

Кабозантиниб: от исследований к реальной клинической практике

В.Б. Матвеев¹, А.С. Ольшанская^{1, 2}, М.И. Волкова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²кафедра онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Диссеминированный рак почки — иммуногенная опухоль, при которой стандартным подходом 2-й линии лекарственного лечения являлась цитокиновая иммунотерапия, ассоциированная с низкой частотой объективных ответов и короткой беспрогрессивной выживаемостью. Современные исследования привели к разработке более эффективных режимов, основанных на новых высоко-аффинных мультикиназах ТК1 (кабозантиниб, леватиниб), а также иммуноонкологических препаратах, способных точно блокировать межклеточную передачу противоиммуногенного сигнала (ингибиторы рецептора программируемой клеточной смерти 1-го типа (PD-1) (ниволумаб, пембролизумаб) или его лиганда 1-го типа (PD-L1) (авелумаб), антигена 4-го типа, ассоциированного с антицитотоксическим Т-лимфоцитом (ипилимумаб)).

Кабозантиниб — мультикиназный ингибитор 2-го поколения, блокирующий рецепторы ростовых факторов MET, AXL и VEGFR-2, участвующих в туморогенезе и отвечающих за резистентность к традиционной антиангиогенной терапии при почечно-клеточном раке. Результаты регистрационных исследований доказали, что кабозантиниб и комбинированная таргетная терапия предоставляют наибольшие преимущества у пациентов групп хорошего и промежуточного прогноза, в то время как ингибитор PD-1 (ниволумаб) оказался наиболее эффективен в группах плохого и промежуточного прогноза.

Цель обзора — критический анализ результатов исследований кабозантиниба и возможных вариантов его использования в последовательной терапии диссеминированного рака почки.

Ключевые слова: кабозантиниб, диссеминированный рак почки, хороший и промежуточный прогноз IMDC, рандомизированное клиническое исследование III фазы METEOR, нежелательное явление

Для цитирования: Матвеев В.Б., Ольшанская А.С., Волкова М.И. Кабозантиниб: от исследований к реальной клинической практике. Онкоурология 2019;15(3):28–41.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-28-41

Cabozantinib: from studies to clinical practice

V.B. Matveev¹, A.S. Olshanskaya^{1, 2}, M.I. Volkova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Department of Oncology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Disseminated renal cell carcinoma is an immunogenic tumor in which cytokine immunotherapy is usually used as the second-line treatment. It is associated with a low frequency of objective responses and short progression-free survival. Modern studies resulted in more effective treatment regimens based on new high-affinity TKI multikinases (cabozantinib, lenvatinib), as well as immuno-oncological drugs that can specifically block intercellular transmission of anti-immunogenic signal (PD-1 inhibitors) (nivolumab, pembrolizumab) or its ligand type 1 (PD-L1) (avelumab), antigen type 4 associated with anticytotoxic T-lymphocyte (ipilimumab)).

Cabozantinib is a 2nd generation multikinase inhibitor that blocks the receptors of growth factors MET, AXL, and VEGFR-2, which are involved in tumorigenesis and responsible for resistance to traditional antiangiogenic therapy in renal cell carcinoma. Registration studies have shown that cabozantinib together with combined targeted therapy is more effective in patients with favorable and intermediate prognosis, while the PD-1 inhibitor (nivolumab) — in patients with poor and intermediate prognosis.

Objective: to analyze the results of cabozantinib studies and its possible use in the sequential treatment of disseminated renal cell carcinoma.

Key words: cabozantinib, disseminated renal cell carcinoma, favorable and intermediate IMDC prognosis, METEOR phase III randomized clinical trial, adverse event

For citation: Matveev V.B., Olshanskaya A.S., Volkova M.I. Cabozantinib: from studies to clinical practice. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):28–41.

Рак почки — весьма распространенная злокачественная опухоль, занимающая 9-е место в мужской и 10-е — в женской популяции России по уровню заболеваемости [1]. Около трети заболевших на момент выявления опухоли почки имеют отдаленные метастазы. У 30 % больных, подвергнутых радикальному хирургическому лечению, в процессе дальнейшего наблюдения развивается диссеминация опухолевого процесса. В связи с этим около 50 % пациентов, страдающих раком почки, нуждается или будет нуждаться в системной противоопухолевой терапии [2].

