

Эффективность и безопасность кабозантинба у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: российское многоцентровое наблюдательное исследование

М.И. Волкова^{1,2}, А.С. Калпинский³, К.В. Меньшиков⁴, Л.В. Горбулева⁵, О.И. Евсюкова⁶, В.Р. Мелтонян⁷, С.В. Мишугин⁸, М.Р. Матуров⁸, А.С. Ольшанская⁹, Д.Ю. Шеметов¹⁰, Т.А. Санникова¹¹, М.В. Махнутина¹², М.А. Филиппева¹², Е.А. Гайсина¹³, Е.Г. Овчинникова¹⁴, В.Б. Матвеев⁶, Б.Я. Алексеев^{3, 15}

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

²кафедра онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

⁴ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 73/1;

⁵ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова»; Россия, 295023 Республика Крым, Симферополь, ул. Беспалова, 49А;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

⁷ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А, лит. А;

⁸ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105077 Москва, ул. 11-я Парковая, 32;

⁹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы (Центр амбулаторной онкологической помощи СВАО)»; Россия, 129090 Москва, ул. Дурова, 26, стр. 4;

¹⁰ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

¹¹ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер»; Россия, 614066 Пермь, ул. Баумана, 15;

¹²ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443031 Самара, ул. Солнечная, 50;

¹³ГАУЗ ТО «Многопрофильный консультативно-диагностический центр»; Россия, 625026 Тюмень, ул. Мельникайте, 117;

¹⁴ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603163 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

¹⁵Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности кабозантинба у неоперабельных пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в 1-й и последующих линиях терапии.

Материалы и методы. В многоцентровое наблюдательное исследование было последовательно включено 92 пациента с морфологически верифицированным метастатическим почечно-клеточным раком, получавшие кабозантиниб (60 мг/сут) в 16 российских центрах. Медиана возраста больных составила 56 (19–79) лет, соотношение мужчин и женщин – 3:1. На момент старта терапии кабозантинибом ECOG PS 2 имел место у 27,2 % пациентов. Наиболее частым гистологическим вариантом рака почки являлся светлоклеточный (90,2 %). У большинства больных диагностированы синхронные (71,7 %) множественные метастазы (60,9 %). Предшествующая нефрэктомия выполнена в 87,0 % случаев. Прогноз по шкале International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) был расценен как благоприятный у 5,4 %, промежуточный – у 58,7 % и неблагоприятный – у 35,9 % больных. Кабозантиниб в качестве терапии 1-й линии применялся в 9 (9,8 %), после 1–5 линий системной терапии – в 83 (90,2 %) случаях. Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 11 (2,3–44,5) мес.

Результаты. У больных, получавших кабозантиниб в качестве терапии 1-й линии, частота объективного ответа составила 66,7 %, контроль над опухолью достигнут в 100 % случаев. Медиана времени до объективного ответа

равнялась 2,6 (1,9–3,6) мес, медиана продолжительности объективного ответа – 13,2 (6,2–21,5) мес. Медианы бес-прогрессивной выживаемости (БПВ) и общей выживаемости (ОВ) не достигнуты, 6- и 12-месячная БПВ составила 77,8 и 77,8 %, 6- и 12-месячная ОВ – 88,9 и 88,9 % соответственно. Кабозантиниб в качестве 2-й и последующих линий терапии обеспечил частоту объективного ответа 34,9 % и частоту контроля над опухолью, достигшую 97,6 %. Медиана времени до объективного ответа составила 2,5 (1,8–4,1) мес, медиана продолжительности объективного ответа – 12,6 (5,5–27,3) мес. Медиана БПВ не достигнута (6- и 12-месячная БПВ – 92,5 и 73,1 % соответственно), медиана ОВ составила 32,6 мес (6- и 12-месячная ОВ – 97,4 и 80,8 % соответственно). Любые нежелательные явления развились в 88,8 %, нежелательные явления III–IV степени – в 32,6 % случаев. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были артериальная гипертензия (18,5 %), диарея (6,5 %) и ладонно-подошвенная эритродизестезия (6,5 %). Неприемлемая токсичность потребовала отмены лечения у 2,2 %, прерывания терапии – у 16,3 % и снижения дозы – у 30,4 % больных.

Заключение. Кабозантиниб в 1-й и последующих линиях терапии метастатического почечно-клеточного рака в реальной мировой практике продемонстрировал высокую эффективность и лучшую переносимость по сравнению с результатами рандомизированных исследований II–III фаз.

Ключевые слова: кабозантиниб, метастатический почечно-клеточный рак, терапия 1-й линии, терапия 2-й линии

Для цитирования: Волкова М.И., Калпинский А.С., Меньшиков К.В. и др. Эффективность и безопасность кабозантинита у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: российское многоцентровое наблюдательное исследование. Онкоурология 2023;19(1):46–60. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-46-60

Efficacy and safety of cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma patients: Russian multicenter observational study

M.I. Volkova^{1,2}, A.S. Kalpinskiy³, K.V. Men'shikov⁴, L.V. Gorbuleva⁵, O.I. Evsyukova⁶, V.R. Meltonyan⁷, S.V. Mishugin⁸, M.R. Maturov⁸, A.S. Op'shanskaya⁹, D.Yu. Shemetov¹⁰, T.A. Sannikova¹¹, M.V. Makhnutina¹², M.A. Filip'eva¹², E.A. Gaysina¹³, E.G. Ovchinnikova¹⁴, V.B. Matveev⁶, B.Ya. Alekseev^{3,15}

¹City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

²A.I. Savitskiy Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴Republican Clinical Oncological Dispensary, Bashkortostan Ministry of Health; 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa 450054, Russia;

⁵V.M. Efetov Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary; 49A Besspalova St., Simferopol, Republic of Crimea 295023, Russia;

⁶N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁷N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁸D.D. Pletnyov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 32 11th Parkovaya St., Moscow 105077, Russia;

⁹City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department (Center for Outpatient Oncological Help of North-Eastern Administrative District); Build. 4, 26 Durova St., Moscow 129090, Russia;

¹⁰Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

¹¹Perm Regional Oncological Dispensary; 15 Baumana St., Perm 614066, Russia;

¹²Samara Regional Clinical Oncological Dispensary; 50 Solnechnaya St., Samara 443031, Russia;

¹³Multi-Profile Consulting-Diagnostic Center; 117 Mel'nikayte St., Tumen 625026, Russia;

¹⁴Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603163, Russia;

¹⁵Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Contacts: Mariya Igorevna Volkova mivolkova@rambler.ru

Purpose: an assessment of efficacy and safety of cabozantinib in unselected patients with metastatic renal cell carcinoma in the first and subsequent lines of therapy.

