé à une SSP de 7,1 mois et à une SG de 10,5 mois²¹. Ces données suggèrent que la gemcitabine et le cisplatine peuvent être utilisés pour traiter les tumeurs métastatiques des canaux collecteurs¹.

Le carcinome rénal avec une léiomyotose héréditaire (de l'anglais, *hereditary leiomyomatosis*

and renal cell cancer, HLRCC) est associé à des mutations héréditaires de la *FH*. Srinivasan et al. ont publié un essai de phase II évaluant le bevacizumab et l'erlotinib chez 43 patients atteints de HLRCC et 40 patients atteints de carcinome rénal papillaire sporadique²². Le TRO était de 72 % pour le carcinome rénal papillaire associé au HLRCC, la SSP médiane était de 21,1 mois (IC à 95 % : 15,6 à 26,6) et la SG médiane était de 44,6 mois (IC à 95 % : 32,7 à non évaluable). Une réponse confirmée a été observée chez 14 patients (35 %; IC à 95 % : 22 à 51) atteints d'un carcinome rénal papillaire sporadique (sans mutation *FH*), avec une SSP médiane de 8,9 mois (IC à 95 % : 5,5 à 18,3) et une SG médiane de 18,2 mois (IC à 95 % : 12,6 à 29,3). Ces données ont mené à l'inclusion dans les lignes directrices du NCCN de l'association erlotinib et bevacizumab pour le traitement du carcinome rénal associé à la léiomyotose héréditaire.

Une étude rétrospective sur les ARcnc en Chine a été présentée lors du symposium annuel des cancers génito-urinaires de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO GU)²³. Cette étude a évalué 77 patients, dont 70 cas de HLRCC et sept cas de perte somatique de *FH*. Des altérations mutationnelles récurrentes ont été observées dans les gènes *NF2* (6/57, 11 %), *CDH1* (6/57, 11 %), *PIK3CA* (6/57, 11 %) et *TP53* (5/57, 8,8 %). Soixante-sept patients ont pu être évalués quant à leur réponse au traitement systémique de première intention par bevacizumab et l'erlotinib (n = 12), une monothérapie par ITK (n = 29) ou une association d'inhibiteur de point de contrôle immunitaire (IPCI)/ITK (n = 26). La thérapie d'association IPCI/ITK en 1^{re} intention a été associée à une SG (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,19; IC à 95 % : 0,04 à 0,90) et une SSP plus favorables (RRI : 0,22; IC à 95 % : 0,07 à 0,71) par rapport au traitement combiné bevacizumab et erlotinib. Cela a conduit à un essai de phase II dans un seul centre en Chine pour évaluer le lenvatinib associé au tislélizumab, dont les résultats ont été présentés à l'ASCO GU en 2025²⁴. Dix-sept patients présentant soit des mutations germinales *FH*, soit des mutations somatiques bialléliques dans le gène *FH* ont été inclus dans l'étude. Le TRO dans cette étude était de 93 %, avec un taux de réponse complète de 20 %, ce qui suggère que cette association nécessite des études plus poussées.

Développements futurs

Les avantages du pembrolizumab en adjuvant dans le traitement de l'ARcnc restent incertains malgré son approbation par la FDA dans ce contexte, ce qui souligne la nécessité de mener d'autres essais cliniques. L'étude RAMPART fournira des informations importantes sur le rôle du durvalumab, associé ou non au trémélimumab, dans plusieurs sous-types de cancer. Cet essai comprend un volet de surveillance active²⁵.

Dans le contexte métastatique, des efforts concertés sont déployés pour améliorer les résultats, car l'ARcnc a été quelque peu négligé par rapport à l'ARcc. Il y a eu des essais de phase II à bras unique, comme KEYNOTE-B61, mais les essais à bras unique ne produisent pas de données de qualité suffisante pour changer la pratique. L'essai SAMETA évalue le savolitinib + durvalumab par rapport aux standards de soins sunitinib seul ou durvalumab seul²⁶. De son côté, l'essai PAPMET-2 évalue une immunothérapie (atézolizumab) avec le cabozantinib par rapport au cabozantinib seul, en utilisant la SSP comme critère d'évaluation²⁷. Ces deux essais recrutent actuellement des patients. Compte tenu du manque relatif de progrès dans le domaine de l'adénocarcinome rénal à cellules non claires, d'autres traitements sont à l'étude. Le CCTG développe actuellement un essai de phase I dans l'ARcnc afin d'évaluer la thérapie par lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR) dirigée contre la protéine GPNMB-1, celle-ci étant surexprimée dans certains types d'ARcnc. Les autres domaines d'intérêt dans le domaine de l'ARcnc consistent à déterminer les signatures génomiques, protéomiques, transcriptomiques ou métabolomiques afin de permettre un pronostic, un traitement et un suivi personnalisés de ce cancer rénal.

