

# Кабозантиниб в лечении пациентов с распространенным почечно-клеточным раком

М.И. Волкова<sup>✉1,2</sup>, К.А. Турупаев<sup>1</sup>, С.А. Калинин<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

В течение последних лет стандарты лекарственной терапии распространенного рака почки претерпели существенные изменения, связанные с появлением эффективных ингибиторов контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа, а также высокоаффинных мультитаргетных ингибиторов II поколения. Одним из новых тирозинкиназных ингибиторов, имеющих доказанную противоопухолевую активность и безопасность у пациентов с распространенными формами почечно-клеточного рака (ПКР), является кабозантиниб. В 1-й линии терапии распространенного рака почки комбинация кабозантиниба с ниволумабом стала режимом предпочтения у пациентов всех групп прогноза International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) независимо от наличия саркоматоидного компонента в опухоли на основании результатов рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы CheckMate 9ER (n=651), продемонстрировавшего значимое преимущество иммунотаргетной терапии по сравнению с сунитинибом в отношении общей выживаемости – ОВ (медиана 37,7 и 34,3 мес соответственно), выживаемости без прогрессирования – ВБП (медиана 16,6 и 8,3 мес соответственно) и частоты объективных ответов (55,7 и 28,4% соответственно). Монотерапия кабозантинибом в 1-й линии лечения распространенного рака почки у больных групп промежуточного и плохого прогноза является альтернативным режимом, зарезервированным для пациентов с противопоказаниями к ингибиторам контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа. Основанием для данной рекомендации служат результаты открытого РКИ II фазы CABOSUN (n=157), показавшего значимое увеличение ВБП в группе кабозантиниба по сравнению с сунитинибом (8,6 мес vs 5,3 мес соответственно). Также кабозантиниб является препаратом выбора при папиллярном ПКР в связи с доказанным преимуществом БПВ по сравнению с сунитинибом (9,0 и 5,6 мес соответственно), продемонстрированным в РКИ II фазы SWOG 1500 (n=152). Кабозантиниб остается режимом предпочтения для 2-й линии терапии ПКР, резистентного к антиангиогенной терапии, на основании результатов РКИ III фазы METEOR, в котором препарат показал убедительное преимущество по сравнению с эверолимусом в отношении БПВ (7,4 и 3,8 мес соответственно) и ОВ (21,4 и 16,5 мес соответственно). В статье представлен подробный анализ данных исследований.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, папиллярный почечно-клеточный рак, кабозантиниб, ниволумаб, иммунотаргетная терапия, 1-я и последующие линии терапии

**Для цитирования:** Волкова М.И., Турупаев К.А., Калинин С.А. Кабозантиниб в лечении пациентов с распространенным почечно-клеточным раком. Современная Онкология. 2022;24(2):184–190. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201704

## Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 2-е место по уровню заболеваемости среди опухолей мочеполовой системы, уступая лишь раку предстательной железы. Несмотря на внедрение программ раннего выявления злокачественных опухолей, в России у каждого 4-го пациента с впервые диагностированным раком почки уже имеется диссеминация опухолевого процесса. Помимо этого, приблизительно у 1/3 больных, подвергнутых радикальному хирургическому лечению по поводу метастатической формы заболевания, в дальнейшем регистрируются рецидивы. Таким образом, около 50% пациентов с ПКР являются кандидатами для системной противоопухолевой терапии [1].

При раке почки выявлено два тесно взаимосвязанных механизма туморогенеза. Первым из них является повышение интенсивности проангиогенного сигнала, обусловленного инактивацией гена вон Гиппеля–Линдау, в большей степе-

ни свойственной светлоклеточным ПКР [2–4]. Вторым считается угнетение противоопухолевого иммунного ответа, прежде всего обусловленное нарушением антигенной презентации за счет гиперэкспрессии CTLA-4 (антиген цитотоксических лимфоцитов 4) и экспрессии PD-L1 (лиганд белка программируемой клеточной смерти лимфоцитов 1) на поверхности опухолевых клеток [5, 6]. Некоторые данные свидетельствуют, что развитие сети патологических опухолевых сосудов в опухоли потенцирует прогрессирующую некомпетентность Т-клеточного иммунного ответа на опухоль [7].