Materials and methods. Russian multicenter observational study included 92 consecutive patients with morphologically verified metastatic renal cell carcinoma treated with cabozantinib (60 mg/d) in 16 Russian centers. Median age of the patients was 56 (19–79) years, a male-to-female ratio – 3:1. At the start of cabozantinib therapy 27.2 % of patients had ECOG PS 2. Most common histological type of kidney cancer was clear-cell RCC (90.2 %). Most patients were diagnosed with synchronous (71.7 %) multiple metastases (60.9 %). Previous nephrectomy was performed in 87.0 % of cases. Prognosis according to International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) score was assessed as favorable in 5.4 %, intermediate – in 58.7 % and poor – in 35.9 % patients. Cabozantinib as the first-line therapy was administered in 9 (9.8 %), following 1–5 lines of systemic treatment – in 83 (90.2 %) cases. Median follow-up was 11 (2.3–44.5) months.

Results. In patients, receiving cabozantinib as the first-line therapy, objective response rate was 66.7 %, tumor control was reached in 100 % of cases. Median time to the objective response was 2.6 (1.9–3.6) months, median objective response duration – 13.2 (6.2–21.5) months. Median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were not reached, 6- and 12-months PFS was 77.8 % and 77.8 %, 6- and 12-months OS – 88.9 % and 88.9 % respectively. Cabozantinib as the second and subsequent lines of therapy provided objective response rate of 34.9 %, tumor control rate – 97.6 %. Median time to the objective response was 2.5 (1.8–4.1) months, median objective response duration – 12.6 (5.5–27.3) months. Median PFS was not reached (6- and 12-months PFS – 92.5 % and 73.1 % respectively), median OS was 32.6 months (6- and 12-months OS – 97.4 % and 80.8 % respectively). Any adverse events (AE) developed in 88.8 %, AE grade III–IV – in 32.6 % of cases. Most frequent AE grade III–IV included arterial hypertension (18.5 %), diarrhea (6.5 %) and palmar-plantar erythrodysesthesia (6.5 %). Unacceptable toxicity demanded treatment cancellation in 2.2 %, therapy interruption – in 16.3 % and dose reduction – in 30.4 % of patients.

Conclusion. Cabozantinib as the first and subsequent lines of therapy for metastatic renal cell carcinoma patients in the real world practice demonstrated high efficacy and better tolerability comparing with population assigned for cabozantinib monotherapy in the randomized phase II–III trials.

Keywords: cabozantinib, metastatic renal cell carcinoma, first-line therapy, second-line therapy

For citation: Volkova M.I., Kalpinskiy A.S., Men'shikov K.V. et al. Efficacy and safety of cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma patients: Russian multicenter observational study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(1):46–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-46-60

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) является распространенным онкоурологическим заболеванием. Несмотря на миграцию стадии рака почки в сторону повышения частоты выявления нематастатических форм опухоли на момент первичного диагноза, доля пациентов с впервые выявленным метастатическим ПКР остается высокой и достигает 19,6 % [1]. Помимо этого, у 18,2 % радикально оперированных больных раком почки в дальнейшем развивается прогрессирование опухолевого процесса [2]. Распространенные формы ПКР являются показанием для системного противоопухолевого лечения, основанного на таргетной антиангиогенной терапии тирозинкиназными ингибиторами, блокаторами mTOR и иммунотерапии ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа [3].

Кабозантиниб – высокоаффинный мультикиназный ингибитор 2-го поколения, доказавший свою эффективность у пациентов с неоперабельным местнораспространенным и диссеминированным раком почки как в монорежиме [4–6], так и в комбинации с ингибитором PD-1 ниволумабом [7]. Монотерапия кабозантинибом имеет широкий спектр показаний, включающий 1-ю линию терапии распространенного светлоклеточного ПКР у больных групп промежуточного и плохого прогноза International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC), 1-ю линию терапии распространенного папиллярного ПКР, а также 2-ю и последующие линии терапии при ПКР, резистентном к антиангиогенному лечению [3]. Основанием для данных рекомендаций послужили результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) II и III фаз [4–7].

Для подтверждения эффективности и безопасности монотерапии кабозантинибом у неоперабельных больных распространенным ПКР, получающих лечение в реальной клинической практике России, инициировано наблюдательное исследование IV фазы ROSCARCC (Russian Observational Study of Cabozantinib in Advanced Renal Cell Carcinoma). Представленная работа отражает результаты первого анализа данного исследования.

Методы

В исследовании, проводившемся с 15.03.2019 по 15.03.2023, приняли участие 16 клинических центров Российской Федерации. Исследование являлось наблюдательным: обследование пациентов выполнялось в соответствии с принятой в каждом центре практикой, терапия кабозантинибом проводилась согласно инструкции по применению препарата [8]. Использование дополнительных методов обследования и другой терапии в рамках исследования предусмотрено не было.

Критериями включения являлись возраст ≥ 18 лет, морфологически подтвержденный диагноз распространенного ПКР и назначение пациенту кабозантиниба. Критериями исключения были противопоказания для назначения кабозантиниба, указанные в инструкции по применению препарата [8].

Первичной конечной точкой исследования была оценка беспрогрессивной выживаемости (БПВ), вторичные цели включали оценку общей выживаемости (ОВ), частоты (ЧОО) и длительности ответа на лечение, частоты и длительности контроля над опухолью, а также профиль безопасности монотерапии кабозантинибом.

Медицинские данные пациентов были формализованы в виде электронных таблиц. 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) 1.1 [9]. Объективным ответом считали полный или частичный ответ, контролем над опухолью – полный, частичный ответы и стабилизацию заболевания в течение 3 мес и более. Нежелательным явлением (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 [10].

Анализ полученных результатов проводили с помощью коммерчески доступного блока статистических программ. Проводили анализ зависимости ЧОО, БПВ и ОВ от демографических признаков (пол, возраст), характеристик опухолевого процесса (категории T, N, M, grade, наличие саркоматоидной дифференцировки, количество пораженных органов, количество и локализация метастазов), группы риска IMDC, вида, эффективности и токсичности предшествующего лечения, токсичности и изменений дозового режима терапии кабозантинибом (редукция дозы, перерыв в лечении). 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–Майера, 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 проспективное наблюдательное исследование последовательно включили медицинские данные 92 больных распространенным ПКР, соответствующих критериям включения. Медиана возраста пациентов составила 56 (19–79) лет, соотношение мужчин и женщин – 3:1. На момент старта таргетной терапии кабозантинибом удовлетворительный соматический статус по классификации Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS 0–1) имели 70,6 %, ECOG PS 2 – 27,2 % больных; в 2 (2,2 %) случаях соматический статус не оценен. У всех пациентов верифицирован ПКР.