Почечно-клеточный рак (ПКР) — гетерогенная группа новообразований, исходящих из коры почки, и составляющая около 90 % всех опухолей данной локализации. В настоящее время выделено несколько вариантов почечно-клеточной аденокарциномы, характеризующихся специфическими молекулярно-генетическими особенностями, среди которых доминирует светлоклеточный тип (80 %); гораздо реже встречаются несветлоклеточные варианты рака почки (папиллярный (10–15 %), хромофобный (5 %) и редкие разновидности ПКР (<1 %)) [3]. Неудивительно, что именно светлоклеточный вариант ПКР (сПКР) был выбран в качестве основного объекта для изучения особенностей туморогенеза и поиска потенциальных мишеней для системного противоопухолевого лечения.

Подходы к лечению распространенного почечно-клеточного рака

Поиск эффективных режимов терапии ПКР долго был безрезультатным в связи с химиорезистентностью данной опухоли, обусловленной гиперэкспрессией белка множественной лекарственной устойчивости [4]. Рак почки — иммуногенная опухоль, и до 2005 г. стандартным подходом к лечению неоперабельных местно-распространенных и диссеминированных форм заболевания являлась цитокиновая иммунотерапия, ассоциированная с низкой частотой объективных ответов (ЧОО) и короткой беспрогрессивной выживаемостью (БПВ) [5–9]. Популяция больных ПКР прогностически разнородна. По данным Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), прогноз пациентов, получающих цитокиновую терапию, определяется количеством независимых факторов риска общей выживаемости (ОВ) (соматический статус, время от диагноза до лечения, уровни гемоглобина, лактатдегидрогеназы и скорректированного по альбумину кальция), и все больные могут быть разделены на группы хорошего (0 факторов), промежуточного (1–2 фактора) и плохого прогноза [10].

Изучение специфики путей внутриклеточной передачи сигнала при сПКР позволило разработать таргетные ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) (бевацизумаб в комбинации

с интерфероном альфа) и тирозинкиназных доменов рецепторов VEGF и других ростовых факторов (ТКИ) (сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, акситиниб), а также ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) (темсиролимус, эверолимус), которые начали входить в стандарты лечения распространенного сПКР с 2005 г. [11]. Анализ данных 645 пациентов, получавших таргетную терапию, проведенный International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC), позволил разработать прогностическую шкалу, основанную на наличии и количестве факторов риска ОВ (уровни гемоглобина, скорректированного по альбумину кальция, нейтрофилов и тромбоцитов, соматический статус и время от диагноза до лечения). Больные, не имеющие факторов риска, относятся к группе хорошего, 1–2 фактора — промежуточного и >2 — плохого прогноза [12, 13]. В настоящее время именно данная классификация является одним из основных критериев выбора лечебной тактики.

В течение длительного времени в группах хорошего и промежуточного прогноза IMDC рекомендованной терапией 1-й линии являлись бевацизумаб с интерфероном альфа, сунитиниб или пазопаниб, в группе плохого прогноза — темсиролимус; во 2-й линии лечения после цитокинов — сорафениб, пазопаниб, акситиниб; после антиангиогенной терапии — эверолимус и акситиниб. Предоставляя несомненные преимущества по сравнению с цитокинами в отношении ЧОО и БПВ, таргетная терапия не увеличивала ОВ и оказалась ассоциирована с приемлемым, но весьма специфическим профилем безопасности [5, 6, 9, 14–20].

Дальнейшие исследования привели к разработке более эффективных режимов, основанных на новых высокоаффинных мультикиназах ТКИ (кабозантиниб, ленватиниб), а также иммуноонкологических препаратах, способных точно блокировать межклеточную передачу противоиммуногенного сигнала (ингибиторы рецептора программируемой клеточной смерти 1-го типа (PD-1) (ниволумаб, пембролизумаб), или его лиганда 1-го типа (PD-L1) (авелумаб), антигена 4-го типа, ассоциированного с антицитотоксическим Т-лимфоцитом (ипилимумаб)). Результаты последних исследований, продемонстрировавших увеличение ОВ больных сПКР, получавших новые режимы терапии в 1-й (кабозантиниб, ниволумаб с ипилимумабом, пембролизумаб с акситинибом, авелумаб с акситинибом) и 2-й (кабозантиниб, ниволумаб, ленватиниб с эверолимусом) линиях лечения по сравнению с предшествующим стандартом, привели к коренному пересмотру международных и национальных рекомендаций [21, 22]. В международных рекомендациях относительно 1-й линии терапии акцент сместился на группы плохого и промежуточного прогноза,