Conclusion

Les issues des patients atteints d'adénocarcinome rénal à cellules non claires restent médiocres par rapport au carcinome à cellules claires et il manque des données solides pour aider à la prise de décisions cliniques. La prise en charge de l'ARcnc est difficile en raison de son comportement clinique et biologique hétérogène. La médecine personnalisée, qui

implique l'évaluation des altérations génétiques et du microenvironnement tumoral, présente un intérêt particulier dans le cas de cet adénocarcinome. Une meilleure compréhension de ces facteurs pourrait permettre le développement de nouveaux traitements. À l'heure actuelle, il est fortement recommandé aux patients atteints d'un ARcnc de participer à des essais cliniques afin de renforcer les données probantes relatives aux interventions thérapeutiques dans ce cancer.

Autrice correspondante

Mariam Jafri, MBChB (Hons), MRCP(UK), BMedSc, MSc, Ph.D

Courriel : mjafric@ctg.queensu.ca

Divulgations des liens financiers

M.J. : Aucune déclarée.

Références

- Graham J, Ahmad AE, Basappa NS, Bernhard JC, Bhindi B, Bossé D, et al. 2024 CUA-KCRNC Expert Report: Management of non-clear cell renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J.* 2024;18(11):E371-e86.
- Gulati S, Philip E, Salgia S, Pal SK. Evolving treatment paradigm in metastatic non clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Treat Res Commun.* 2020;23:100172.
- Urman D, Deshler L, Weise N, Shabaik A, Derweesh I, Bagrodia A, et al. Outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma with non-clear cell histology treated with systemic therapy. *Clin Genitourin Cancer.* 2023;21(6):660-8.e1.
- Goswami PR, Singh G, Patel T, Dave R. The WHO 2022 Classification of renal neoplasms (5th Edition): Salient updates. *Cureus.* 2024;16(4):e58470.
- Moch H, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol.* 2022;82(5):458-68.
- Cardenas LM, Sigurdson S, Wallis CJD, Lalani A-K, Swaminath A. Advances in the management of renal cell carcinoma. *CMAJ.* 2024;196(7):E235-E40.
- Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(9):1133-44.
- Gulati S, Tangen C, Ryan CW, Vaishampayan UN, Shuch BM, Barata PC, et al. Adjuvant everolimus in non-clear cell renal cell carcinoma: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7(8):e2425288-e.
- Allaf ME, Kim S-E, Master V, McDermott DF, Harshman LC, Cole SM, et al. Perioperative nivolumab versus observation in patients with renal cell carcinoma undergoing nephrectomy (PROSPER ECOG-ACRIN EA8143): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2024;25(8):1038-52.
- Pal SK, Tangen C, Thompson IM, Jr., Balzer-Haas N, George DJ, Heng DY, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;397(10275):695-703.
- Barata P, Tangen C, Plets M, Thompson IM, Narayan V, George DJ, et al. Final Overall survival analysis of S1500: a randomized, phase ii study comparing sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib in advanced papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2024;42(33):3911-6.
- Albiges L, Gurney H, Atduiev V, Suarez C, Climent MA, Pook D, et al. Pembrolizumab plus lenvatinib as first-line therapy for advanced non-clear-cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-B61): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(8):881-91.
- Voss MH, Gurney H, Atduiev V, Suarez C, Climent MA, Pook D, et al. First-line pembrolizumab plus lenvatinib for advanced non-clear-cell renal cell carcinoma: updated results from the phase 2 KEYNOTE-B61 trial. *Eur Urol.* 2025.
- McDermott DF, Lee JL, Ziobro M, Suarez C, Langiewicz P, Matveev VB, et al. Open-label, single-arm, phase II study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(9):1029-39.
- Lee C-H, Voss MH, Carlo MI, Chen Y-B, Zucker M, Knezevic A, et al. Phase II trial of cabozantinib plus nivolumab in patients with non-clear-cell renal cell carcinoma and genomic correlates. *J Clin Oncol.* 2022;40(21):2333-41.
- Tykodi SS, Gordan LN, Alter RS, Arrowsmith E, Harrison MR, Percent I, et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 3b/4 CheckMate 920 trial. *J Immunother Cancer.* 2022;10(2).
- Massari F, Mollica V, Kopp RM, Grande E, Fiala O, Kanesvaran R, et al. Immune-based combinations in intermediate-/poor-risk patients with non-clear cell renal cell carcinoma: results from the ARON-1 study. *Eur Urol Focus.* 2025.
- Bergmann L, Albiges L, Ahrens M, Gross-Goupil M, Boleti E, Gravis G, et al. Prospective randomized phase-II trial of ipilimumab/nivolumab versus standard of care in non-clear cell renal cell cancer - results of the SUNNIFORECAST trial. *Ann Oncol.* 2025;36(7):796-806.
- Lebenthal JM, Kontoyiannis PD, Hahn AW, Lim ZD, Rao P, Cheng JP, et al. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Patients with Renal Medullary Carcinoma: A Single-center Retrospective Analysis of 135 Patients. *Eur Urol Oncol.* 2025;8(2):315-23.