Доминирующим гистологическим вариантом опухоли был светлоклеточный (90,2 %) (в 9 (9,8 %) случаях – с саркоматоидным компонентом); в 6 (6,5 %) наблюдениях диагностирован папиллярный ПКР, у 3 (3,3 %) пациентов вариант ПКР не уточнен. У 71,7 % больных диссеминация опухолевого процесса развилась синхронно с опухолью почки. В большинстве случаев метастазы были множественными (60,9 %). Поражение более одного органа имело место у 50,0 % больных. Чаще всего диагностировались метастазы в лимфатических узлах (79,3 %), легких (72,8 %), костях (38,0 %) и печени (27,2 %). Менее чем у 10 % пациентов выявлены опухолевые очаги в надпочечниках (7,6 %), контралатеральной почке (4,3 %), париетальной брюшине и большом сальнике (4,3 %), плевре (2,2 %), поджелудочной железе (2,2 %). У 8,7 % больных имел место местный рецидив в ложе удаленной почки. В группу исследования также вошло 4 (4,3 %) пациента с метастазами в головном мозге (табл. 1).

Первичная опухоль была удалена у большинства (87,0 %) больных, в 66 (71,7 %) случаях – с циторедуктивной целью. Удалению метастазов рака почки подвергнуто 21,7 % пациентов, в том числе для снижения интенсивности симптомов в 6 (6,5 %) наблюдениях. Четверым (4,3 %) больным была проведена стереотаксическая лучевая терапия метастазов в головном мозге.

Ранее противоопухолевая терапия проводилась 83 (90,2 %) пациентам, 9 (9,8 %) больных предшествующего лекарственного лечения не получали. Одну линию терапии до назначения кабозантинибом получили 45,7 %, более одной (2–5) – 44,5 % больных, при этом анти-VEGF-таргетная терапия ранее использовалась в 82,6 %, ингибиторы mTOR – в 15,9 %, блокаторы PD-(L)1 – в 38,0 % наблюдений. В большинстве случаев (59,0 %) максимальным ответом на предшествующее системное лечение являлась стабилизация с медианой длительности беспрогрессивного периода на фоне 1, 2, 3 и 4-й линий терапии 14,7; 10,6; 13,1 и 6,4 мес соответственно; продолжительность жизни без прогрессирования на фоне 5-й линии лечения у 1 пациента составила 6 мес. Основной причиной отмены предшествующей терапии являлось прогрессирование (98,8 %). Непереносимая токсичность в процессе предыдущих линий лекарственного лечения регистрировалась у 15 (16,3 %) пациентов, при этом в 10 (10,9 %) случаях НЯ трактовались как следствие назначения антиангиогенной терапии, в 5 (5,4 %) – как аутоиммунное воспаление на фоне ингибиторов PD-(L)1 (табл. 2).

К моменту начала комбинированной таргетной терапии у всех пациентов была определена группа прогноза IMDC. В группу хорошего прогноза классифицировано 5,4 %, промежуточного – 58,7 %, плохого – 35,9 % больных (см. табл. 1).

Всем пациентам назначалась таргетная терапия кабозантинибом 60 мг/сут. Коррекция режима терапии

производилась согласно инструкции к препарату [8]. Контрольное обследование в течение курса лечения проводилось согласно локальным стандартам каждые 2–3 мес и включало опрос, осмотр, биохимический и общий анализы крови, компьютерную или магнитно-резонансную томографию (МРТ) груди, живота, таза с контрастированием или ультразвуковое исследование

органов брюшной полости, забрюшинного пространства, таза и рентгенографию органов грудной клетки. Пациентам с метастазами в костях выполнялось скенирование, МРТ или рентгенография костей. Больным с метастазами в головном мозге производилась МРТ или компьютерная томография головы с контрастированием.

Таблица 1. Характеристика больных (n = 92)

Table 1. Patients characteristic (n = 92)

Характеристика Characteristic	n	%
1	2	3
Возраст, медиана (min–max), лет Age, median (min–max), years	56 (19–79)	
Пол: Gender:		
мужской male	60	65,2
женский female	32	34,8
Соматический статус по шкале ECOG: ECOG performance status:		
0	10	10,8
1	55	59,8
2	25	27,2
не оценен not assessed	2	2,2
Вариант почечно-клеточного рака: Renal cell carcinoma variant:		
светлоклеточный clear-cell	83	90,2
папиллярный papillary	6	6,5
не уточнен not specified	3	3,3
Саркоматоидный компонент в опухоли Sarcomatoid tumor component	9	9,8
Время появления метастазов: Time of metastases development:		
синхронные synchronous	66	71,7
метахронные metachronous	26	28,3
Количество метастазов: Metastases number:		
солитарные solitary	36	39,1
множественные multiple	56	60,9
Количество локализаций метастазов: Metastatic site:		
поражение 1 органа 1 site	46	50,0
поражение >1 органа >1 site	46	50,0

Окончание табл. 1
End of table 1

1	2	3
Локализация метастазов: Metastasis sites:		
лимфатические узлы lymph nodes	73	79,3
легкие lungs	67	72,8
кости bones	35	38,0
печень liver	25	27,2
местный рецидив local recurrence	8	8,7
надпочечник adrenal gland	7	7,6
почка контралатеральная contralateral kidney	4	4,3
головной мозг brain	4	4,3
париетальная брюшина, сальник peritoneum, omentum	4	4,3
плевра/метастатический плеврит pleura/metastatic pleuritis	2	2,2
поджелудочная железа pancreas	2	2,2
Удаление первичной опухоли* Primary tumor resection*	80	87,0
Удаление метастазов** Metastasectomy**	20	21,7
Группа прогноза IMDC: IMDC prognostic group:		
хороший favorable	5	5,4
промежуточный intermediate	54	58,7
плохой poor	33	35,9

*Радикальная нефрэктомия – 26 (28,3 %).

**Радикальное – 14 (15,2 %).

*Radical nephrectomy – 26 (28.3 %).

**Radical – 14 (15.2 %).

Таблица 2. Предшествующее лечение (n = 92)

Table 2. Previous treatment (n = 92)

Характеристика Characteristic	Значение Value	
1	2	
Количество линий предшествующей терапии, n (%): Lines of previous therapy, n (%):		
0	9	9,8
1	42	45,7
2	29	31,5
3	7	7,6
4	4	4,3
5	1	1,1

1	2	
Применявшиеся препараты, <i>n</i> (%): Administered agents, <i>n</i> (%):		
анти-VEGF anti-VEGF	76	82,6
анти-mTOR* anti-mTOR*	13	15,9
анти-PD-(L)1** anti-PD-(L)1**	35	38,0
Максимальный ответ на предшествующее лечение, <i>n</i> (%)***: The best response to previous therapy, <i>n</i> (%)***:		
полный complete	1	1,2
частичный partial	33	39,8
стабилизация stabilization	49	59,0
Медиана длительности терапии 1–4-й линий (min–max), мес***: Median duration of 1–4 lines therapy (min–max), months***:		
1-я линия 1 st line	14,7 (1–63)	
2-я линия 2 nd line	10,6 (2,0–25,2)	
3-я линия 3 rd line	13,1 (1,0–55,0)	
4-я линия 4 th line	6,4 (3,0–16,0)	
5-я линия 5 th line	6	
Причина отмены предшествующей терапии, <i>n</i> (%)***: Reason for canceling previous therapy, <i>n</i> (%)***:		
прогрессирование progression	82	98,8
непереносимая токсичность unacceptable toxicity	15	16,3

*В составе комбинации лenvатиниба с эверолимусом – 9.