Ключевые звенья цепи передачи проангиогенного сигнала [прежде всего сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и его рецепторы (VEGFR), а также ряд других ростовых факторов] наряду с ключевыми молекулами, участвующими в регуляции противоопухолевого иммунного ответа [PD-(L)1 и CTLA-4], являются основными мишенями систем-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Волкова Мария Игоревна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

**Турупаев Кирилл Андреевич** – врач-онколог хирургического отделения №4 (онкоурологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: kir-turupaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8887-5108

**Калинин Сергей Алексеевич** – канд. мед. наук, врач-онколог отделения организации и проведения клинических исследований ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: hrpc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0694-7911

✉ **Maria I. Volkova** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

**Kirill A. Turupaev** – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: kir-turupaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8887-5108

**Sergey A. Kalinin** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: hrpc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0694-7911

# Cabozantinib in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma

Maria I. Volkova<sup>1,2</sup>, Kirill A. Turupaev<sup>1</sup>, Sergey A. Kalinin<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

In recent years, the standards of drug therapy for advanced kidney cancer have undergone significant changes associated with the appearance of the effective immune checkpoint inhibitors, as well as the high affinity second-generation multi-kinase inhibitors. One of the new tyrosine kinase inhibitors associated with the proven antitumor activity and safety in patients with advanced forms of renal cell carcinoma (RCC) is cabozantinib. The standards of drug therapy for advanced renal cancer have significantly changed in recent years with the emergence of effective anti-tumor immune response checkpoint inhibitors and high-affinity second-generation multikinase inhibitors. One of the novel tyrosine kinase inhibitors with proven antitumor activity and safety in patients with advanced renal cell cancer (RCC) is cabozantinib. In the first-line therapy for advanced renal cancer, the combination of cabozantinib with nivolumab became the regimen of choice in patients of all risk groups, according to International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC), regardless of the presence of a sarcomatoid component in the tumor based on the results of the randomized phase III CheckMate 9ER clinical trial (n=651), which demonstrated a significant benefit of immune targeted therapy compared to sunitinib in terms of overall survival (OS; median 37.7 and 34.3 months, respectively), progression-free survival (PFS; median 16.6 and 8.3 months, respectively) and objective response rate (ORR; 55.7 and 28.4%, respectively). Cabozantinib monotherapy in the first-line therapy of advanced renal cancer in patients in the intermediate-risk and poor-risk groups is an alternative regimen reserved for patients with contraindications to anti-tumor immune response checkpoint inhibitors. This recommendation is based on the results of the open-label phase II RCT, CABOSUN (n=157), which showed a significant increase in PFS in the cabozantinib group compared to sunitinib (8.6 month vs 5.3 months, respectively). Also, cabozantinib is the drug of choice in papillary RCC due to the proven advantage in terms of PFS over sunitinib (9.0 and 5.6 months, respectively) demonstrated in the SWOG 1500 phase II RCT (n=152). Cabozantinib remains the drug of choice for second-line therapy of RCC resistant to anti-angiogenic therapy, based on the results of the phase III METEOR RCT, in which the drug showed a compelling advantage over everolimus for PFS (7.4 and 3.8 months, respectively) and OS (21.4 and 16.5 months, respectively). The article presents a detailed analysis of these studies.

**Keywords:** renal cell cancer, papillary renal cell cancer, cabozantinib, nivolumab, immune targeted therapy, first and subsequent lines of therapy

**For citation:** Volkova MI, Turupaev KA, Kalinin SA. Cabozantinib in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):184–190. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201704

ной противоопухолевой терапии, доказавшей свою эффективность у пациентов с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным ПКР. Основные группы препаратов, применяемых при раке почки, – таргетные агенты [антитела к VEGF, тирозинкиназные ингибиторы рецепторов ростовых факторов (TKI), ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR)] и ингибиторы контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа. В клинических исследованиях доказана эффективность моно- и комбинированной терапии таргетными препаратами, иммунотерапии ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа, а также комбинаций антител к PD-L1 с TKI [8–13].

Существенное влияние на формирование современных рекомендаций по лечению распространенного рака почки оказала разработка кабозантиниба – перорального мультитаргетного ингибитора рецепторов ряда ростовых факторов, включая не только VEGFR-1 и 3, но и молекулы, отвечающие за альтернативную передачу ангиогенного сигнала – AXL и MET (рецептор фактора роста гепатоцитов), а также RET, рецепторы факторов роста стволовых клеток KIT, FLT3, ROS1, MER, TYRO3, TRKB и TIE-2 [14]. Аффинитет кабозантиниба к ключевым мишеням, VEGFR-1 и 3, выше, чем у других TKI, что объясняет его высокую противоопухолевую активность при ПКР. Перспективным в отношении клинической реализации эффекта кабозантиниба является способность препарата к ингибированию MET, гиперэкспрессию которого принято связывать с метастазированием в кости [15]. Кабозантиниб широко изучен при распространенном раке почки и на основании позитивных результатов ряда исследований рекомендован к применению у различных подгрупп пациентов.