для которых резервируются комбинации ниволумаба с ипилимумабом, акситиниба с пембролизумабом и монотерапия кабозантинибом; пазопаниб и сунитиниб остались стандартом в группе хорошего прогноза, в которой также рекомендовано применение акситиниба с пембролизумабом. Во 2-й линии терапии стандартными методами с I уровнем доказательности наряду с акситинибом стали монотерапия ниволумабом, кабозантинибом и комбинация леватиниба с эверолимусом [21–23].

Настоящий обзор посвящен критическому анализу результатов исследований кабозантиниба и возможных вариантов его использования в последовательной терапии распространенного рака почки.

Механизм действия кабозантиниба

Кабозантиниб — активный ингибитор тирозинкиназных доменов ряда факторов роста, ангиогенеза, абнормального ремоделирования кости, метастазирования, а также лекарственной устойчивости. Тестирование *in vitro* позволило оценить профиль и кинетику ингибиторной активности кабозантиниба в отношении 270 киназ и доказать способность данного агента эффективно блокировать ряд мишеней, играющих роль в туморогенезе при раке почки, таких как VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, AXL и MET (рецептор фактора роста гепатоцитов), а также RET, рецептора фактора роста стволовых клеток KIT, FLT3, ROS1, MER, TYRO3, TRKB и TIE-2 (табл. 1) [24, 25]. Принципиальным отличием кабозантиниба от TKI 1-го поколения (сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, акситиниб) является способность блокировать MET и AXL, гиперэкспрессия которых ассоциирована с плохим прогнозом

и резистентностью к противоопухолевой терапии при раке почки [26, 27]. В образцах рака почки, рефрактерного к сунитинибу, кабозантиниб ингибировал экспрессию AXL и MET [28]. Данные, приведенные выше, явились основанием для изучения эффективности кабозантиниба как у больных ПКР, ранее не получавших системного лечения, так и у пациентов с опухолями, рефрактерными к TKI 1-го поколения.

Фармакокинетика кабозантиниба

Исследование на здоровых добровольцах продемонстрировало дозозависимое повышение концентрации кабозантиниба в плазме крови при приеме 20, 40 и 60 мг препарата [29]. Медиана времени до достижения максимальной концентрации кабозантиниба в плазме составила около 4 ч, время полужизни агента после его однократного приема — 120 ч [29, 30]. В I фазе клинических испытаний с эскалацией дозы аккумуляция кабозантиниба после повторного приема приводила к 4–5-кратному повышению концентрации препарата в плазме по сравнению с первым днем терапии [31]. Стабильная концентрация кабозантиниба в плазме достигалась к 15-му дню лечения. После достижения плато концентрации время полужизни препарата составляло 55 ч. *In vitro* кабозантиниб активно связывался с белками плазмы ($\geq 99,7\%$), и низкий уровень сывороточного альбумина был ассоциирован с меньшей концентрацией связанного и большей концентрацией свободного кабозантиниба [32].

Кабозантиниб разлагается в печени до метаболитов, ингибирующая способность которых не превышает 10 % по сравнению с исходным веществом.

Таблица 1. Профиль ингибиторной активности кабозантиниба *in vitro* [24]

Table 1. Profile of inhibitory activity of cabozantinib *in vitro* [24]

Киназа Kinase	IC ₅₀ ± стандартное отклонение, нмоль/л IC ₅₀ ± standard deviation, nmol/l	Концентрация энзима, нмоль/л Enzyme concentration, nmol/l	Концентрация АТФ, мкмоль/л ATP concentration, μmol/l
VEGFR-2	0,035 ± 0,01	0,05	3
MET	1,3 ± 1,2	10	1
KIT	4,6 ± 0,5	1	3
RET	5,2 ± 4,3	15	2
AXL	7	Не определена Not determined	Не определена Not determined
FLT3	11,3 ± 1,8	0,5	1
TIE2	14,3 ± 1,1	15	5
RON	124 ± 1,2	60	1

Примечание. АТФ — аденозинтрифосфат; IC₅₀ — концентрация полумаксимального ингибирования.