**В составе иммунотаргетных комбинаций – 7.

***Из 83 больных, ранее получавших противоопухолевую терапию.

*In combination with lenvatinib and everolimus – 9.

**In combination with immunotarget combinations – 7.

***Among 83 patients who previously received antitumor therapy.

Результаты

При медиане наблюдения 11 (2,3–44,5) мес лечение продолжают 57 (62,0 %), завершили терапию 35 (38,0 %) из 92 пациентов. Причинами прекращения лечения послужили: прогрессирование в 26 (28,2 %), смерть – в 6 (6,5 %), непереносимая токсичность – в 2 (2,2 %), отсутствие препарата – в 1 (1,1 %) случае. Медиана длительности завершённой таргетной терапии у 35 больных равнялась 12,5 (3,4–44,5) мес, медиана количества завершённых циклов терапии – 10 (1–27). Медиана длительности терапии во всей группе исследования достигла 10,4+ (1+...44,5) мес, медиана количества циклов лечения – 9 (0–27).

Ответ на лечение оценен у всех пациентов. По критериям RECIST лучший ответ расценен как полный в 2 (2,2 %), частичный – в 33 (35,9 %), стабилизация – в 55 (59,8 %), прогрессирование – в 2 (2,2 %) случаях. Медиана времени до развития лучшего ответа составила 2,5 (1,8–4,1) мес. ЧОО достигла 38,1 % (медиана длительности – 12,8 (5,5–27,3) мес), контроля над опухолью – 97,8 % (медиана длительности – 11,9 (3,0–27,3) мес). ЧОО у пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й линии терапии, была недостоверно выше по сравнению с больными, которым ранее назначалась предшествующая терапия (66,7 и 34,9 % соответственно; $p = 0,108$), частота контроля над опухолью в данных подгруппах

оказалась одинакова (100 и 97,6 % соответственно; $p = 0,785$) (табл. 3). Среди предлеченных больных отмечено значимое увеличение ЧОО у пациентов, ранее получавших ингибиторы VEGF(R) (с 0 до 38,2 %; $p = 0,043$), которым ранее не назначались блокаторы mTOR (с 7,7 до 40,0 %; $p = 0,021$), подвергнутых терапии кабозантинибом без перерывов (с 13,3 до 42,9 %; $p = 0,027$).

У 80 пациентов зарегистрированы максимальные доли изменения суммы диаметров целевых очагов в процессе лечения. В 72 (90,0 %) случаях отмечено

уменьшение размеров метастазов, в среднем на $-29,9\%$ ($-5\% \dots -100\%$). Влияния предшествующего лечения на изменения суммы диаметров таргетных очагов не отмечено, при этом любое уменьшение размеров опухолей зарегистрировано у всех больных, получавших кабозантиниб в 1-й линии лечения (медиана уменьшения суммы диаметров таргетных очагов по сравнению с исходным -48% ($-19\% \dots -100\%$)) и 63 (88,7 %) из 71 пациента с репортированной динамикой размеров опухолей на фоне ≥ 2 линии терапии (медиана изменений суммы диаметров таргетных очагов $-22,9\%$ ($25\% \dots -100\%$) (рис. 1).

Таблица 3. Эффективность терапии кабозантинибом ($n = 92$)

Table 3. Effectiveness of cabozantinib therapy ($n = 92$)

Характеристика эффекта Effect characteristic	Значение Value	
	1-я линия терапии ($n = 9$) 1 st line therapy ($n = 9$)	Последующая терапии ($n = 83$) Successive therapies ($n = 83$)
Ответ на лечение, n (%): Treatment response, n (%): полный complete частичный partial стабилизация stabilization прогрессирующее progression объективный ответ objective response контроль над опухолью tumor control	1 (11,1) 5 (55,6) 3 (33,3) 0 6 (66,7) 9 (100)	1 (1,2) 28 (33,7) 52 (62,7) 2 (2,4) 29 (34,9) 81 (97,6)
Характеристика ответа на лечение: Treatment response characteristics: медиана времени до объективного ответа (95 % ДИ), мес median time to objective response (95 % CI), months медиана длительности объективного ответа (95 % ДИ), мес median duration of objective response (95 % CI), months медиана длительности контроля над опухолью (95 % ДИ), мес median duration of tumor control (95 % CI), months	2,6 (1,9–3,6) 13,2 (6,2–21,5) 12,0 (4,5–21,5)	2,5 (1,8–4,1) 12,6 (5,5–27,3) 11,8 (3,0–27,3)
Беспрогрессивная выживаемость: Progression-free survival: медиана (95 % ДИ), мес median (95 % CI), months 6-месячная, % at 6 months, % 12-месячная, % at 12 months, %	Не достигнута Not achieved 77,8 77,8	Не достигнута Not achieved 92,5 73,1
Общая выживаемость: Overall survival: медиана (95 % ДИ), мес median (95 % CI), months 6-месячная, % at 6 months, % 12-месячная, % at 12 months, %	Не достигнута Not achieved 88,9 88,9	32,6 ($p = 0,947$) 97,4 80,8

Примечание. ДИ – доверительный интервал.
Note. CI – confidence interval.

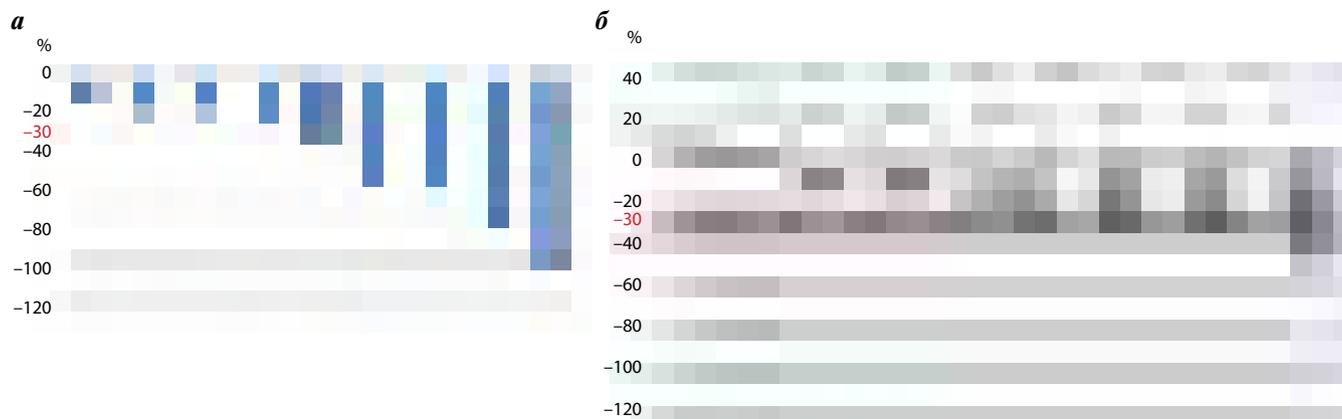


Рис. 1. Максимальное изменение суммы диаметров целевых очагов по сравнению с исходным: а – у больных, получавших кабозантиниб в 1-й линии терапии; б – у больных, получавших кабозантиниб в ≥2 линии терапии

