

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-150-153

*Для цитирования:* Резолюция по итогам Совета экспертов по лечению светлоклеточного распространенного и метастатического почечно-клеточного рака. Москва, 23 апреля 2019 г. Онкоурология 2019;15(2):148–53.

*For citation:* Resolution on the results of the Expert Council on the treatment of advanced and metastatic clear cell renal cell carcinoma. Moscow, April 23, 2019. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):148–53.

## Резолюция по итогам Совета экспертов по лечению светлоклеточного распространенного и метастатического почечно-клеточного рака

Москва, 23 апреля 2019 г.

23 апреля 2019 г. в г. Москва состоялся Совет экспертов, посвященный вопросам терапии распространенного и метастатического почечно-клеточного рака, изменениям в подходах к лекарственной терапии с учетом регистрации нового мультитаргетного тирозинкиназного ингибитора кабозантиниба, а также определению возможного места кабозантиниба в текущей клинической практике.

Почечно-клеточная карцинома составляет 3–5 % всех злокачественных новообразований. За 2018 г. в России впервые было выявлено 23 157 случаев рака почки. На момент первичного обращения 30–35 % больных уже имеют диссеминированный опухолевый процесс [1]. У 20–40 % больных, которые были подвергнуты радикальным операциям по поводу локализованной формы заболевания, в дальнейшем возникнет рецидив [2]. Таким образом, около половины заболевших раком почки нуждаются или в процессе развития заболевания будут нуждаться в проведении системной терапии.

В реальной клинической практике доля больных, получающих эффективные схемы лечения (таргетную терапию или иммунотерапию) при распространенном раке почки, сильно варьирует в зависимости от региона страны. Так, 1-ю линию таргетной терапии или иммунотерапии получают 15–90 % больных, которым она объективно показана, в то время как 2-ю линию терапии – не более 50 % пациентов.

В настоящее время в России для лечения распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) зарегистрированы следующие терапевтические опции: тирозинкиназные ингибиторы сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, кабозантиниб (зарегистрирован 30.05.2019), моноклональное антитело

бевацизумаб (в комбинации с интерфероном  $\alpha$ ), ингибиторы mTOR темсиролимус и эверолимус, комбинация ленватиниба и эверолимуса, иммунопрепараты ниволумаб и комбинация ипилимумаба с ниволумабом.

Выбор системной терапии 1-й линии зависит от прогноза заболевания согласно IMDC (Международному консорциуму по лечению метастатического рака почки). Согласно экспертной оценке в России частота встречаемости больных распространенным ПКР с благоприятным прогнозом составляет 30–40 %, с плохим и промежуточным прогнозом – 60–70 %.

Для пациентов с распространенным ПКР благоприятного прогноза в качестве 1-й линии терапии рекомендованы сунитиниб, пазопаниб и комбинация бевацизумаба с интерфероном  $\alpha$ , неблагоприятного и промежуточного прогноза – комбинация ипилимумаба и ниволумаба [3, 4].

Выбор 2-й линии терапии во многом определяется предшествующей схемой лечения [3]. После прогрессирования на фоне приема цитокинов доказана эффективность тирозинкиназных ингибиторов: пазопаниба, сорафениба и акситиниба [5–9]. После прогрессирования на фоне анти-VEGF-таргетной терапии возможными схемами лечения являются акситиниб, эверолимус, комбинация эверолимуса

с ленватинибом и ниволумаб. В некоторых случаях может применяться сорафениб [10].

Кабозантиниб — мультикиназный ингибитор рецепторных тирозинкиназ, включая рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецептор фактора роста гепатоцитов (MET) и рецептор специфического белка блокировки роста 6, или GAS6 (AXL). Повышение экспрессии VEGFR, MET и AXL ассоциировано с агрессивным фенотипом опухоли и низкой выживаемостью пациентов при распространенном ПКР. MET и AXL связывают с механизмами развития резистентности к классической антиангиогенной терапии [11, 12]. Ингибирование MET и AXL позволяет преодолеть резистентность к антиангиогенной терапии [13].

Основанием для регистрации кабозантиниба послужили данные 2 рандомизированных исследований: CABOSUN и METEOR [14, 15].

CABOSUN представляет собой открытое рандомизированное исследование II фазы ( $n = 157$ ), в которое были включены больные распространенным и/или метастатическим ПКР групп промежуточного (81 %) и плохого (19 %) прогноза, ранее не получавшие системную терапию. Исследование проводилось при поддержке Альянса по клиническим исследованиям в онкологии (Alliance Cooperative Group) [14]. По сравнению с регистрационными исследованиями других препаратов 1-й линии терапии распространенного ПКР в исследование CABOSUN вошло большее число пациентов с наличием факторов плохого прогноза, включая низкий соматический статус (13 %), отсутствие нефрэктомии (25 %), высокую опухолевую нагрузку (32 %), костные метастазы (39 %). В исследовании было продемонстрировано преимущество терапии кабозантинибом над терапией сунитинибом в отношении беспрогрессивной выживаемости (8,6 мес против 5,3 мес; относительный риск (ОР) 0,48; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,31–0,74;  $p = 0,0008$ ) и частоты объективных ответов (20 % против 9 %) [16]. Преимущество кабозантиниба над сунитинибом в отношении беспрогрессивной выживаемости сохранялось вне зависимости от группы риска по IMDC, опухолевой нагрузки и наличия костных метастазов [17]. При этом любое уменьшение размеров опухолевых очагов наблюдалось у 80 % больных в группе кабозантиниба и у 50 % в группе сунитиниба [16]. В отношении общей выживаемости был отмечен тренд в пользу кабозантиниба (26,6 мес против 21,2 мес; ОР 0,80; 95 % ДИ 0,53–1,21; двусторонний  $p = 0,29$ ). Исследование не обладало достаточной статистической мощностью для оценки общей выживаемости.

