

# Безопасность и токсичность монотерапии кабозантинибом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: российское многоцентровое наблюдательное исследование

М.И. Волкова<sup>1,2</sup>, А.С. Калпинский<sup>3</sup>, К.В. Меньшиков<sup>4,5</sup>, Л.В. Горбулева<sup>6</sup>, А.В. Султанбаев<sup>4</sup>, О.И. Евсюкова<sup>7</sup>, В.Р. Мелтонян<sup>8</sup>, С.В. Мишугин<sup>9</sup>, М.Р. Матуров<sup>9</sup>, А.С. Ольшанская<sup>1</sup>, Д.Ю. Шеметов<sup>10</sup>, Т.А. Санникова<sup>11</sup>, М.В. Махнутина<sup>12</sup>, М.А. Филиппова<sup>11</sup>, Е.А. Гайсина<sup>13,14</sup>, Е.Г. Овчинникова<sup>15</sup>, О.А. Маилян<sup>3</sup>, Б.Я. Алексеев<sup>3,16</sup>, В.Б. Матвеев<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>6</sup>ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова», Симферополь, Россия;

<sup>7</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

Москва, Россия;

<sup>8</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>9</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>10</sup>ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

<sup>11</sup>ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия;

<sup>12</sup>ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;

<sup>13</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

<sup>14</sup>ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр "Медицинский город"», Тюмень, Россия;

<sup>15</sup>ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия;

<sup>16</sup>ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

## Информация об авторах / Information about the authors

**Волкова Мария Игоревна** – д-р мед. наук, врач онкологического отделения №8 ГБУЗ «ГКОБ №1», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

**Калпинский Алексей Сергеевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-2209-3020

**Меньшиков Константин Викторович** – канд. мед. наук, врач-онколог отд. химиотерапии ГАУЗ РК ОД, доц. каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

**Горбулева Лилия Викторовна** – врач-онколог, химиотерапевт ГБУЗ РК «КРОКД им. В.А. Ефетова». ORCID: 0009-0001-3991-3881

**Султанбаев Александр Валерьевич** – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РК ОД. ORCID: 0000-0003-0996-5995

**Евсюкова Ольга Игоревна** – врач-онколог отд. онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-3016-6357

**Мелтонян Вараздат Рубенович** – врач-онкоуролог ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(О). ORCID: 0009-0008-7636-3365

**Мишугин Сергей Владимирович** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». ORCID: 0009-0007-0907-4937

**Матуров Михаил Ринатович** – врач-онколог, онкоуролог ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». ORCID: 0009-0000-6177-7794

**Ольшанская Анна Сергеевна** – канд. мед. наук, зав. отд. онкоурологии ГБУЗ «ГКОБ №1». ORCID: 0000-0003-0389-564X

**Maria I. Volkova** – D. Sci. (Med.), City Clinical Oncology Hospital №1, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

**Alexey S. Kalpinskiy** – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-2209-3020

**Konstantin V. Menshikov** – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

**Lilia V. Gorbuleva** – Oncologist, Chemotherapist, Efetov Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary. ORCID: 0009-0001-3991-3881

**Alexander V. Sultanbaev** – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0003-0996-5995

**Olga I. Evsyukova** – Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-3016-6357

**Varazdat R. Meltonian** – Oncologist, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology). ORCID: 0009-0008-7636-3365

**Sergey V. Mishugin** – Cand. Sci. (Med.), Pletnev City Clinical Hospital. ORCID: 0009-0007-0907-4937

**Mikhail R. Maturov** – Oncologist, Oncologist, Pletnev City Clinical Hospital. ORCID: 0009-0000-6177-7794

**Anna S. Olshanskaya** – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Oncology Hospital №1. ORCID: 0000-0003-0389-564X

**Аннотация**

**Цель.** Оценить безопасность и провести анализ влияния токсичности монотерапии кабозантинибом на эффективность лечения неотобраных российских больных диссеминированным почечно-клеточным раком (ПКР).

**Материалы и методы.** В исследование последовательно включили медицинские данные 92 пациентов с верифицированным диссеминированным ПКР. Медиана возраста составила 56 (19–79) лет, в популяции доминировали мужчины – 60 (65,2%). Соматический статус Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 2 имел место в 25 (27,2%) случаях. На момент старта терапии кабозантинибом к группе благоприятного прогноза International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) относились 5 (5,4%), промежуточного – 54 (58,7%), неблагоприятного – 33 (35,9%) пациента. Предшествующую терапию получали 83 (90,2%), в том числе антиангиогенную – 76 (82,6%) больных. Всем пациентам проводилась монотерапия кабозантинибом (60 мг/сут), коррекция дозового режима производилась согласно инструкции по применению препарата.

**Результаты.** Нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 81 (88,0%) из 92 пациентов, НЯ 3–4-й степени тяжести развились в 30 (32,6%) случаях. Обусловленная токсичностью редукция дозы кабозантиниба потребовалась в 28 (30,4%), перерывы в лечении – в 15 (16,3%), прекращение терапии – в 2 (2,2%) наблюдениях. Наиболее распространенными НЯ являлись артериальная гипертензия (АГ) – 69 (75,0%), астения – 47 (51,1%), диарея – 43 (46,7%) и ладонно-подошвенный синдром – 43 (46,7%), самыми частыми тяжелыми НЯ стали: АГ – 17 (18,5%), диарея – 6 (6,5%) и ладонно-подошвенный синдром – 2 (2,2%). Самыми частыми лабораторными отклонениями, отмеченными на фоне терапии, являлись повышение уровней сывороточных трансаминаз – 33 (35,9%), анемия – 13 (14,1%) и тромбоцитопения – 10 (10,9%). Ранее не описанных НЯ и лабораторных отклонений не зарегистрировано. У пациентов с АГ, развившейся на фоне лечения, отмечено достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования (отношение рисков 2,5; 95% доверительный интервал 1,0–5,9;  $p=0,046$ ) и общей выживаемости (отношение рисков 3,0; 95% доверительный интервал 1,2–8,3;  $p=0,025$ ).