## Кабозантиниб в комбинации с ниволумабом в 1-й линии терапии распространенного рака почки

Наиболее существенными факторами, влияющими на выбор режима лекарственной терапии ПКР, являются предшествующее лечение, гистологический вариант ПКР (свет-

локлеточный или несветлоклеточный) и группа риска International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC). Среди почечно-клеточных аденокарцином доминируют светлоклеточные опухоли. Согласно данным IMDC факторами риска общей выживаемости (ОВ) больных диссеминированным ПКР являются время от диагноза до лечения метастатической болезни <12 мес, снижение соматического статуса, анемия, нейтрофилез, тромбоцитоз и гиперкальциемия (с коррекцией по альбумину сыворотки крови). Классификация IMDC выделяет группы хорошего (0 факторов риска), промежуточного (1–2 фактора риска) и плохого (>2 факторов риска) прогноза [16, 17].

Согласно существующим рекомендациям, режимами предпочтения в 1-й линии терапии светлоклеточного ПКР группы хорошего прогноза IMDC являются комбинации пембролизумаба с акситинибом, пембролизумаба с ленаватинибом, ниволумаба с кабозантинибом и авелумаба с акситинибом; в качестве альтернативы рассматривается монотерапия сунитинибом или пазопанибом. В группах промежуточного и плохого прогноза IMDC предпочтительными опциями являются комбинации ниволумаба с ипилимумабом, ниволумаба с кабозантинибом, пембролизумаба с акситинибом; альтернативный режим – монотерапия кабозантинибом [18].

До недавнего времени стандартным подходом к 1-й линии терапии распространенного светлоклеточного ПКР являлось назначение монотерапии TKI (сунитинибом и пазопанибом) или комбинации антител к VEGF (бевацизумаба) с интерфероном α. Однако перечисленные режимы не оказывали значимого влияния на ОВ и были малоэффективны при наличии >2 факторов риска [19–28]. Это послужило толчком для разработки новых режимов лекарственной терапии, включая комбинацию кабозантиниба с ингибитором PD-1 ниволумабом, противоопухолевая активность которой обеспечивается нормализацией васкуляризации в опухоли на фоне реактивации Т-клеточного иммунного ответа.

Рис. 1. ВБП в исследовании CHECKMATE-9ER по оценке независимого комитета по радиологии (медиана наблюдения 32,9 мес).  
Fig. 1. Progression-free survival (PFS) within the framework of the CHECKMATE-9ER trial associated with the evaluation by the independent radiology committee (median observation was 32.9 months).

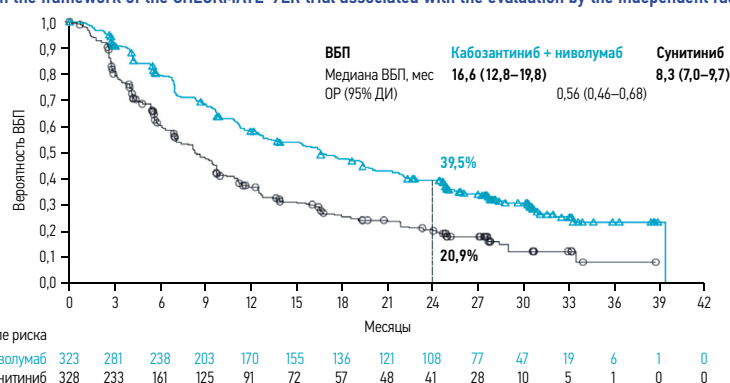
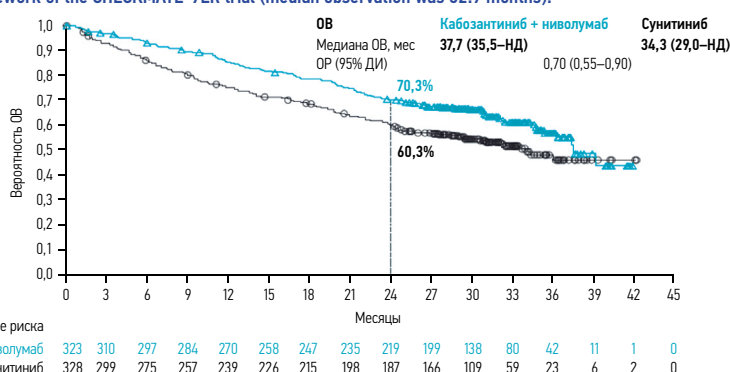


Рис. 2. ОВ в исследовании CHECKMATE-9ER (медиана наблюдения 32,9 мес).  
Fig. 2. Overall survival (OS) within the framework of the CHECKMATE-9ER trial (median observation was 32.9 months).