Профиль безопасности кабозантиниба и сунитиниба был сопоставим. Медиана длительности терапии была практически вдвое больше в группе кабозантиниба (6,5 мес), чем сунитиниба (3,1 мес). Редукция дозы чаще проводилась в группе кабозантиниба (46

и 35 % соответственно), при этом частота отмены терапии по причине токсичности была сопоставима в обеих группах (21 и 22 % соответственно). Наиболее частые нежелательные явления III–IV степеней тяжести у больных, получавших терапию кабозантинибом, были гипертензия (28 %), диарея (10 %), слабость (6 %) и уменьшение числа тромбоцитов (1 %) [16].

Эксперты отметили, что на основании результатов исследования CABOSUN и субанализа данных по беспрогрессивной выживаемости можно полагать, что в 1-й линии терапии кабозантиниб будет эффективен у пациентов с метастатическим раком, в том числе с метастазами в кости и при гиперэкспрессии MET. Профиль токсичности кабозантиниба характерен для тирозинкиназных ингибиторов и сопоставим с терапией сунитинибом.

С учетом короткого времени до развития ответа и доказанной клинической эффективности у больных ПКР групп плохого и промежуточного прогноза эксперты отметили, что кабозантиниб в 1-й линии терапии может быть особенно эффективен при бурном прогрессировании опухолевого процесса, наличии множественных метастазов, метастазов в функционально значимых зонах и выраженной симптоматике. Необходимо дальнейшее изучение препарата в 1-й линии терапии распространенного ПКР и накопление опыта его клинического использования в российской популяции пациентов.

METEOR — международное рандомизированное сравнительное исследование III фазы кабозантиниба во 2-й и последующих линиях терапии распространенного или метастатического светлоклеточного ПКР после прогрессии на фоне анти-VEGF-терапии ( $n = 658$ ) [15]. Большая часть пациентов в исследовании имели благоприятный (45 %) и промежуточный (42 %) прогноз заболевания по шкале MSKCC. Подавляющее большинство (71 %) больных получили всего 1 линию предшествующей терапии (в основном сунитиниб или пазопаниб). В исследовании было продемонстрировано преимущество терапии кабозантинибом над терапией эверолимусом в отношении беспрогрессивной выживаемости (7,4 мес против 3,9 мес; ОР 0,51; 95 % ДИ 0,41–0,62;  $p < 0,001$ ), общей выживаемости (21,4 мес против 17,1 мес; ОР 0,70; 95 % ДИ 0,58–0,85;  $p = 0,0002$ ) и частоты объективных ответов (17 % против 3 %) [14, 18]. Частота контроля над заболеванием составила 82 % в группе кабозантиниба и 65 % в группе эверолимуса [19]. Подгрупповой анализ беспрогрессивной и общей выживаемости показал, что преимущество кабозантиниба по сравнению с эверолимусом сохраняется вне зависимости от группы прогноза, числа пораженных органов и локализации метастазов. При этом наибольшая эффективность кабозантиниба по сравнению с эверолимусом наблюдалась в группе пациентов с благоприятным

и промежуточным прогнозом, метастатическим поражением 3 органов и более, 1 линией предшествующей анти-VEGF-терапии, длительностью предшествующей анти-VEGF-терапии  $\geq 3$  мес. Медиана времени до регистрации эффекта от терапии кабозантинибом составила 1,9 мес [19].

Профиль безопасности кабозантиниба в исследовании METEOR аналогичен таковому в исследовании CABOSUN. Наиболее частые нежелательные явления III–IV степеней тяжести, ассоциированные с терапией кабозантинибом, — гипертензия (15 %), диарея (13 %), слабость (11 %), ладонно-подошвенный синдром (8 %), анемия (6 %), гипергликемия (1 %), гипомagneмия (5 %). Нежелательные явления III–IV степеней тяжести отмечались с частотой 71 % в группе кабозантиниба и 60 % в группе эверолимуса. При этом частота отмены терапии в обеих группах была примерно одинаковой (13 % и 11 % соответственно), а медиана длительности терапии была выше при лечении кабозантинибом по сравнению с эверолимусом (8,4 мес против 4,4 мес) [20].

Кабозантиниб входит во все международные клинические рекомендации (NCCN, ESMO, EAU) в качестве опции в 1-й линии терапии распространенного ПКР промежуточного и плохого прогноза и в качестве одной из предпочтительных опций 2-й линии после прогрессирования на фоне анти-VEGF-терапии [3, 21, 22].