**Заключение.** В наблюдательном исследовании подтвержден приемлемый профиль безопасности кабозантиниба при применении в 1-й и последующих линиях терапии диссеминированного ПКР. Новых сигналов по безопасности не получено. АГ на фоне лечения может являться предиктором увеличения выживаемости.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, кабозантиниб, безопасность, токсичность, артериальная гипертензия

**Для цитирования:** Волкова М.И., Калпинский А.С., Меньшиков К.В., Горбулева Л.В., Султанбаев А.В., Евсюкова О.И., Мелтонян В.Р., Мишугин С.В., Матуров М.Р., Ольшанская А.С., Шеметов Д.Ю., Санникова Т.А., Махнутина М.В., Филиппева М.А., Гайсина Е.А., Овчинникова Е.Г., Маилян О.А., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б. Безопасность и токсичность монотерапии кабозантинибом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: российское многоцентровое наблюдательное исследование. Современная Онкология. 2023;25(2):221–228. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202262

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## ORIGINAL ARTICLE

# Safety and toxicity of cabozantinib monotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma: a Russian multicenter observational study

Maria I. Volkova<sup>1,2</sup>, Alexey S. Kalpinskiy<sup>3</sup>, Konstantin V. Menshikov<sup>4,5</sup>, Lilia V. Gorbuleva<sup>6</sup>, Alexander V. Sultanbaev<sup>4</sup>, Olga I. Evsyukova<sup>7</sup>, Varazdat R. Meltonian<sup>8</sup>, Sergey V. Mishugin<sup>9</sup>, Mikhail R. Maturov<sup>9</sup>, Anna S. Olshanskaya<sup>1</sup>, Dmitrii Iu. Shemetov<sup>10</sup>, Tatyana A. Sannikova<sup>11</sup>, Mariia V. Makhnutina<sup>12</sup>, Marina A. Filipieva<sup>11</sup>, Elena A. Gajisina<sup>13,14</sup>, Elena G. Ovchinnikova<sup>15</sup>, Ovspey A. Mailian<sup>3</sup>, Boris Ya. Alekseev<sup>3,16</sup>, Vsevolod B. Matveev<sup>7</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Oncology Hospital №1, Moscow, Russia;

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

<sup>3</sup>Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia;

<sup>5</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>6</sup>Efetov Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary, Simferopol, Russia;

<sup>7</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>8</sup>Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), Saint Petersburg, Russia;

<sup>9</sup>Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>10</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

<sup>11</sup>Perm Regional Oncological Dispensary, Perm, Russia;

<sup>12</sup>Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia;

<sup>13</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

<sup>14</sup>Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City", Tyumen, Russia;

<sup>15</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>16</sup>Russian Biotechnological University, Moscow, Russia

**Информация об авторах / Information about the authors**

**Шеметов Дмитрий Юрьевич** – зав. онкологическим дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии), врач-онколог ГАУЗ ЧОКЦОиЯМ. ORCID: 0009-0009-4370-6218

**Санникова Татьяна Александровна** – зав. отд-нием амбулаторной химиотерапии, врач-онколог высшей категории ГБУЗ ПКОД. ORCID: 0009-0002-6328-7785

**Dmitrii Iu. Shemetov** – Department Head, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. ORCID: 0009-0009-4370-6218

**Tatyana A. Sannikova** – Department Head, Perm Regional Oncological Dispensary. ORCID: 0009-0002-6328-7785

**Abstract**

**Aim.** To assess the safety and to analyze an influence of cabozantinib monotherapy toxicity on treatment efficacy in unselected Russian patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC).

**Materials and methods.** Medical data of 92 patients with verified mRCC were included in the study. The median age of the patients was 56 (19–79) years, most of them – 60 (65.2%) were of male gender. Twenty five (27.2%) persons had Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS). At the time of cabozantinib monotherapy start 5 (5.4%) patients had favorable, 54 (58.7%) – intermediate, and 33 (35.9%) – unfavorable prognosis by International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) model. Eighty-three (90.2%) patients were pretreated, including 76 (82.6%) patients who previously received anti-angiogenic agents. All patients were administered with cabozantinib monotherapy (60 mg/day); dose adjustment was performed according to the instruction.

**Results.** Adverse events (AEs) were reported in 81 (88.0%) of 92 patients; 30 (32.6%) AEs were grade 3–4. Toxicity-related dose reduction of cabozantinib was required in 28 (30.4%), treatment interruption in 15 (16.3%), and discontinuation in 2 (2.2%) patients. The most common AEs were hypertension (69 patients, 75.0%), asthenia (47 patients, 51.1%), diarrhea (43 patients, 46.7%), and palmar-plantar erythrodysesthesia (43 patients, 46.7%). The most common severe AEs were: arterial hypertension (17 patients, 18.5%), diarrhea (6 patients, 6.5%), and palmar-plantar erythrodysesthesia (2 patients, 2.2%). The most frequent laboratory abnormalities during therapy were elevated serum transaminases (33 patients, 35.9%), anemia (13 patients, 14.1%), and thrombocytopenia (10 patients, 10.9%). No previously unreported AEs or laboratory abnormalities were observed. There was a significant increase in progression-free survival (hazard ratio 2.5; 95% confidence interval 1.0–5.9;  $p=0.046$ ) and overall survival (hazard ratio 3.0; 95% confidence interval 1.2–8.3;  $p<0.025$ ) in patients with treatment-related arterial hypertension.

**Conclusion.** The observational study confirmed the acceptable safety profile of cabozantinib in the first and subsequent lines of treatment in mRCC patients. No new safety signals were identified. Treatment-related arterial hypertension may be a favorable predictor of survival.