Кабоцантиниб (40 мг/сут) с ниволумабом (240 мг, внутривенно капельно, 1 раз в 2 нед) сравнивались с сунитинибом (50 мг/сут, 4 нед через 2 нед) в 1-й линии терапии распространенного светлоклеточного ПКР в рамках рандомизированного исследования III фазы CHECKMATE 9ER (n=651), первичной конечной точкой которого являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичными – ОВ и частота объективного ответа (ЧОО). Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 61 год, 78% больных имели факторы риска IMDC, 69% ранее подвергнуты нефрэктомии. Две и более локализации метастазов были выявлены в 80% наблюдений; среди анатомических областей метастатического поражения доминировали лимфоузлы, легкие и кости. Саркоматоидный компонент в опухолевой ткани был выявлен у 12%, гиперэкспрессия PD-L1 – у 25% больных. Группы исследования, сформированные путем рандомизации в соотношении 1:1 после стратификации пациентов по географическому региону, экспрессии PD-L1 в опухоли и группе прогноза IMDC, были сопоставимы по основным характеристикам.

При медиане наблюдения 32,9 мес медиана ВБП составила 16,6 мес в группе комбинации и 8,3 мес в группе сунитиниба (отношение рисков – ОР 0,56; 95% доверительный интервал – ДИ 0,46–0,68); рис. 1. Значимое преимущество ВБП у пациентов, получавших кабоцантиниб с ниволумабом, реализовалось в большинстве подгрупп пациентов независимо от географического региона, пола, возраста, соматического статуса, предшествующей нефрэктомии, локализации метастазов и объема метастатической нагрузки [29].

Комбинация также обеспечивала значимое увеличение ОВ по сравнению с сунитинибом (медиана 37,7 и 34,3 мес соответственно, ОР 0,70; 95% ДИ 0,55–0,90); рис. 2. Преимущество ОВ при назначении иммунотаргетной терапии нарастало по мере увеличения количества факторов риска IMDC у больных ПКР и достигло статистической значимости у пациентов группы плохого прогноза (ОР 0,45; 95% ДИ 0,27–0,76).

Наибольший выигрыш ОВ на фоне кабоцантиниба с ниволумабом реализовался после удаления первичной опухоли (ОР 0,54; 95% ДИ 0,37–0,78), в то время как у пациентов, которым нефрэктомия не выполнялась, разница результатов между группами в отношении ОВ оказалась незначительна. Интересно, что у больных с большой опухолевой нагрузкой (суммой диаметров таргетных очагов  $\geq 72$  мм) было зарегистрировано значимое увеличение ОВ в группе комбинации (ОР 0,64; 95% ДИ 0,46–0,89), в то время как при малой опухолевой нагрузке различия ОВ оказались незначительны [29–31].

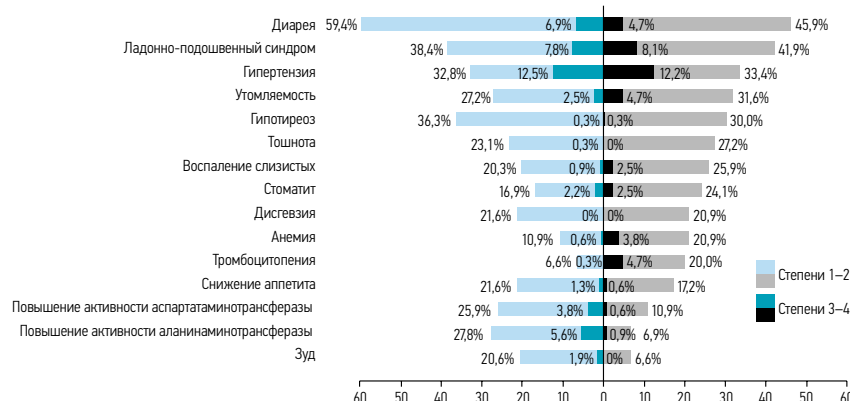
Объективный ответ зарегистрирован у 55,7% больных, получавших кабоцантиниб с ниволумабом, и 28,4% пациентов, которым назначался сунитиниб ( $p < 0,001$ ). Частота полных ответов в группе комбинации достигла 12,4%, что было значительно больше, чем 5,2% в группе сунитиниба. Медиана времени до реализации ответа на терапию кабоцантинибом с ниволумабом составила 2,8 мес, что меньше, чем 4,2 мес в группе контроля; медиана длительности ответа в группах равнялась 23,1 и 15,1 мес соответственно [29].

Комбинация продемонстрировала приемлемый профиль безопасности: нежелательные явления (НЯ) 3-й степени тяжести и выше отмечены у 61% больных в группе комбинации (рис. 3). Наиболее распространенными видами токсичности, ассоциированными с терапией кабоцантинибом с ниволумабом, являлись диарея (59%), ладонно-подошвенный синдром (38%), гипотиреоз (36%), артериальная гипертензия – АГ (33%) и слабость (27%); самыми частыми тяжелыми НЯ – АГ (13%), ладонно-подошвенный синдром (8%) и диарея (7%) [29].