20. Suarez C, Marmolejo D, Valdivia A, Morales-Barrera R, Gonzalez M, Mateo J, et al. Update in collecting duct carcinoma: Current aspects of the clinical and molecular characterization of an orphan disease. *Front Oncol.* 2022;12:970199.
21. Oudard S, Banu, E, Vieillefond, A, Fournier, L, Priou, F, Medioni, J, Culine, S. 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-Genitales) Study. *J Urol.* 2007;177:1698-702.
22. Srinivasan R, Gurram S, Singer EA, Sidana A, Al Harthy M, Ball MW, et al. Bevacizumab and erlotinib in hereditary and sporadic papillary kidney cancer. *N Engl J Med.* 2025;392(23):2346-56.
23. Xu Y, Kong W, Cao M, Wang J, Wang Z, Zheng L, et al. Genomic Profiling and Response to immune checkpoint inhibition plus tyrosine kinase inhibition in FH-deficient renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2023;83(2):163-72.
24. Kong W, Wu G, Xu Y, Wang Z, Zhang J. Lenvatinib plus tislelizumab as first-line therapy for advanced fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma: A single-center, single-arm, phase II study. *J Clin Oncol.* 2025;43(5_suppl):443-.
25. Oza B, Frangou E, Smith B, Bryant H, Kaplan R, Choodari-Oskooei B, et al. RAMPART: A phase III multi-arm multi-stage trial of adjuvant checkpoint inhibitors in patients with resected primary renal cell carcinoma (RCC) at high or intermediate risk of relapse. *Contemp Clin Trials.* 2021;108:106482.
26. Choueiri TK, Xu W, Poole L, Telaranta-Keerie A, Hartmaier R, Powles T. SAMETA: An open-label, three-arm, multicenter, phase III study of savolitinib + durvalumab versus sunitinib and durvalumab monotherapy in patients with MET-driven, unresectable, locally advanced/metastatic papillary renal cell carcinoma (PRCC). *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):TPS4601-TPS.
27. Maughan BL, Plets M, Pal SK, Ged Y, Tangen C, Vaishampayan UN, et al. SWOG S2200 (PAPMET2): A phase II randomized trial of cabozantinib with or without atezolizumab in patients with advanced papillary renal cell carcinoma (PRCC). *J Clin Oncol.* 2024;42(4_suppl):TPS493-TPS.
28. Nepali PR, Eraky A, Okhawere KE, Dogra N, Mehrazin R, Badani K, et al. Molecular and therapeutic landscape of non-clear cell renal carcinoma. *Nat Rev Urol.* 2025.



Canadian Oncology Today
Science pour le monde réel

canadianoncologytoday.com

Canadian Oncology Today est publiée trois fois par année en français et en anglais sous les termes de la licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale Pas de Modification 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) par Catalytic Health à Toronto, Ontario, Canada

© 2025 Canadian Oncology Today.