**Keywords:** renal cell carcinoma, cabozantinib, safety, toxicity, hypertension

**For citation:** Volkova MI, Kalpinskiy AS, Menshikov KV, Gorbuleva LV, Sultanbaev AV, Evsyukova OI, Meltonian VR, Mishugin SV, Maturov MR, Olshanskaya AS, Shemetov Dlu, Sannikova TA, Makhnutina MV, Filipieva MA, Gaijsina EA, Ovchinnikova EG, Mailian OA, Alekseev BYa, Matveev VB. Safety and toxicity of cabozantinib monotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma: a Russian multicenter observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):221–228. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202262

**К**абозантиниб – высокоаффинный мультикиназный ингибитор II поколения, имеющий доказанную эффективность при распространенных формах почечно-клеточного рака (ПКР) как в монорежиме, так и в комбинации с ниволумабом. В регистрационных исследованиях кабозантиниба большое внимание уделялось вопросам безопасности. У пациентов, включенных в рандомизированные клинические исследования (РКИ) II–III фаз, монотерапия кабозантинибом оказалась ассоциирована с возникновением любых нежелательных явлений (НЯ) с частотой, достигшей 96–100%, включая 67–71% НЯ 3–4-й степени тяжести. Редукция дозы требовалась в 58–62%, отмена терапии из-за проявлений токсичности – в 12–20% случаев. Наиболее частыми тяжелыми НЯ, связанными с монотерапией кабозантинибом, являлись артериальная гипертензия – АГ (15–28%), диарея (10–11%) и слабость (6–9%) [1, 2]. Несмотря на ожидаемый спектр проявлений токсичности, профиль безопасности кабозантиниба в РКИ вызвал осторожность в отношении влияния на переносимость монотерапии данным препаратом. Наблюдательное исследо-

вание IV фазы ROSCARCC (Russian Observational Study of Cabozantinib in Advanced Renal Cell Carcinoma) инициировано для изучения результатов монотерапии кабозантинибом у неотобранных больных распространенным ПКР в Российской Федерации, получающих лечение в реальной клинической практике. Ранее нашей исследовательской группой опубликованы результаты первого анализа эффективности данного вида терапии [3]. Настоящая публикация посвящена анализу безопасности, токсичности монотерапии кабозантинибом и их влиянию на эффективность лечения.

**Методы**

В проспективное наблюдательное исследование IV фазы ROSCARCC, проводившееся с 15.03.2019 по 15.03.2023 в 16 клинических центрах РФ, последовательно включали больных распространенным ПКР, соответствующих следующим критериям включения: возраст  $\geq 18$  лет, морфологически подтвержденный диагноз ПКР и назначение пациенту кабозантиниба. Критериями исключения являлись противопоказания для назначения кабозантиниба, указанные в

**Информация об авторах / Information about the authors**

**Махнутина Мария Валерьевна** – врач-онколог отд. химиотерапии №1 ГБУЗ СОКОД

**Филиппева Марина Александровна** – врач-онколог ГБУЗ ПКОД

**Гайсина Елена Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», рук. терапевтической службы по терапии ГБУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», врач-онколог. ORCID: 0009-0004-7265-1512

**Овчинникова Елена Георгиевна** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии дневного стационара, врач-онколог ГБУЗ НО НОКОД. ORCID: 0000-0002-9254-8916

**Маилян Овсеп Араратович** – канд. мед. наук, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

**Алексеев Борис Яковлевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО РОСБИОТЕХ, зам. ген. дир. по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-3398-4128

**Матвеев Всеволод Борисович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-7748-9527

**Mariia V. Makhnutina** – Oncologist, Samara Regional Clinical Oncology Dispensary

**Marina A. Filipieva** – Oncologist, Perm Regional Oncological Dispensary

**Elena A. Gaijsina** – Cand. Sci. (Med.), Tyumen State Medical University, Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City". ORCID: 0009-0004-7265-1512

**Elena G. Ovchinnikova** – Cand. Sci. (Med.), Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0002-9254-8916

**Ovsep A. Mailian** – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre.

**Boris Ya. Alekseev** – D. Sci. (Med.), Prof., Herzen Moscow Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Russian Biotechnological University. ORCID: 0000-0002-3398-4128

**Vsevolod B. Matveev** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-7748-9527

инструкции по применению препарата<sup>1</sup>. Обследование пациентов выполнялось в соответствии с принятой в каждом центре практикой, терапия кабозантинибом проводилась согласно инструкции<sup>1</sup>.

Первичной конечной точкой исследования являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичные цели включали оценку общей выживаемости (ОВ), частоты объективного ответа (ЧОО) и длительности ответа на лечение, частоты и длительности контроля над опухолью, а также профиль безопасности монотерапии кабозантинибом.

Медицинские данные пациентов формализованы в виде электронных таблиц. НЯ считался любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие после начала терапии. Степень тяжести НЯ оценивалась согласно Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v.4.0 [4]. Продолжительностью жизни без прогрессирования считали период от даты начала терапии кабозантинибом до даты регистрации прогрессирования заболевания, смерти пациента от рака почки или последнего наблюдения. Общую продолжительность жизни рассчитывали от даты начала терапии кабозантинибом до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Ответ на лечение оценивался лечащим врачом; при наличии измеряемых опухолевых очагов – по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) v. 1.1 [5]. Объективным ответом считали полный или частичный ответ, контролем над опухолью – полный, частичный ответы и стабилизацию заболевания в течение 3 и более месяцев. Проводили анализ зависимости ЧОО, ВБП и ОВ от частоты и степени тяжести НЯ, а также изменений дозового режима терапии кабозантинибом. Анализ полученных результатов выполняли с помощью коммерчески доступного блока статистических программ. Для оценки статистической значимости различий между количественными показателями вычисляли критерий t Стьюдента для нормально распределенных величин или непараметрический критерий Манна–Уитни. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Мейера, различия выживаемости в подгруппах пациентов с разными характеристиками определяли с помощью log-rank-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Cox.

## Материалы

В исследование ROSCARCC последовательно включили медицинские данные 92 пациентов с распространенным ПКР. Медиана возраста – 56 (19–79) лет. В популяции исследования доминировали мужчины – 60 (65,2%). Соматический статус Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0–1 имел место в 65 (70,6%), ECOG PS 2 – в 25 (27,2%) случаях; у 2 (2,2%) пациентов соматический статус не оценен. У всех больных верифицирован ПКР: светлоклеточный – 83 (90,2%), папиллярный – 6 (6,5%), вариант не уточнен – 3 (3,3%). Синхронные метастазы диагностированы в 66 (71,7%) случаях. В 56 (60,9%) наблюдениях метастазы являлись множественными. Поражение более одного органа выявлено у 46 (50,0%) больных. Самыми частыми локализациями метастазов являлись лимфоузлы – 73 (79,3%), легкие – 67 (72,8%) и кости – 35 (38,0%). Первичная опухоль удалена 80 (87,0%) больным. На момент старта терапии кабозантинибом к группе благоприятного прогноза International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) относились 5 (5,4%), промежуточного – 54 (58,7%), неблагоприятного – 33 (35,9%) пациента.