На основании данных регистрационных исследований III фазы, а также международных клинических рекомендаций большинство экспертов в качестве 2-й линии терапии распространенного ПКР на настоящий момент рассматривает для себя 2 опции с наибольшей степенью доказательности — ниволумаб и кабозантиниб.

При выборе терапии 2-й линии основными критериями станут быстрота достижения эффекта, необходимость реализации эффекта в короткие сроки, прогностическая группа и длительность ответа на 1-ю линию терапии тирозинкиназными ингибиторами.

У больных группы плохого прогноза с отсутствием метастазов в функционально значимых зонах, коротким ответом на предшествующую терапию тирозинкиназными ингибиторами, в случаях торпидного течения заболевания препаратом выбора будет являться ниволумаб.

У пациентов группы благоприятного и промежуточного прогноза при реклассификации перед

2-й линией лечения, а также у пациентов с метастазами в функционально значимых зонах, которым требуется быстрый ответ на лечение, препаратом выбора будет кабозантиниб.

Эксперты заключили, что на основании данных исследования II фазы CABOSUN и исследования III фазы METEOR кабозантиниб должен быть включен в российские клинические рекомендации в качестве опции лечения для 1-й линии терапии светлоклеточного ПКР (с уровнем доказательности 2) и одного из стандартов терапии 2-й линии после прогрессирования на фоне антиангиогенной терапии (уровень доказательности 1).

### Заключение

- Кабозантиниб имеет доказанную эффективность в 1-й линии терапии распространенного ПКР промежуточного и плохого прогноза и во 2-й и последующих линиях терапии распространенного ПКР вне зависимости от прогноза после прогрессии на антиангиогенной терапии.
- Профиль безопасности кабозантиниба соответствует таковому тирозинкиназных ингибиторов. Наиболее распространенные нежелательные явления на фоне терапии кабозантинибом — диарея, гипертензия, кожная токсичность и слабость.
- Возможность коррекции дозы кабозантиниба позволяет осуществить индивидуальный подбор дозы для пациента и снижает риск прерывания терапии.
- С учетом данных исследований CABOSUN и METEOR, а также международных клинических рекомендаций эксперты рассматривают кабозантиниб как возможную опцию 1-й линии терапии пациентов групп промежуточного и плохого прогноза и как одну из предпочтительных опций 2-й линии терапии распространенного ПКР после прогрессирования на фоне анти-VEGF-терапии.
- Эксперты рекомендуют включение кабозантиниба в российские клинические рекомендации в качестве опции лечения для 1-й линии терапии светлоклеточного ПКР (с уровнем доказательности 2) и одного из стандартов 2-й линии терапии после прогрессирования на фоне антиангиогенной терапии (уровень доказательности 1).

### Участники Совета экспертов:

д.м.н. Б.Я. Алексеев, д.м.н. В.А. Атдуев, д.м.н. М.И. Волкова, к.м.н. Р.А. Гафанов, д.м.н. А.В. Зырянов, к.м.н. А.С. Калпинский, д.м.н. П.А. Карлов, д.м.н. О.Б. Карякин, д.м.н. В.Б. Матвеев, д.м.н. Д.А. Носов, к.м.н. А.М. Попов, д.м.н. В.И. Широкопад, д.м.н. Е.А. Уснин

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
2. Janzen N.K., Kim H.L., Figlin R.A., Belldegrun A.S. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30(4):843–52.
3. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(5):706–20. DOI: 10.1093/annonc/mdz056.
4. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. RUSSCO. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли 2018;8(3):440–6. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-440-446. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. RUSSCO. Practical recommendations for the treatment of renal cell carcinoma. *Zlokachestvennyye opukholi* = Malignant Tumours 2018;8(3):440–6. (In Russ.)].
5. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *NEJM* 2007;356:125–34. DOI: 10.1056/NEJMoa060655.
6. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3312–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5511.
7. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9.
8. Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):552–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7.
9. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1287–96. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.010.
10. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386–422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235.
11. Gibney G.T., Aziz S.A., Camp R.L. et al. c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(2):343–9. DOI: 10.1093/annonc/mds463.
12. Rankin E.B., Fuh K.C., Castellini L. et al. Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(37):13373–8. DOI: 10.1073/pnas.1404848111.
13. Zhou L., Liu X.D., Sun M. et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene* 2016;35(21):2687–97. DOI: 10.1038/ncr.2015.343.
14. Choueiri T.K., Susan H., 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.
15. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016.
16. Choueiri T.K., Hessel C., Halabi S. et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 2018;94:115–25. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.02.012.
17. George D.J., Hessel C., Halabi S. et al. Cabozantinib versus sunitinib for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) of intermediate or poor risk: Subgroup analysis of progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR) in the Alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2018;36(6):582. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6\_suppl.582.
18. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665.
19. 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.
20. Motzer R.J., Escudier B., Powles T. et al. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2018;118(9):1176. DOI: 10.1038/s41416-018-0061-6.
21. Kidney Cancer. NCCN Clin Guidel 2019.
22. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):467–79. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.