Note. ATP — adenosine triphosphate; IC₅₀ — half maximal inhibitory concentration.

Продукты разложения кабозантиниба выводятся с желчью (54 %) и мочой (27 %) [33]. Сравнительный анализ фармакокинетики кабозантиниба при однократном приеме у здоровых добровольцев, пациентов с хронической болезнью почек 2-й (скорость клубочковой фильтрации 60–89 мл/мин/1,73 м²) и 3-й (скорость клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин/1,73 м²) стадий, а также больных с незначительной (сумма баллов по шкале Чайлд–Пью 5–6) и умеренной (сумма баллов по шкале Чайлд–Пью 7–9) печеночной дисфункцией продемонстрировал повышение плазменной концентрации препарата при почечной и, особенно, печеночной дисфункции. Это диктует необходимость применять кабозантиниб у данных категорий больных с осторожностью. Кабозантиниб у пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью не изучался [32].

Абсорбция кабозантиниба зависит от приема пищи: жиры повышают максимальную концентрацию кабозантиниба и площадь под кривой после однократного перорального приема 140 мг препарата на 41 и 57 % соответственно, замедляя достижение максимальной концентрации у здоровых добровольцев с 4 до 6 ч после приема. Поэтому прием пищи должен происходить за 2 ч до или через час после приема кабозантиниба. Совместное применение ингибитора протонной помпы (эзомепразол) и кабозантиниба не влияло на плазменную концентрацию ТК1, поэтому одномоментный прием кабозантиниба и агентов, снижающих pH желудочного сока, допустим [30].

Как и другие ТК1, кабозантиниб — субстрат цитохрома 3A4 (CYP3A4). *In vitro* ингибиторы CYP3A4 редуцировали распад кабозантиниба на 80 % [33]. В связи с этим длительный совместный прием сильных ингибиторов или индукторов CYP3A4 с кабозантинибом недопустим из-за риска лекарственных взаимодействий.

Кабозантиниб в клинических исследованиях

Клинические исследования I фазы: кабозантиниб при распространенном ПКР и других опухолях. Целью клинического исследования (КИ) I фазы являлось выделение максимальной переносимой/рекомендованной дозы кабозантиниба для перорального приема при солидных опухолях у взрослых. В группе больных медулярным раком щитовидной железы было установлено, что максимальной переносимой дозой является 140 мг/сут [31]. В дальнейшем кабозантиниб изучался в открытом исследовании I фазы, включившем 25 больных распространенным ПКР, прогрессирующим на фоне терапии ТК1 или ингибиторами mTOR [34]. Нежелательные явления (НЯ) III степени тяжести и выше включали слабость (20 %), диарею (12 %), анорексию (4 %), гипофосфатемию (40 %), артериальную гипертензию (4 %), тошноту (4 %) и ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) (4 %). У 3 пациентов

зарегистрирована тромбоэмболия легочной артерии III степени, у 1 больного развились ментальные нарушения IV степени тяжести. Редукция дозы потребовалась у 20 (80 %) больных. Кабозантиниб продемонстрировал высокую эффективность. Медиана БПВ достигла 12,9 мес, ОВ — 15 мес, ЧОО — 28 %.

Клиническое исследование II фазы: сравнение кабозантиниба и сунитиниба в 1-й линии терапии диссеминированного сПКР. Открытое рандомизированное КИ II фазы CABOSUN ($n = 157$) было направлено на изучение сравнительной эффективности и безопасности кабозантиниба ($n = 79$; 60 мг/сут) и стандартного режима (сунитиниб ($n = 78$), 50 мг/сут, 4 нед с интервалом между циклами 2 нед) в 1-й линии терапии диссеминированного сПКР у пациентов групп плохого и промежуточного прогноза IMDC [35]. Критериями включения являлось наличие сПКР у больных групп промежуточного и плохого прогноза IMDC с соматическим статусом, соответствовавшим Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–2. Исходя из механизма действия кабозантиниба, предполагалось, что данный препарат может оказаться высокоэффективным при ПКР с метастазами в кости, которые являются общепризнанным фактором плохого прогноза. Поэтому рандомизация пациентов в лечебные группы производилась со стратификацией по наличию костных метастазов и группе риска IMDC. Первичной конечной точкой исследования была БПВ, вторичными — ЧОО, ОВ и безопасность.