Всем больным назначалась таргетная терапия кабозантинибом в дозе 60 мг/сут. Девять (9,8%) пациентов получали кабозантиниб в 1-й, 83 (90,2%) – во 2-й и последующих линиях терапии, в том числе после антиангиогенных препаратов – 76 (82,6%). Непереносимая токсичность в процес-

се предшествующей антиангиогенной терапии имела место у 10 (10,9%) больных. Коррекция режима терапии кабозантинибом производилась согласно инструкции по применению препарата\*. Контрольное обследование в течение курса лечения проводилось согласно локальным стандартам каждые 2–3 мес.

## Результаты

На фоне терапии кабозантинибом НЯ зарегистрированы у 81 (88,0%) из 92 пациентов. Частота НЯ оказалась недостоверно выше при использовании препарата во 2-й и последующих линиях терапии – 75 (90,4%) – по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию кабозантинибом в 1-й линии лечения – 6 (6,7%;  $p=0,140$ ). НЯ 3–4-й степени тяжести развились в 30 (32,6%) из 92 случаев: на фоне 1-й линии терапии – 2 (2,2%), 2-й и последующих – 28 (33,7%). Серьезных НЯ не отмечено. Редукция дозы кабозантиниба в связи с НЯ произведена 28 (30,4%) пациентам, при этом снижение дозы до 40 мг/сут (на 1 уровень) потребовалось в 25 (27,1%), до 20 мг/сут (на 2 уровня) – в 3 (3,3%) случаях. Перерыв в лечении из-за проявлений токсичности сделан у 15 (16,3%) больных. Отмена кабозантиниба потребовалась в 2 (2,2%) наблюдениях из-за индивидуально непереносимых НЯ 2-й степени тяжести, включая 1 случай развития НЯ на фоне тяжелой вирусной инфекции COVID-19.

Среди 10 пациентов, у которых на фоне предшествующей антиангиогенной терапии ранее регистрировалась непереносимая токсичность, лечение кабозантинибом сопровождалось НЯ 3-й степени тяжести в 4 (40,0%) наблюдениях. Во всех случаях доза препарата снижена на 1 уровень, до 40 мг/сут, с последующей реэскалацией дозы до стартовой – у 1 пациента. Перерывы в лечении и отмена терапии не потребовались ни в одном случае.

На фоне проводимого лечения зарегистрированы кардиоваскулярные: АГ – 69 (75,0%); гастроинтестинальные: диарея – 43 (46,7%), снижение аппетита – 33 (35,9%); общие: астения – 47 (51,1%), уменьшение массы тела – 28 (30,4%), боль в горле – 9 (9,8%) и кожные НЯ: ладонно-подошвенный синдром – 43 (46,7%), сыпь – 17 (18,5%). Гипотиреоз, имевший место у 28 (30,4%) больных, во всех наблюдениях диагностирован на фоне ранее проводившегося антиангиогенного лечения. АГ достигла 3–4-й степени тяжести у 17 (18,5%), диарея – у 6 (6,5%), ладонно-подошвенный синдром – у 6 (6,5%) и кожная сыпь – у 2 (2,2%) пациентов. Другие НЯ имели 1–2-ю степени тяжести. Структура и степени тяжести НЯ не различались у пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й и последующих линиях лечения (табл. 1).

Лабораторные отклонения на фоне терапии кабозантинибом включали повышение уровней сывороточных трансаминаз в 33 (35,9%), анемию – в 13 (14,1%), тромбоцитопению – в 10 (10,9%), лейкопению – в 8 (8,7%), а также повышение уровня сывороточного креатинина – в 3 (3,3%) случаях. Единственным лабораторным отклонением 3-й степени тяжести стало повышение уровней трансаминаз у 1 (1,1%) пациента. Структура и степени тяжести изменений лабораторных показателей значимо не различались у пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й и последующих линиях лечения (см. табл. 1).

Семидесяти восемью (84,7%) пациентам проводилась коррекция НЯ, связанных с терапией кабозантинибом. Назначение антигипертензивных препаратов потребовалось в 69 (75%), лоперамида – в 38 (41,3%), гепатопротекторов – в 3 (3,3%) случаях. Препараты местного действия (мази с глюкокортикостероидами) применялись у 2 (2,2%) больных. В 28 (30,4%) наблюдениях пациенты с ранее диагностированным на фоне предшествующей антиангиогенной терапии гипотиреозом продолжали получать гормонозаместительную терапию в прежнем дозовом режиме; у больных, которым кабозантиниб назначался в 1-й линии лечения, по-

<sup>1</sup>Инструкция по медицинскому применению препарата кабозантиниб. Регистрационный номер: ЛП-005558-300519 (изм. №3 к ЛП-005558-300519). Cabozantinib instructions for use. Registration number: ЛП005558-300519 (changes No.3 to ЛП-005558-300519).

**Таблица 1. НЯ и лабораторные отклонения на фоне терапии кабозантинибом в 1-й и последующих линиях лечения**  
**Table 1. Adverse events (AEs) and laboratory abnormalities during cabozantinib therapy in the first and subsequent lines of treatment**