Fig. 1. Maximal change in the sum of diameters of target lesions compared to baseline: а – in patients receiving 1st line cabozantinib; б – in patients receiving cabozantinib in ≥2 therapy line

На момент анализа данных из 92 больных 71 (77,2 %) пациент жив с метастазами, 21 (22,8 %) умер (16 (17,4 %) – от прогрессирования рака почки, 5 (5,4 %) – с метастазами, от другой причины).

При медиане наблюдения 11 (2,3–44,5) мес прогрессирование на фоне терапии кабозантинибом отмечено у 26 (28,3 %) пациентов. Медиана БПВ не достигнута; 6- и 12-месячная БПВ составила 89,8 и 75,8 % соответственно (см. табл. 3). Значимых различий БПВ у пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й (6-месячная – 77,8 %, 12-месячная – 77,8 %) и последующей (6-месячная – 92,5 %, 12-месячная – 73,1 %) линиях терапии, не зарегистрировано ($p = 0,848$). Среди предлеченных больных в однофакторном анализе отмечено снижение БПВ у пациентов с ECOG PS >1 ($p < 0,0001$),

с категорией pN1 ($p = 0,04$), синхронными ($p = 0,051$), множественными ($p = 0,017$) отдаленными метастазами, ранее не получавших антиангиогенной терапии ($p = 0,019$), но подвергнутых лечению ингибиторами mTOR ($p = 0,06$), у которых не регистрировались артериальная гипертензия (АГ) любой степени тяжести ($p = 0,002$) в процессе проведения терапии кабозантинибом. В регрессионном анализе независимое негативное влияние на БПВ подтверждено для отсутствия антиангиогенной терапии в анамнезе (hazard ratio (HR) 4,760; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,363–16,621; $p = 0,014$), терапии ингибитором mTOR до назначения кабозантиниба (HR 2,757; 95 % ДИ 1,007–7,549; $p = 0,049$) и отсутствия АГ (HR 3,068; 95 % ДИ 1,114–8,451; $p = 0,030$) (табл. 4, рис. 2).

Таблица 4. Факторы риска беспрогрессивной выживаемости у больных, ранее получавших системную противоопухолевую терапию (регрессионный анализ)

Table 4. Risk factors of progression-free survival in patients who previously received systemic antitumor therapy (regression analysis)

Фактор риска беспрогрессивной выживаемости Risk factor for progression-free survival	<i>p</i>	Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Соматический статус ECOG >0 ECOG performance status >0	0,859	1,082	0,453–2,582
Категория N+ Category N+	0,052	3,725	0,991–13,998
Множественные метастазы Multiple metastases	0,933	1,053	0,318–3,481
Не было предшествующей антиангиогенной терапии No previous antiangiogenic therapy	0,014	4,760	1,363–16,621
Предшествующая терапия ингибиторами mTOR Previous therapy with mTOR inhibitors	0,049	2,757	1,007–7,549
Нет артериальной гипертензии любой степени тяжести на фоне терапии кабозантинибом Absence of any grade arterial hypertension during cabozantinib therapy	0,030	3,068	1,114–8,451