Анкетная оценка продемонстрировала значимое улучшение качества жизни больных в группе комбинации по сравнению с пациентами, получавшими сунитиниб. Более того, терапия кабоцантинибом с ниволумабом позволила достоверно увеличить время до окончательного ухудшения состояния по шкале FCSI-19 DRS [29].

Рис. 3. НЯ в исследовании CHECKMATE-9ER, наблюдавшиеся более чем у 20% пациентов (медиана наблюдения 32,9 мес).

Fig. 3. Adverse events within the framework of the CHECKMATE-9ER trial observed in more than 20% of patients (median follow-up was 32.9 months).



На основании полученных результатов комбинация кабозантиниба с ниволумабом стала режимом предпочтения для 1-й линии терапии распространенного ПКР независимо от группы прогноза IMDC.

### Кабозантиниб в комбинации с ниволумабом в 1-й линии терапии распространенного рака почки с саркоматоидным компонентом

Саркоматоидный компонент опухоли является крайне неблагоприятным фактором прогноза больных ПКР. Монотерапия TKI малоэффективна у данной категории пациентов, и даже современные иммунотаргетные комбинации (авелумаб с акситинибом, пембролизумаб с акситинибом), увеличив ЧОО и ВБП, в регистрационных исследованиях не продемонстрировали влияния на ОВ больных ПКР с саркоматоидным компонентом. До настоящего времени единственным режимом с доказанной эффективностью в отношении ОВ у этой тяжелой категории пациентов являлась комбинация ниволумаба с ипилимумабом. Кабозантиниб с ниволумабом изучались при саркоматоидном варианте рака почки в рамках субанализа исследования CHECKMATE-9ER (n=75), продемонстрировавшего достоверное преимущество комбинации по сравнению с сунитинибом в отношении ВБП (10,3 мес vs 4,2 мес; ОР 0,42; 95% ДИ 0,23–0,74) и ОВ (медиана не достигнута vs 19,7 мес; ОР 0,36; 95% ДИ 0,17–0,79). Полученные данные позволяют рекомендовать комбинацию в качестве режима предпочтения при ранее нелеченом распространенном ПКР с саркоматоидным компонентом [32].

### Монотерапия кабозантинибом в 1-й линии терапии распространенного рака почки у больных групп промежуточного и плохого прогноза

Несмотря на всю привлекательность применения иммунотаргетных и иммуноонкологических комбинаций в 1-й линии терапии распространенного рака почки, пациенты с противопоказаниями к назначению ингибиторов контрольных точек должны получать альтернативные режимы терапии, основанные на антиангиогенных препаратах. В группах промежуточного и плохого прогноза таким альтернативным режимом является монотерапия кабозантинибом (60 мг/сут перорально). Основанием для данной рекомендации являются результаты открытого рандомизированного клинического исследования II фазы CABOSUN (n=157). Данное исследование было направлено на изучение сравнительной эффективности и безопасности кабозантиниба и сунитиниба в 1-й линии терапии диссеминированного светлоклеточного ПКР у пациентов групп плохого и промежуточного прогноза IMDC. Кабозантиниб достоверно увеличивал ВБП по сравнению с сунитинибом (8,6 мес vs 5,3 мес соответственно). ЧОО достигла 20% в группе кабозантиниба и 9% в группе сунитиниба. Все подтвержденные объективные ответы были частичными. При медиане наблюдения 30,8 мес медиана ОВ достоверно не различалась между группами, хотя оказалась

несколько выше в группе кабозантиниба по сравнению с сунитинибом (26,6 мес vs 21,2 мес соответственно). Частота НЯ 3–4-й степеней тяжести была сопоставима между группами кабозантиниба и сунитиниба (68 и 65% соответственно). Редукция дозы кабозантиниба (58%) требовалась чаще, чем дозы сунитиниба (49%), однако отмена лечения вследствие тяжелой токсичности была равной в обеих группах (21 и 22% соответственно) [12].

На основании результатов исследования CABOSUN кабозантиниб стал достойной альтернативой комбинациям, основанным на ингибиторах контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа, для ранее нелеченых пациентов с факторами риска.

### Монотерапия кабозантинибом в 1-й линии терапии распространенного несветлоклеточного рака почки

Несветлоклеточный рак составляет около 20% всех почечно-клеточных аденокарцином, при этом наиболее распространенным гистологическим вариантом этой группы опухолей является папиллярная карцинома, характеризующаяся высокой частотой мутаций гена *MET*. Эффективность традиционных таргетных препаратов при несветлоклеточном ПКР низка: медиана ВБП пациентов с папиллярным ПКР, получавших эвекролимус, составляет 3,7–4,1 мес [33], сунитиниб – 6,1 мес [34]. Иммунотерапия показала умеренную эффективность при несветлоклеточном ПКР: пембролизумаб обеспечил медиану ВБП – 4,2 мес, ОВ – 28,9 мес [35], ниволумаб в комбинации с ипилимумабом – 3,7 и 21,2 мес соответственно [36].