НЯ и лабораторные отклонения	1-я линия (n=9)				≥2-й линии (n=83)				Все пациенты (n=92)			
	все степени		3–4-я степени		все степени		3–4-я степени		все степени		3–4-я степени	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Любые	6	66,7	2	22,2	75	90,4	28	33,7	81	88,0	30	32,6
<b>НЯ</b>												
АГ	6	66,7	1	11,1	63	75,9	16	19,3	69	75,0	17	18,5
Диарея	5	55,6	1	11,1	38	45,8	5	6,0	43	46,7	6	6,5
Снижение аппетита	5	55,6	0	0,0	28	33,7	0	0,0	33	35,9	0	0,0
Снижение массы тела	4	44,4	0	0,0	24	28,9	0	0,0	28	30,4	0	0,0
Боль в горле	1	11,1	0	0,0	8	9,6	0	0,0	9	9,8	0	0,0
Ладонно-подошвенный синдром	4	44,4	0	0,0	39	47,0	6	7,2	43	46,7	6	6,5
Кожная сыпь	1	11,1	0	0,0	16	19,3	2	2,4	17	18,5	2	2,2
Астения	8	88,9	0	0,0	39	47,0	0	0,0	47	51,1	0	0,0
Гипотиреоз*	0	0,0	0	0,0	28	33,7	0	0,0	28	30,4	0	0,0
<b>Лабораторные отклонения</b>												
Анемия	3	33,3	0	0,0	10	12,0	0	0,0	13	14,1	0	0,0
Лейкопения	2	22,2	0	0,0	6	7,2	0	0,0	8	8,7	0	0,0
Тромбоцитопения	2	22,2	0	0,0	8	9,6	0	0,0	10	10,9	0	0,0
Повышение уровней трансаминаз	1	11,1	0	0,0	32	38,6	1	1,2	33	35,9	1	1,1
Повышение уровня креатинина	0	0,0	0	0,0	3	3,6	0	0,0	3	3,3	0	0,0

\*Диагностирован и скорректирован на фоне предшествующего лечения во всех наблюдениях.

казаний к введению в схему лечения гормонов щитовидной железы не зарегистрировано.

ЧОО у всех больных составила 38,0% (35/92): 66,7% (6/9) – у пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й, 34,9% (29/83) – во 2-й и последующих линиях терапии. Медиана ВВП во всей популяции исследования не достигнута, 12-месячная ВВП составила 75,8% (77,8% – у пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й, и 73,1% – во 2-й и последующих линиях терапии). Медиана ОВ у всех больных равнялась 32,6 мес, 12-месячная ОВ достигла 81,7% (88,9% – у пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й, 80,8% – во 2-й и последующих линиях терапии). Проведен анализ взаимосвязи частоты, спектра и степени тяжести НЯ с эффективностью терапии кабозантинибом.

Отмечено значимое повышение ЧОО у пациентов со снижением массы тела в процессе лечения кабозантинибом с 34,4% (22/64) до 46,4% (13/28) ( $p=0,023$ ), а также у больных с развившейся на фоне терапии астенией с 26,7% (12/45) до 48,9% (23/47) ( $p=0,039$ ). Влияния частоты и степени тяжести любой токсичности и других отдельных НЯ на ЧОО не выявлено.

В однофакторном анализе развитие АГ на фоне проводимого лечения оказалось ассоциировано с увеличением 12-месячной ВВП с 50,8 до 80,2% ( $p=0,002$ ); рис. 1, *a*; тяжелая АГ также приводила к нарастанию показателей 12-месячной ВВП с 67,9 до 94,1% ( $p=0,034$ ); рис. 1, *b*. Отмечена тенденция к увеличению 12-месячной ВВП у пациентов со снижением массы тела – с 68,1 до 87,1%;  $p=0,058$  (рис. 1, *c*) – и потерей аппетита (с 70,4 до 78,7%;  $p=0,058$ ) во время терапии кабозантинибом (рис. 1, *d*). Развитие любых НЯ, в том числе тяжелых, а также появление признаков других проявлений токсичности не влияло на ВВП. Многофакторный анализ с включением ранее выделенных нами факторов риска [3] подтвердил независимое благоприятное влияние АГ любой степени на прогноз ВВП (отношение рисков – ОР 2,5; 95% доверительный интервал – ДИ 1,0–5,9;  $p=0,046$ ) у больных, получающих терапию кабозантинибом (табл. 2).

В однофакторном анализе развитие любых НЯ продемонстрировало благоприятное влияние на ОВ: 12-месячная ОВ пациентов без НЯ составила 53,9%, больных с проявления-

**Таблица 2. НЯ, оказывающие влияние на прогноз выживаемости пациентов, получающих терапию кабозантинибом**  
**Table 2. AEs affecting the survival prognosis in subjects treated with cabozantinib**

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	выживаемость, 12 мес (%)	<i>p</i>	ОР (95% ДИ LB-UB)	значение
<b>ВВП</b>				
АГ	50,8	0,002	2,446 (1,018–5,876)	0,046
Нет Да	80,2			
АГ 3–4-й степени*	67,9	0,034	–	–
Нет Да	94,1			
Снижение массы тела	68,1	0,058	3,374 (0,975–11,677)	0,055
Нет Да	87,1			
Потеря аппетита	70,4	0,058	1,070 (0,328–3,498)	0,910
Нет Да	78,7			
<b>ОВ</b>				
НЯ*	53,9	0,014	–	–
Нет Да	82,8			
АГ	68,5	0,024	3,035 (1,154–8,318)	0,025
Нет Да	82,5			

\*Не включен в многофакторный анализ как признак, тесно взаимосвязанный с иным фактором.

ми токсичности кабозантинибом – 82,8% ( $p=0,014$ ); рис. 2, *a*. АГ любой степени являлась ассоциированной с увеличением 12-месячной ОВ с 68,5 до 82,5% ( $p=0,024$ ); рис. 2, *b*. Развитие любых тяжелых НЯ, а также отдельных проявлений токсичности, кроме АГ, не влияло на ОВ. В многофакторном анализе подтверждено независимое влияние АГ на ОВ (ОР 3,0; 95% ДИ 1,2–8,3);  $p=0,025$ ; см. табл. 2.

Рис. 1. ВБП больных распространенным ПКР в зависимости от развития НЯ на фоне терапии кабозантинибом: а – АГ; б – АГ 3–4-й степени (\* по данным однофакторного анализа); с – снижения аппетита; д – снижения массы тела.

Fig. 1. Progression-free survival of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) by cabozantinib treatment-emergent AEs: a – hypertension; b – grade 3–4 hypertension (\*according to one-factor analysis); c – loss of appetite; d – weight loss.