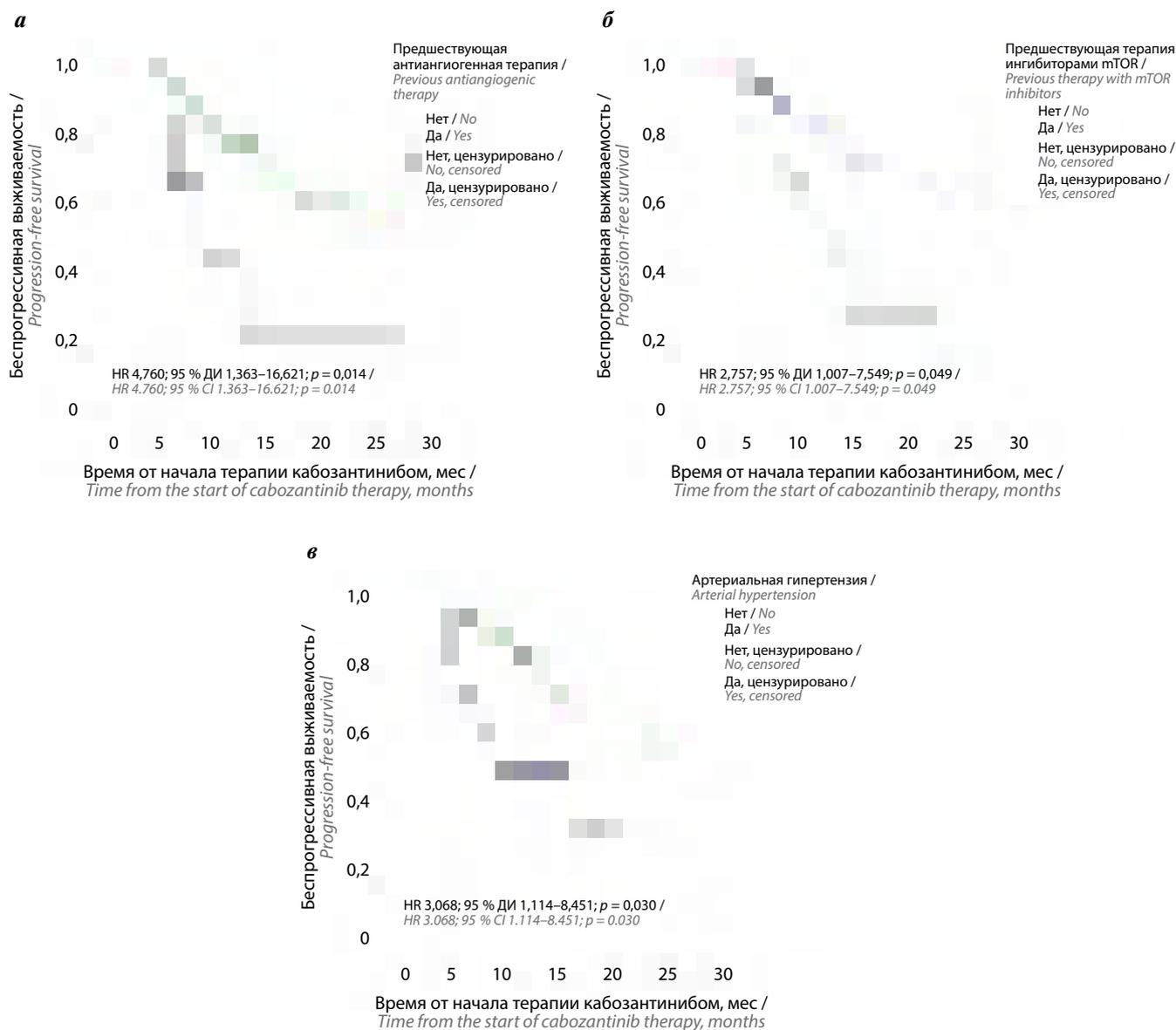


Рис. 2. Беспрогрессивная выживаемость у больных, получавших предшествующую противоопухолевую терапию, в зависимости от: а – предшествующей антиангиогенной терапии; б – предшествующей терапии ингибиторами mTOR; в – развития артериальной гипертензии. HR – hazard ratio; ДИ – доверительный интервал

Fig. 2. Progression-free survival in patients who previously received antitumor therapy depending on: а – previous antiangiogenic therapy; б – previous therapy with mTOR inhibitors; в – development of arterial hypertension. HR – hazard ratio; CI – confidence interval

Медиана ОВ составила 32,6 мес (95 % ДИ 14,5–50,7 мес); 6- и 12-месячная ОВ – 96,4 и 81,7 % соответственно (см. табл. 3). Медиана ОВ в группе пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й линии терапии, не достигнута, у больных, получавших предшествующую терапию, – 32,6 мес ($p = 0,947$). У предлеченных пациентов значимых факторов риска ОВ в однофакторном анализе не выделено, однако снижение БПВ у больных с выделенными факторами риска транслировалось в недостоверное ухудшение показателей ОВ.

У 6 пациентов с папиллярным ПКР, получавших кабозантиниб в 1-й ($n = 2$) или 2-й ($n = 4$) линии терапии, лучший ответ на лечение был расценен как частичный в 4 и стабилизация – в 2 случаях. Во всех наблюдениях таргетные очаги уменьшились, медиана изменения суммы их диаметров составила $-29,7$ % ($-13...-40$ %). Медианы БПВ и ОВ не достигнуты.

У 9 пациентов с саркоматоидным компонентом в опухоли, получавших кабозантиниб во 2–5-й линиях терапии, лучший ответ был расценен как частичный

в 3 (33,3 %) и стабилизация – в 6 (66,7 %) случаях. Таргетные очаги уменьшились у 8 из 9 больных и увеличились в 1 случае. Медиана изменения суммы их диаметров составила –8,1 % (+15...–45 %). Медиана времени жизни без прогрессирования – 11 (3...17+) мес, медиана ОВ не достигнута.

Нежелательные явления на фоне терапии кабозантинибом развились у 88,8 % пациентов и достигли III–IV степеней тяжести в 32,6 % случаев. Серьезных НЯ не зарегистрировано. Наиболее распространенными проявлениями токсичности являлись АГ (75,0 % пациентов), астения (51,1 %), диарея (46,7 %) и ладонно-подошвенный синдром (46,7 %). Самыми частыми тяжелыми НЯ являлись АГ (18,5 %), диарея (6,5 %) и ладонно-подошвенный синдром (6,5 %). Помимо

этого, в группе исследования были отмечены снижение аппетита (35,9 %), уменьшение массы тела (30,4 %), кожная сыпь (18,5 %) и боль в горле (9,8 %). Сыпь была расценена как НЯ III степени тяжести у 2 (2,2 %) пациентов, другие проявления токсичности имели I–II степени тяжести. Среди лабораторных отклонений самым частым являлось повышение уровней сывороточных трансаминаз (35,9 %), достигшее III степени тяжести у 1 (1,1 %) пациента. Помимо этого, в группе исследования регистрировались проявления гематологической токсичности (анемия – 14,1 %, тромбоцитопения – 10,9 %, лейкопения – 8,7 %), которые относились к I–II степеням тяжести, а также повышение уровня сывороточного креатинина I степени тяжести (3,3 %) (табл. 5).

Таблица 5. Нежелательные явления и лабораторные отклонения, n (%)

Table 5. Adverse events and laboratory abnormalities, n (%)

Нежелательные явления и лабораторные отклонения Adverse events and laboratory abnormalities	Все степени All grades	Степени III–IV Grades III–IV
Любые Any	81 (88,8)	30 (32,6)
Нежелательные явления Adverse events		
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	69 (75,0)	17 (18,5)
Диарея Diarrhea	43 (46,7)	6 (6,5)
Снижение аппетита Decreased appetite	33 (35,9)	0
Снижение массы тела Decreased body weight	28 (30,4)	0
Боль в горле Throat ache	9 (9,8)	0
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	43 (46,7)	6 (6,5)
Кожная сыпь Skin rash	17 (18,5)	2 (2,2)
Астения Asthenia	47 (51,1)	0
Лабораторные отклонения Laboratory abnormalities		
Анемия Anemia	13 (14,1)	0
Лейкопения Leukopenia	8 (8,7)	0
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	10 (10,9)	0
Повышение уровней трансаминаз Elevated transaminases	33 (35,9)	1 (1,1)
Повышение уровня креатинина Elevated creatinine	3 (3,3)	0

Нежелательные явления потребовали редукции дозы кабозантиниба у 28 (30,4 %) пациентов (на 1 уровень – 25 (27,1 %), на 2 уровня – 3 (3,3 %)), перерыва в лечении – у 15 (16,3 %) больных. В 2 (2,2 %) случаях терапия кабозантинибом была отменена из-за индивидуально непереносимых НЯ II степени тяжести (в 1 случае – на фоне тяжелой вирусной инфекции COVID-19).

Улучшение соматического статуса в процессе терапии кабозантинибом по сравнению с исходным отмечено у 51 (55,4 %), стабилизация – у 33 (35,9 %), ухудшение – у 7 (7,6 %) пациентов; в 1 (1,1 %) случае данные об изменениях соматического статуса отсутствуют.

Обсуждение

Основными факторами, влияющими на тактику лечения распространенного рака почки, считаются гистологический вариант опухоли, группа риска IMDC и предшествующая терапия. Кабозантиниб (40 мг/сут) в комбинации с ниволумабом зарегистрирован в качестве предпочтительного режима 1-й линии терапии светлоклеточных опухолей независимо от группы риска IMDC, монотерапия кабозантинибом (60 мг/сут) является альтернативным режимом для ранее не леченных пациентов со светлоклеточным раком почки групп промежуточного и плохого прогноза IMDC, а также предпочтительной опцией для 1-й линии терапии папиллярного ПКР. Кабозантиниб (60 мг/сут) – препарат предпочтения для 2-й и последующих линий терапии распространенного светлоклеточного рака почки, резистентного к антиангиогенному лечению [3].