Принимая во внимание молекулярно-генетические особенности папиллярного рака почки, *MET*-ингибиторы являются привлекательными препаратами для изучения при распространенных формах заболевания. В рандомизированном исследовании II фазы SWOG 1500 (n=152), сравнивавшем три *MET*-ингибитора, включая кабозантиниб, кризотиниб и саволитиниб, с сунитинибом при папиллярном ПКР, рукава кризотиниба и саволитиниба были преждевременно закрыты в связи с низкой эффективностью препаратов. Кабозантиниб по сравнению с сунитинибом, напротив, продемонстрировал значимое преимущество ЧОО (23% vs 4% соответственно) и ВБП (9,0 мес vs 5,6 мес соответственно,  $p=0,02$ ). Также кабозантиниб приводил к статистически недостоверному увеличению ОВ по сравнению с группой контроля с 16,4 до 20 мес. Новых сигналов по безопасности *MET*-ингибитора не зарегистрировано [37].

Данное исследование послужило основанием рекомендовать кабозантиниб в качестве препарата выбора для лечения распространенного папиллярного ПКР.

### Монотерапия кабозантинибом во 2-й линии терапии распространенного рака почки, резистентного к антиангиогенному лечению

Несмотря на существенные изменения стандартов 1-й линии терапии распространенного рака почки, большинство пациентов начинают лечение с режимов, включающих TKI.



В связи с этим проблема преодоления резистентности к антиангиогенному лечению остается актуальной. Режимы предпочтения в лечении ПКР, резистентного к таргетной анти-VEGF-терапии, являются монотерапия ниволумабом или кабозантинибом; в качестве альтернативной опции рассматривается комбинированная терапия лenvатинибом с эверолимусом, допустимой – монотерапия акситинибом.

Способность кабозантиниба к блоку альтернативных путей активации проангиогенного сигнала оси AXL и MET лежит в основе противоопухолевой активности препарата при резистентных формах ПКР. В исследовании III фазы METEOR, включившем 658 больных распространенным ПКР, прогрессирующим на фоне или после одной линии VEGF-таргетной терапии и более, кабозантиниб сравнивали с эверолимусом, который в течение ряда лет был стандартом 2-й линии лечения рака почки. ЧОО в группах кабозантиниба и эверолимуса составила 17 и 3% соответственно. Кабозантиниб обеспечивал значимое преимущество в отношении ВБП (7,4 и 3,8 мес соответственно,  $p < 0,0001$ ), которое транслировалось в увеличение ОВ (21,4 и 16,5 мес соответственно,  $p < 0,001$ ). Частота НЯ в группах кабозантиниба и эверолимуса не различалась (100 и 99% соответственно). Наиболее частыми тяжелыми НЯ на фоне терапии кабозантинибом были АГ (15%), диарея (13%) и слабость (11%). Редукция дозы кабозантиниба потребовалась в 62% случаев. Возможность редукции дозы, позволяющая осуществить индивидуальный подбор переносимого дозового режима, привела к низкой частоте прекращения лечения кабозантинибом из-за НЯ (12%), сопоставимой с частотой завершения терапии эверолимусом (11%) [38].

#### **Монотерапия кабозантинибом во 2-й линии терапии распространенного рака почки, резистентного к комбинированной терапии, основанной на ингибиторах контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа**

Отсутствие данных об эффективности последующего лечения резистентного к комбинациям ПКР делает участие в клинических исследованиях предпочтительной опцией для пациентов с прогрессирующим заболеванием на фоне 1-й линии терапии, основанной на ингибиторах контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа. Однако назначение ранее не использовавшихся тирозинкиназных ингибиторов больным, у которых ранее применялась иммунотаргетная терапия, представляется вполне обоснованным. Так, лenvатиниб (в комбинации с эверолимусом) целесообразно назначать пациентам, ранее получавшим иммунотаргетную терапию, основанную на кабозантинибом или акситинибом. Кабозантиниб может рассматриваться как возможная опция 2-й линии лечения после комбинаций, включающих акситиниб или лenvатиниб. Теоретически в случаях прогрессирования ПКР на фоне комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом в качестве 2-й линии лечения также могут назначаться ТКІ. При этом вполне логичным представляется использование сунитиниба и пазопаниба у больных группы хорошего прогноза IMDC, а ТКІ II поколения – у пациентов групп промежуточного и плохого прогноза.