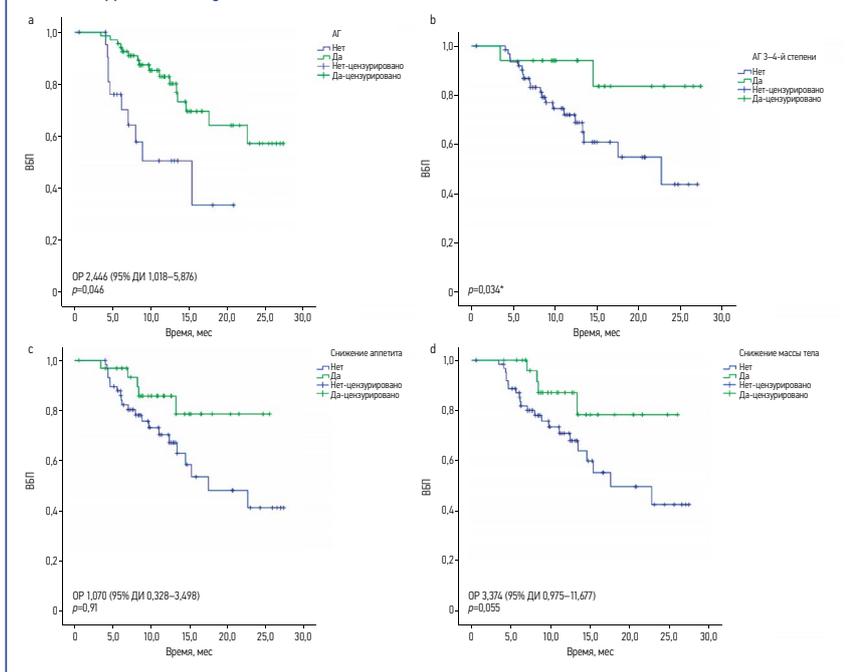
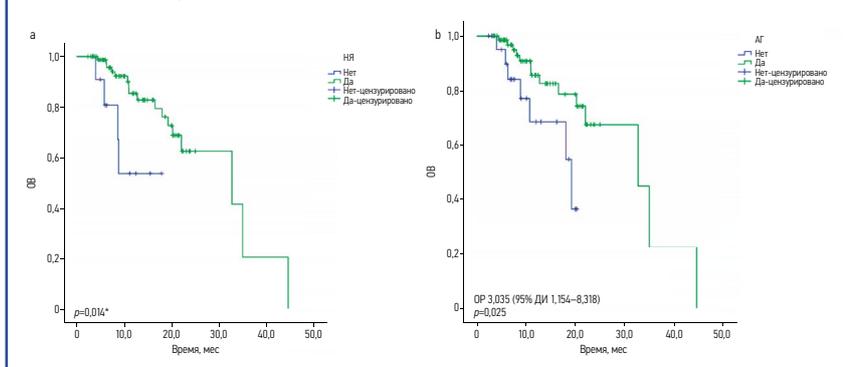


Рис. 2. ОВ больных распространенным ПКР в зависимости от развития НЯ на фоне терапии кабозантинибом: а – любых НЯ (\* по данным однофакторного анализа); б – АГ.

Fig. 2. Overall survival of patients with advanced RCC by cabozantinib treatment-emergent AEs: a – any AEs (\*according to one-factor analysis); b – hypertension.



Проведен анализ взаимосвязи редукции дозы и перерывов в лечении кабозантинибом с эффективностью терапии. Не выявлено влияния редукции дозы препарата на ЧОО, ВБП и ОВ. Перерыв в лечении у больных, получавших кабозантиниб во 2-й и последующих линиях лечения, ассоциирован со снижением ЧОО с 42,9 до 13,3% ( $p=0,027$ ). Прерывание терапии не оказывало значимого влияния на ВБП и ОВ.

## Обсуждение

Кабозантиниб – мощный тирозинкиназный ингибитор (ТКИ) II поколения, подавляющий пролиферацию и метастазирование опухолевых клеток путем блокады MET, VEGFR2 и AXL [6]. В РКИ II–III фаз доказана эффективность монотерапии кабозанти-

нибом у больных светлоклеточным [2] и папиллярным ПКР, ранее не получавших лечения [7], а также у пациентов с распространенным светлоклеточным раком почки, резистентным к антиангиогенной терапии [1]. На основании результатов, полученных в РКИ, монотерапия кабозантинибом стала стандартным подходом к лечению данных категорий больных.

Эффективность кабозантиниба у 92 неотобраных российских пациентов с диссеминированным ПКР подтверждена в наблюдательном исследовании IV фазы ROSCARCC [3], в рамках которого также проведена оценка безопасности и токсичности монотерапии данным препаратом. НЯ развились у 88,0% больных и достигли 3–4-й степени тяжести в 32,6% случаев, при этом серьезных НЯ не за-

регистрировано. Отмечено незначительное увеличение частоты любых НЯ и НЯ 3–4-й степени тяжести при использовании кабозантиниба у предельных пациентов (90,4 и 34,9% соответственно) по сравнению с больными, получавшими препарат в 1-й линии терапии (66,7 и 11,1% соответственно). НЯ послужили показанием к редукции дозы кабозантиниба в 30,4% и отмене терапии – в 2,2% случаев. В регистрационных исследованиях частота НЯ оказалась выше, чем в серии наблюдений, вошедших в ROSCARCC. В РКИ CABOSUN частота НЯ у пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й линии терапии, достигла 99%, тяжелых НЯ – 67% [2]. Среди пациентов, получавших кабозантиниб во 2-й и последующих линиях терапии в рамках РКИ METEOR, частота НЯ достигла 100%, включая 71% НЯ 3–4-й степени тяжести [1]. Частота редукции дозы кабозантиниба в РКИ CABOSUN и METEOR составила 58 и 62%, отмены терапии – 20 и 12% соответственно [1, 2]. Наиболее вероятной причиной лучшего профиля безопасности кабозантиниба в наблюдательном исследовании по сравнению с РКИ является меньшая частота визитов пациентов к врачу и более низкая частота репортирования НЯ в широкой клинической практике. Тем не менее полученные данные, несомненно, свидетельствуют о приемлемом профиле безопасности монотерапии кабозантинибом у неотобраных больных распространенным ПКР.