Основанием для введения монотерапии кабозантинибом в стандарты лекарственной терапии ПКР являлись результаты ряда исследований. РКИ II фазы CABOSUN ($n = 157$) продемонстрировало преимущество кабозантиниба по сравнению с сунитинибом в отношении БПВ (HR 0,48; 95 % ДИ 0,31–0,74) и ЧОО (20 % vs. 9 % соответственно) в 1-й линии терапии распространенного светлоклеточного рака почки групп промежуточного и плохого прогноза IMDC [4]. В РКИ II фазы SWOG 1500 при распространенных формах папиллярного ПКР кабозантиниб ($n = 44$) обеспечивал значимое преимущество БПВ (HR 0,60; 95 % ДИ 0,37–0,97) и ЧОО (23 % vs. 4 % соответственно) по сравнению с сунитинибом ($n = 46$) [5]. При светлоклеточном ПКР, резистентном к антиангиогенной терапии, в РКИ III фазы METEOR ($n = 658$) монотерапия кабозантинибом достоверно увеличивала БПВ (HR 0,58; 95 % ДИ 0,45–0,75; $p < 0,001$), ОВ (HR 0,67; 95 % ДИ 0,51–0,89; $p < 0,005$) и ЧОО (17 % vs. 3 % соответственно) по сравнению с эверолимусом [6].

Для оценки эффективности и безопасности монотерапии кабозантинибом (60 мг/сут) в популяции неотобранных российских пациентов с распространенным ПКР было инициировано наблюдательное много-

центровое исследование ROSCARCC, первый анализ данных которого проведен при медиане наблюдения 11 мес. В популяции из 92 больных, включенных в исследование, доминировали пациенты с удовлетворительным соматическим статусом, имевшие синхронные множественные метастазы светлоклеточного ПКР и удаленную первичную опухоль, классифицированные в группы промежуточного и неблагоприятного прогноза IMDC. Только 9,8 % больных ранее не получали противоопухолевую терапию, в 90,2 % случаев кабозантиниб назначался во 2-й и последующих линиях лечения.

У малочисленных пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й линии терапии ($n = 9$) ЧОО была высокой и достигла 66,7 %, частота контроля над опухолью – 100 %. При этом любое уменьшение размеров таргетных очагов зарегистрировано у всех больных. Время до развития лучшего ответа составило 2,6 мес, что соответствует срокам первого радиологического контроля эффекта лечения. Медианы длительности объективного ответа и контроля над опухолью составили 13,2 и 12 мес соответственно. Эти данные не противоречат результатам регистрационного исследования CABOSUN [4]. Следует отметить, что достигнутые в клиническом исследовании (КИ) ROSCARCC показатели эффективности кабозантиниба несколько превышают данные РКИ II фазы, что, вероятно, может быть связано как с относительно прогностически благоприятными характеристиками пациентов, включенных в наблюдательное исследование, так и со специфической локальных протоколов контроля эффективности лекарственного лечения. Тем не менее, полученные данные однозначно подтверждают эффективность монотерапии кабозантинибом в 1-й линии терапии распространенного светлоклеточного ПКР.

В группе из 83 российских пациентов, ранее получавших лекарственную терапию, ЧОО оказалась высокой и достигла 34,9 %, контроль над опухолью на фоне терапии кабозантинибом зарегистрирован у 97,6 % больных. Любое уменьшение суммы диаметров таргетных очагов отмечено у 88,7 % пациентов с репортированной динамикой размеров опухоли. Следует отметить, что назначение кабозантиниба пациентам, ранее не получавшим антиангиогенной терапии, которым назначались ингибиторы mTOR, снижало ЧОО. Также уменьшение ЧОО было отмечено у больных, получавших терапию с перерывами, что подчеркивает необходимость своевременного выявления и коррекции НЯ. В РКИ III фазы METEOR, сопоставимом с популяцией ROSCARCC по демографическим характеристикам и распространенности опухолевого процесса, частота контроля над опухолью равнялась 82 %. Согласно независимой оценке ЧОО составила 17 %, но достигала 24 % по мнению исследователей, что позволяет предположить завышение данного показателя лече-

щими врачами общей тенденцией клинической практики. Время до регистрации лучшего ответа на лечение в КИ ROSCARCC было коротким и соответствовало срокам первого контроля эффективности терапии (2,5 мес). Длительность достигнутых объективных ответов и контроля над опухолью достигла 12,6 и 11,8 мес соответственно. Эти показатели соответствуют данным регистрационного исследования, в котором медиана времени до ответа составляла 1,9 мес, а медиана его длительности не была достигнута. При медиане наблюдения 11 мес в КИ ROSCARCC медиана БПВ не достигнута, медиана ОВ составила 32,6 мес (6-месячная – 97,4 %, 12-месячная – 80,8 %). Эти данные не противоречат результатам РКИ METEOR, в котором при длительном наблюдении за пациентами (медиана – 18,6 мес) медиана БПВ равнялась 7,4 мес, а медиана ОВ – 21,4 мес (6-месячная – 91 %, 12-месячная – 73 %) [6]. Следует отметить, что в КИ ROSCARCC, как и в других наблюдательных исследованиях, сроки регистрации прогрессирования несколько больше, чем в РКИ, что связано с большими интервалами между контрольными обследованиями и, в ряде случаев, вынужденным использованием менее точных методов диагностики. Это может вносить вклад в искусственное завышение показателей БПВ в рутинной практике. Однако показатели ОВ в ROSCARCC оказались несколько выше, чем в РКИ METEOR [6]. Это может быть обусловлено большей частотой проведения последующей эффективной терапии после лечения кабозантинибом, ставшей доступной в период проведения наблюдательного исследования. Полученные данные служат подтверждением эффективности кабозантиниба в качестве терапии 2-й линии после антиангиогенных препаратов у пациентов с распространенным ПКР.

На наш взгляд, представляют интерес результаты монотерапии кабозантинибом у тяжело предлеченных пациентов со светлоклеточным ПКР с саркоматоидной дифференцировкой. У всех 9 больных достигнут контроль над опухолью, при этом в 8 (88,9 %) из 9 наблюдений таргетные очаги уменьшились, и в 3 (33,3 %) случаях достигнут частичный ответ на лечение. Медиана времени жизни без прогрессирования равнялась 11 мес. Эти данные подтверждают ранее описанные наблюдения зарегистрированной эффективности кабозантиниба при саркоматоидной дифференцировке опухоли [11].