Доказательная база, свидетельствующая об эффективности и безопасности кабозантиниба после комбинированного лечения, постепенно растет. В ретроспективном многоцентровом исследовании последующего лечения после иммунотаргетной терапии ( $n=55$ ), в рамках которого 40% пациентов получили кабозантиниб при прогрессировании ПКР после 1-й линии лекарственного лечения, частота контроля над опухолью составила 66% при ЧОО 15% [39]. Ретроспек-

тивное исследование данных из базы онкологической сети iKnowMed EHR (США) включило 187 пациентов, получавших кабозантиниб, и 60 больных, которым назначались другие ТКІ после иммунотерапии при распространенном ПКР. ЧОО в группе кабозантиниба составила 54%, что оказалось значимо больше 38% в группе других ТКІ ( $p=0,0002$ ), медиана ОВ в группах составила 19 и 17 мес соответственно ( $p=0,819$ ). Новых сигналов по безопасности кабозантиниба зарегистрировано не было [40]. В исследовании IV фазы CaboCheck кабозантиниб назначался во 2-й и последующих линиях лечения после иммунотерапии 56 больным диссеминированным ПКР (светлоклеточный вариант – 37/56). ЧОО у всех больных составила 11%, частота контроля над опухолью – 30%, медиана ВБП – 6,3 мес, медиана ОВ – 15,3 мес. Частота серьезных НЯ, связанных с лечением, оказалась невысокой (21,4%), при этом снижение стартовой дозы кабозантиниба не привело к улучшению профиля переносимости терапии [41].

#### **Заключение**

Общее направление развития терапии распространенного ПКР претерпело существенные изменения. Вместо перевода заболевания в хроническую форму за счет увеличения продолжительности жизни путем стабилизации заболевания стартовала интенсификация 1-й линии лечения для достижения длительного объективного ответа, в идеале эквивалентного излечению. В современные стандарты вошли высокоэффективные комбинации, основанные на ингибиторах PD-(L)1, позволяющие рассчитывать на достижение поставленной цели. После применения комбинированных режимов есть возможность последующей терапии с применением ранее не использовавшихся ТКІ. Однако для накопления доказательной базы необходимы клинические исследования.