Большинство НЯ, описанных у пациентов, получающих кабозантиниб, связано с нарушением микроциркуляции вследствие подавления проангиогенного сигнала и является характерным для всех ТКИ [8–10]. Наиболее распространенными проявлениями токсичности кабозантиниба в исследовании ROSCARCC являлись АГ (75,0%), астения (51,1%), диарея (46,7%) и ладонно-подошвенный синдром (46,7%), самыми частыми тяжелыми НЯ – АГ (18,5%), диарея (6,5%) и ладонно-подошвенный синдром (2,2%). Также у пациентов, включенных в исследование, регистрировались снижение аппетита, уменьшение массы тела, боль в горле и сыпь. Клинически значимого прогрессирования гипотиреоза, развившегося на фоне предшествующей антиангиогенной терапии, не зарегистрировано; новых случаев гипотиреоза при использовании кабозантиниба в 1-й линии лечения не отмечено. Профиль НЯ у неотобраных российских пациентов не отличался от спектра токсичности монотерапии кабозантинибом, описанного в РКИ. Обращают на себя внимание существенные различия частоты отдельных НЯ в популяциях регистрационных исследований METEOR, CABOSUN и программы ROSCARCC. Так, у паци-

ентов, вошедших в РКИ METEOR и CABOSUN, частота диареи оказалась выше по сравнению с выборкой ROSCARCC (75 и 72% соответственно) [1, 2]. Частота АГ у больных, принимавших участие в РКИ, колебалась от 37% в группе кабозантиниба из исследования METEOR до 71,8% в исследовании CABOSUN, слабость зарегистрирована у 59 и 85,9%, ладонно-подошвенный синдром – у 43 и 42,3% пациентов соответственно [1, 2]. Подобные различия могут быть связаны как с особенностями репортирования НЯ в широкой клинической практике, так и с существенной гетерогенностью коморбидного фона в разных популяциях пациентов.

Самыми частыми лабораторными отклонениями, отмеченными на фоне терапии кабозантинибом в исследовании ROSCARCC, стали повышение уровней сывороточных трансаминаз (35,9%) и признаки угнетения функции костного мозга [анемия (14,1%) и тромбоцитопения (10,9%)]. Также менее чем у 10% больных зарегистрированы лейкопения и повышение уровня сывороточного креатинина. Полученные данные не противоречат результатам регистрационных исследований [1, 2].

Новых сигналов по безопасности кабозантиниба в ходе наблюдательной программы не получено. Стандартная симптоматическая терапия позволила добиться высокой частоты продолжения лечения у большинства пациентов с НЯ. Своевременное выявление и коррекция НЯ имеют существенное значение, поскольку, по нашим данным, перемены в терапии кабозантинибом ассоциированы со снижением ЧОО. Кроме того, успешное управление токсичностью позволяет поддерживать хорошее качество жизни в процессе лечения.

На наш взгляд, представляют интерес результаты анализа влияния профиля безопасности и токсичности кабозантиниба на эффективность терапии. АГ оказалась независимым фактором благоприятного прогноза ВВП и ОВ. Также мы отметили повышение ЧОО у пациентов с астенией и снижением массы тела, развившимися в процессе лечения кабозантинибом. При этом снижение массы тела транслировалось в тенденцию к улучшению показателей ВВП наряду с утратой аппетита в процессе терапии.

Несмотря на то, что однозначных данных, свидетельствующих о влиянии развития проявлений токсичности на показатели эффективности антиангиогенного лечения, нет, многие исследователи полагают, что регистрация НЯ может считаться благоприятным фактором прогноза выживаемости больных раком почки, получающих ТКИ. В некоторых сериях наблюдений отмечено значимое увеличение ЧОО и улучшение ОВ у пациентов с тяжелыми гастроинтестинальными и кардиоваскулярными НЯ, а также у больных с астенией 3–4-й степени тяжести и гипотиреозом [8–10].

Принцип противоопухолевого действия кабозантиниба, как и других ТКИ, основан на блокаде ангиогенного сигнала и, как следствие, редукции кровоснабжения опухоли. Системное повреждение микроциркуляторного русла приводит как к ингибированию размножения и распространения опухолевых клеток, так и к повреждению нормальных тканей, обусловленному нарушениями кровоснабжения. Этот тезис может служить не только объяснением взаимосвязи токсичности кабозантиниба с его эффективностью, но и обоснованием неравноценной степени корреляции отдельных НЯ с ЧОО и выживаемостью, поскольку разные органы в норме имеют различную плотность микрососудов и существенно отличаются в отношении резистентности к хронической ишемии.

Наибольшее количество публикаций, посвященных взаимосвязи токсичности и эффективности антиангиогенного лечения, основано на анализе данных по АГ. Возможно, АГ действительно является самым точным биомаркером ожидаемого противоопухолевого действия ТКИ. Однако нельзя исключить влияния на результаты собственно частоты регистрации АГ – одного из самых распространенных НЯ, связанных с антиангиогенной терапией. Некоторым авторам не удалось выявить значимых изменений показателей эффек-

тивности анти-VEGF-терапии в зависимости от регистрации АГ [11, 12]. Однако в других сериях наблюдений [13–15], объединенном анализе четырех исследований [16] и недавнем метаанализе 22 исследований [17] отмечено значимое увеличение ОВ больных ПКР с АГ, развившейся на фоне терапии ТКИ.

Механизм АГ, вызванной ТКИ, сложен. Прежде всего АГ может быть результатом структурного и функционального разрежения сосудов [18]. В норме активация рецептора VEGF-2 стимулирует продукцию оксида азота (NO). Поэтому блок VEGFR может приводить к снижению биодоступности NO с последующим сужением сосудов и повышением артериального давления. NO также участвует в контроле почечной гемодинамики, тубулогломерулярной связи, высвобождении ренина и симпатических трансмиттеров, а также канальцевом транспорте ионов. Снижение NO способно индуцировать задержку воды и натрия и, как следствие, – развитие АГ [19]. Кроме того, ТКИ повышают уровень вазоконстрикторов в плазме, а также вызывают непосредственное повреждение почечного эпителия и протеинурию, что может вносить свой вклад в длительно сохраняющуюся АГ [20].