Папиллярный ПКР ассоциирован с высокой частотой мутаций MET, что является теоретическим обоснованием эффективности MET-ингибитора кабозантиниба у больных с распространенными формами данного варианта рака почки. В популяции КИ ROSCARCC кабозантиниб назначался 6 пациентам с папиллярным ПКР в 1-й ($n = 1$) или 2-й ($n = 4$) линии, при этом во всех случаях достигнут контроль над опухолью, и в 4 случаях эффект расценен как частичный.

Это подтверждает данные РКИ II фазы SWOG 1500, продемонстрировавшего преимущество кабозантиниба перед сунитинибом в отношении ЧОО, а также БПВ [5].

При малых сроках наблюдения за российскими пациентами, получавшими кабозантиниб во 2-й и последующих линиях терапии, отмечено ожидаемое снижение БПВ у больных с неблагоприятными прогностическими признаками, включая сниженный соматический статус, наличие регионарных и отдаленных синхронных множественных метастазов. Необходимо отметить, что независимым неблагоприятным фактором прогноза БПВ оказалось отсутствие антиангиогенной и назначение анти-mTOR-терапии в предшествующих линиях лечения. Кабозантиниб, являясь мультикиназным ингибитором, блокирующим традиционные (рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)) и альтернативные (AXL и MET) звенья пути передачи антиангиогенного сигнала, доказал свою эффективность при ПКР, рефрактерном к анти-VEGF-терапии [8], однако не изучался после ингибиторов mTOR. Полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности назначения кабозантиниба после антиангиогенных препаратов, но не после терапии темсиролимусом в 1-й линии лечения ПКР.

Развитие АГ на фоне лекарственного лечения анти-VEGF-агентами у больных ПКР является фактором благоприятного прогноза эффективности терапии, что было продемонстрировано более чем в 20 сериях наблюдений, в том числе включавших пациентов, получавших кабозантиниб [12]. Полученные в КИ ROSCARCC подтверждают ранее опубликованные данные: развитие АГ является независимым фактором благоприятного прогноза БПВ. Несомненно, эти результаты не означают отсутствия необходимости коррекции гипертензии в случае ее развития, но позволяют прогнозировать течение заболевания на фоне терапии кабозантинибом.

Профиль безопасности терапии кабозантинибом в КИ ROSCARCC оказался благоприятным. Частота любых НЯ составила 88,8 %, тяжелая токсичность репортирована в 32,6 % случаев; серьезных НЯ не зарегистрировано. Частота редукции дозы, перерывов и отмены терапии оказалась невысокой – 30,4; 16,3 и 2,2 % соответственно. Эти показатели ниже, чем в регистрационных исследованиях [4, 6], что, вероятно, связано с более низкой частотой регистрации НЯ в широкой клинической практике по сравнению с РКИ. Новых сигналов по профилю токсичности получено не было. Самыми частыми проявлениями токсичности предсказуемо были АГ, астения, диарея и ладонно-подошвенный синдром, которые являются класс-специфичными НЯ для ингибиторов тирозинкиназ [3].

Заключение

Результаты наблюдательного исследования применения кабозантиниба в 1-й линии лечения и последующих

линиях терапии распространенного светлоклеточного ПКР, рефрактерного к антиангиогенным препаратам, у неотобранных российских больных ROSCARCC подтвердили данные РКИ CABOSUN и METEOR. Мона- терапия кабозантинибом продемонстрировала высокую эффективность и удовлетворительный профиль безопасности. Профиль токсичности оказался пред- сказуемым, НЯ были контролируемы у большин-

ства пациентов. При сопоставлении данных наблюда- тельной программы с результатами регистрационных исследований отмечены более высокие ЧОО, БПВ, ОВ и лучшая переносимость кабозантиниба как в 1-й, так и в последующих линиях терапии. В небольшой груп- пе пациентов с папиллярным вариантом рака почки монотерапия кабозантинибом продемонстрировала высокую ЧОО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
2. Волкова М.И. Стратегия хирургического лечения больных локализованным и местно-распространенным раком почки. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014. Volkova M.I. Strategy of surgical treatment of patients with localized and locally advanced kidney cancer. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2014. (In Russ.).
3. Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-клеточного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекоменда- ции RUSSCO 2022;12(3s2):579–88. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-579-588 Volkova M.I., Alekseev B.Ya., Gladkov O.A. et al. Practical guide- lines on drug treatment of renal cell carcinoma. Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines 2022;12(3s2):579–88. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-579-588
4. Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B.L. 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(6):591–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7398
5. Pal S.K., Tangen C., Thompson Y.M. et al. Sunitinib *versus* cabo- zantinib, 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.
6. Choueiri T.K., 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
7. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabo- zantinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(9):829–41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982
8. Инструкция по медицинскому применению препарата кабо- зантиниб. Регистрационный номер: ЛП-005558-300519 (изм. № 3 к ЛП-005558-300519). Cabozantinib instructions for use. Registration number: ЛП- 005558-300519 (changes No. 3 to ЛП-005558-300519). (In Russ.).
9. Eisenhauer E.A., 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
10. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_ applications/ctc.htm.
11. Boustany J., Abdessater M., Hachem C.E. et al. Recurrent metastatic clear cell renal carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation treated with surgery and cabozantinib. *Oncotarget* 2020;11(20):1922–8. DOI: 10.18632/oncotarget.27543
12. Liu Y., Zhou L., Chen Y. et al. Hypertension as a prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase in- hibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2019;19(1):49. DOI: 10.1186/s12894-019-0481-5

Вклад авторов

М.И. Волкова, А.С. Калпинский, К.В. Меньшиков, Л.В. Горбулева, О.И. Евсюкова, В.Р. Мелтонян, С.В. Мишугин, М.Р. Матуров, А.С. Ольшанская, Д.Ю. Шеметов, Т.А. Санникова, М.В. Махнутина, М.А. Филиппева, Е.А. Гайсина, Е.Г. Овчинникова, В.Б. Матвеев, Б.Я. Алексеев: сбор данных и участие в написании текста статьи.

Authors' contributions

M.I. Volkova, A.S. Kalpinskiy, K.V. Men'shikov, L.V. Gorbuleva, O.I. Evsyukova, V.R. Meltonyan, S.V. Mishugin, M.R. Maturov, A.S. Ol'shanskaya, D.Yu. Shemetov, T.A. Sannikova, M.V. Makhnutina, M.A. Filip'eva, E.A. Gaysina, E.G. Ovchinnikova, V.B. Matveev, B.Ya. Alekseev: data collection and participation in writing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Волкова / M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
О.И. Евсюкова / O.I. Evsyukova: <https://orcid.org/0000-0002-3016-6357>
А.С. Ольшанская / A.S. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>
В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол от 28.02.2019.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol dated 28.02.2019.

All patients gave written informed consent to participate in the study.