Кабозантиниб – высокоаффинный ТКІ II поколения, доказавший эффективность в лечении пациентов с распространенным ПКР. Кабозантиниб в комбинации с ниволумабом рекомендован для 1-й линии терапии светлоклеточного ПКР независимо от группы прогноза IMDC и наличия саркоматоидного компонента в опухоли. Монотерапия кабозантинибом резервируется для нелеченых пациентов с факторами риска, имеющих противопоказания к иммунотерапии, а также больных папиллярным ПКР. Кабозантиниб в монорежиме является эффективной лечебной опцией при опухолях, резистентных к антиангиогенному лечению, в том числе в случаях предшествующего назначения анти-VEGF-препаратов в составе комбинаций. Результаты применения кабозантиниба после комбинированной иммунотерапии ожидаются.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**РЕКЛАМА**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Ed. AD Kaprin, VV Starinskii, AO Shakhzadova. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2020 godu. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – the branch of National Medical Research Radiological Centre, 2020 (in Russian)].
2. Shen C, Kaelin WG. The VHL/HIF axis in clear cell renal carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2013;23(1):18–25. DOI:10.1016/j.semcancer.2012.06.001
3. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1968–76. doi:10.1200/JCO.2012.45.2003
4. Linehan WM, Schmidt LS, Crooks DR, et al. The Metabolic Basis of Kidney Cancer. *Cancer Discov.* 2019;9(8):1006–21. DOI:10.1158/2159-8290.CD-18-1354
5. Bukur J, Jasinski S, Seliger B. The role of classical and non-classical HLA class I antigens in human tumors. *Semin Cancer Biol.* 2012;22:350–8. DOI:10.1016/j.semcancer.2012.03.003
6. Jian Y, Yang K, Sun X, et al. Current Advance of Immune Evasion Mechanisms and Emerging Immunotherapies in Renal Cell Carcinoma. *Front Immunol.* 2021;12:639636. DOI:10.3389/fimmu.2021.639636
7. Rahma OE, Hodi FS. The Intersection between Tumor Angiogenesis and Immune Suppression. *Clin Cancer Res.* 2019;25(18):5449–57. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-1543
8. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1116–27. DOI:10.1056/NEJMoa1816714
9. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(14):1289–300. DOI:10.1056/NEJMoa2035716
10. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2020;31:1030–9. DOI:10.1016/j.annonc.2020.04.010
11. Escudier B, Tannir NM, McDermott DF, et al. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *Ann Oncol.* 2017;28:v621–2. DOI:10.1093/annonc/mdx440.029
12. Motzer R. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA8\_PR.
13. Choueiri T. ESMO Virtual Congress 2020 #ESMO20, 18 Sept – 21 Sept 2020. CheckMate-9ER Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Vs. Sunitinib in Participants With Previously Untreated mRCC.
14. Регистр лекарственных средств. Энциклопедия лекарств. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/kabozantinib-3897> [Registr lekarstvennykh sredstv. Entsiklopediya lekarstv. Available at: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/kabozantinib-3897> (in Russian)].
15. Whang YM, Jung SP, Kim MK, et al. Targeting the Hepatocyte Growth Factor and c-Met Signaling Axis in Bone Metastases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):384. DOI:10.3390/ijms20020384
16. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794–9. DOI:10.1200/JCO.2008.21.4809
17. Manola J, Royston P, Elson P, et al. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group. *Clin Cancer Res.* 2011 Aug 15;17(16):5443–50. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-0553
18. Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-клеточного рака. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022;12 [Volkova MI, Alekseev BI, Gladkov OA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu pochechno-kletocnogo raka. Zlokachestvennye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2. 2022;12 (in Russian)].
19. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;370(9605):2103–11. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61904-7
20. 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. DOI:10.1056/NEJMoa066838
21. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1061–8. DOI:10.1200/JCO.2009.23.9764
22. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803–13. DOI:10.1056/NEJMoa1510665
23. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2137–43. DOI:10.1200/JCO.2009.26.5561
24. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alpha as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol.* 2008;26(15):5024. DOI:10.1200/jco.2008.26.15\_suppl.5024
25. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722–31. DOI:10.1056/NEJMoa1303989
26. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, 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;27(20):3312–8. DOI:10.1200/JCO.2008.19.5511
27. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9637):449–56. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61039-9
28. Rini BI, Escudier BJ, Michaelson MD, et al. Phase III AXIS trial for second-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Effect of prior first-line treatment duration and axitinib dose titration on axitinib efficacy. *J Clin Oncol.* 2012;30(5):354. DOI:10.1200/jco.2012.30.5\_suppl.354
29. Powles T, Choueiri TK, Buratto M, et al. Final overall survival analysis and organ-specific target lesion assessments with two-year follow-up in CheckMate 9ER: Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):350. DOI:10.1200/JCO.2022.40.6\_suppl.350
30. Choueiri T.K, Tomczak P, Park SH, et al. 6530 – Pembrolizumab (pembro) vs placebo as adjuvant therapy for patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC): Patient-reported outcomes (PRO) in KEYNOTE-564. *Annals of Oncology.* 2021;32(5):S678–724. DOI:10.1016/annonc/annonc675
31. Apolo AB, Powles T, Buratto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) versus sunitinib (S) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by baseline disease characteristics in the phase 3 CheckMate 9ER trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(15):4553. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.4553
32. Motzer RJ, Choueiri TK, Powles T, et al. Nivolumab + cabozantinib (NIVO+CABO) versus sunitinib (SUN) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by sarcomatoid histology and updated trial results with extended follow-up of CheckMate 9ER. *J Clin Oncol.* 2021;39(6):308. DOI:10.1200/JCO.2021.39.6\_suppl.308
33. Escudier B, Molinier V, Bracarda S, et al. Open-label phase 2 trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. *Eur J Cancer.* 2016;69:226–35. DOI:10.1016/j.ejca.2016.08.004
34. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *European urology.* 2016;69(5):866–74. DOI:10.1016/j.eururo.2015.10.049
35. McDermott DF, Lee JL, Ziobro M, 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. DOI:10.1200/JCO.20.02365
36. Takeda SS, Gordon LN, Alter RS, et al. Nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): Safety and efficacy from CheckMate 920. *J Clin Oncol.* 2021;39(6):309. DOI:10.1200/JCO.2021.39.6\_suppl.309
37. Pal SK, Tangen C, Thompson IM, et al. Sunitinib versus cabozantinib, crizotinib or sunitinib in metastatic papillary renal cell carcinoma (pRCC): Results from the randomized phase II SWOG 1500 study. *J Clin Oncol.* 2021;39(6):270. DOI:10.1200/JCO.2021.39.6\_suppl.270
38. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):917–27. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30107-3
39. Ged Y, Gupta R, Duzgol C, et al. Systemic therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma after discontinuation of immune-oncology and VEGF targeted therapy combinations. *BMC Urol.* 2020;20(1):84. DOI:10.1186/s12894-020-00647-w
40. Marteau F, Harrow B, McCarthy C, et al. Cabozantinib versus other TKIs after CPI treatment in the real-world management of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol.* 2021;39(6):293. DOI:10.1200/JCO.2021.39.6\_suppl.293
41. Grünwald V, Boegemann M, Rafiyan M-R, et al. Final analysis of a non-interventional study on cabozantinib in patients with advanced renal cell carcinoma after prior checkpoint inhibitor therapy (CaboCHECK). *J Clin Oncol.* 2022;40(6):357. DOI:10.1200/JCO.2022.40.6\_suppl.357



Статья поступила в редакцию /  
The article received: 29.04.2022  
Статья принята к печати /  
The article approved for publication: 15.06.2022

OMNIDOCTOR.RU