С клинической точки зрения АГ, развивающаяся в ранние сроки после старта антиангиогенной терапии, представляет собой наиболее удобный биомаркер, позволяющий прогнозировать ожидаемую эффективность терапии и способный повлиять на решение о целесообразности продолжения проводимого антиангиогенного лечения. Следует подчеркнуть, что достижение АГ не является вторичной целью терапии кабозантинибом. До старта лечения необходима оценка рисков кардиоваскулярных осложнений и, при необходимости, коррекция имеющихся отклонений артериального давления от нормы, а также поддержание его целевых значений в процессе терапии путем назначения антигипертензивных препаратов для сохранения интенсивности дозового режима монотерапии кабозантинибом и поддержания удовлетворительного качества жизни. Назначение антигипертензивных препаратов не снижает эффективность ТКИ [21]. Более того, показано, что ингибиторы рецепторов ангиотензина индуцируют апоптоз и ингибируют пролиферацию клеток ПКР *in vitro* [22], что потенциально может обеспечить синергизм противоопухолевого действия ТКИ и антигипертензивной терапии.

Выявление факторов риска, активная диагностика НЯ и их адекватная коррекция путем адаптации дозового режима кабозантиниба и назначения симптоматической терапии являются залогом длительного эффективного лечения пациентов с распространенными формами ПКР.

## Заключение

В наблюдательном исследовании ROSCARCC подтвержден приемлемый профиль безопасности монотерапии кабозантинибом у больных распространенным ПКР. Частота НЯ составляет 88,0%, включая 32,6% НЯ 3–4-й степени тяжести. Обусловленная токсичностью редукция дозы кабозантиниба требуется в 30,4%, перерывы в лечении – в 16,3%, прекращение терапии – в 2,2% наблюдений. Наиболее распространенными НЯ являются АГ (75,0%), астения (51,1%), диарея (46,7%) и ладонно-подошвенный синдром (46,7%), самыми частыми тяжелыми НЯ – АГ (18,5%), диарея (6,5%) и ладонно-подошвенный синдром (2,2%). Самые частые лабораторные отклонения, отмеченные на фоне терапии кабозантинибом, – повышение уровней сывороточных трансаминаз (35,9%), анемия (14,1%) и тромбоцитопения (10,9%). Новых сигналов по безопасности кабозантиниба в ходе наблюдательной программы не получено. Отмечено достоверное увеличение ВВП и ОВ пациентов с АГ, развившейся на фоне проводимого лечения.

**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.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (протокол от 28.02.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the Blokhin National Medical Research Center of Oncology (protocol dated 28.02.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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;17:917-27.
- Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35:591-7.
- Волкова М.И., Калпинский А.С., Меньшиков К.В., и др. Эффективность и безопасность кабозантиниба у пациентов с распространенным почечноклеточным раком: российское многоцентровое наблюдательное исследование. *Онкоурология.* 2023;19 [Volkova MI, Kalpinskiy AS, Men'shikov KV, et al. Effektivnost' i bezopasnost' kabozantiniba u patsientov s rasprostranennym pochechnokletochnym rakom: rossiiskoe mnogotsentrovoye nablyudatel'noye issledovaniye. *Onkourologiya.* 2023;19 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9776-2023-19-1-1-00
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.026
- Cancer Therapy evaluation Program. Available at: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm). Accessed: 10.12.2022.
- Trusolino L, Pugliese L, Comoglio PM. Interactions between scatter factors and their receptors: hints for therapeutic applications. *FASEB J.* 1998;12:1267-80.
- Pal SK, Tangen C, Thompson YM, et al. Sunitinib versus cabozantinib, crizotinib or savolitinib in metastatic papillary renal cell carcinoma (pRCC): Results from the randomized phase II SWOG 1500 study. *J Clin Oncol.* 2021;39(6\_suppl.):270.
- Di Fiore F, Rigal O, Ménager C, et al. Severe clinical toxicities are correlated with survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib and sorafenib. *Br J Cancer.* 2011;105:1811-3.
- Rixe O, Billemont B, Izzedine H. Hypertension as a predictive factor of Sunitinib activity. *Ann Oncol.* 2007;18:1117-25.
- Buda-Nowak A, Kucharz J, Dumnicka P, et al. Sunitinib-induced hypothyroidism predicts progression-free survival in metastatic renal cell carcinoma patients. *Med Oncol (Northwood, London, England).* 2017;34(4):68.
- Goldstein D, Rosenberg JE, Figlin RA, et al. Is change in blood pressure a biomarker of pazopanib and sunitinib efficacy in advanced/metastatic renal cell carcinoma? *Eur J Cancer.* 2016;53:96-104.
- Fukuda H, Kondo T, Iida S, et al. Treatment-related deterioration of renal function is associated with the antitumor efficacy of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2016;34(8):338.e331-9.
- Li Y, Li S, Zhu Y, et al. Incidence and risk of sorafenib-induced hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2014;16(3):177-85.
- Szmit S, Langiewicz P, Znierek J, et al. Hypertension as a predictive factor for survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib after progression on cytokines. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(1):18-25.
- Rini BI, Garrett M, Poland B, et al. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: results of a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(5):491-504.
- Rini BI, Cohen DP, Lu DR, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:763-73.
- Liu Y, Zhou L, Chen Y, et al. Hypertension as a prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol.* 2019;19(1):49.
- Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol.* 2008;19(11):1955-61.
- Robinson ES, Khankin EV, Karumanchi SA, Humphreys BD. Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker. *Semin Nephrol.* 2010;30(6):591-601.
- Kappers MH, Smedts FM, Horn T, et al. The vascular endothelial growth factor receptor inhibitor sunitinib causes a preeclampsia-like syndrome with activation of the endothelin system. *Hypertension.* 2011;58(2):295-302.
- Langenberg MH, van Herpen CM, De Bono J, et al. Effective strategies for management of hypertension after vascular endothelial growth factor signaling inhibition therapy: results from a phase II randomized, factorial, double-blind study of Cediranib in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6152-9.
- Izzedine H, Derosa L, Le Teuff G, et al. Hypertension and angiotensin system inhibitors: impact on outcome in sunitinib-treated patients for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2015;26(6):1128-33.



Статья поступила в редакцию / The article received: 10.04.2023  
Статья принята к печати / The article approved for publication: 02.06.2023

OMNIDOCTOR.RU