Кабозантиниб достоверно увеличивал БПВ по сравнению с сунитинибом (8,6 vs 5,3 мес соответственно), снижая риск прогрессирования на 52 % (отношение рисков (HR) 0,48; 95 % доверительный интервал (CI) 0,31–0,74) [36, 37]. Преимущество кабозантиниба сохранялось независимо от демографических характеристик, соматического статуса, времени от диагноза до лечения, предшествующей нефрэктомии, количества, размеров и локализации опухолевых очагов, а также группы прогноза IMDC [38]. В группе промежуточного прогноза ($n = 127$) медиана БПВ у пациентов, рандомизированных на терапию кабозантинибом, достигла 11,4 мес, что было значимо больше 6,1 мес у больных, получавших сунитиниб (HR 0,52; 95 % CI 0,32–0,82). В малочисленной группе плохого прогноза ($n = 30$) данные показатели составили 6,8 и 2,7 мес соответственно (HR 0,31; 95 % CI 0,11–0,92). У больных с костными метастазами медиана БПВ составила 5,5 мес в группе кабозантиниба и 3,3 мес в группе сунитиниба (HR 0,51; 95 % CI 0,26–0,99).

Частота объективных ответов достигла 20 % в группе кабозантиниба и 9 % — в группе сунитиниба. Все подтвержденные объективные ответы были частичными. Стабилизация заболевания была зарегистрирована у 54 и 38 % пациентов соответственно. Любое уменьшение размеров опухолевых очагов чаще

Таблица 2. Нежелательные явления, зарегистрированные у ≥ 30 % больных любой группы в клиническом исследовании CABOSUN [36]
Table 2. Adverse events registered in ≥ 30 % of patients of any group in the CABOSUN trial [36]

Нежелательное явление Adverse event	Кабозантиниб ($n = 78$) Cabozantinib ($n = 78$)		Сунитиниб ($n = 72$) Sunitinib ($n = 72$)	
	Любая степень, % Any grade, %	III–IV степени, % Grade III–IV, %	Любая степень, % Any grade, %	III–IV степени, % Grade III–IV, %
Все All	96	68	99	65
Слабость Fatigue	64	6	68	17
Гипертензия Hypertension	67	28	44	21
Диарея Diarrhea	73	10	54	11
Повышение уровня АСТ Elevated AST	60	3	31	3
Повышение уровня АЛТ Elevated ALT	55	5	28	0
Анорексия Anorexia	47	5	32	1
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	42	8	33	4
Дисгезия Dysgeusia	41	0	29	0
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	38	1	61	11
Стоматит Stomatitis	37	5	29	6
Анемия Anemia	33	1	46	3
Тошнота Nausea	32	3	39	4
Снижение массы тела Decreased body mass	32	4	17	0
Нейтропения Neutropenia	15	0	35	4
Лейкопения Leukopenia	12	0	35	3

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспарагинаминотрансфераза.
Note. ALT – alanine aminotransferase; AST – asparaginaminotransferase.

регистрировалось у больных, получавших кабозантиниб (80 %), чем у пациентов, рандомизированных в группу сунитиниба (50 %) [37].

При медиане наблюдения 30,8 мес медиана ОВ достоверно не различалась между группами, хотя оказалась несколько выше в группе кабозантиниба по сравнению с сунитинибом (26,6 vs 21,2 мес соответственно; HR 0,79; 95 % CI 0,53–1,2).

Частота НЯ III–IV степеней тяжести была сопоставима между группами кабозантиниба и сунитиниба (68 и 65 % соответственно). В табл. 2 приведены НЯ, зарегистрированные у ≥ 30 % больных, рандомизированных в любую лечебную группу КИ CABOSUN. Редукция дозы кабозантиниба (58 %) требовалась чаще, чем дозы сунитиниба (49 %), однако отмена лечения вследствие тяжелой токсичности была показана

равной доле пациентов в обеих группах (21 и 22 % соответственно).

Клиническое исследование III фазы METEOR: сравнение кабозантиниб и эверолимуса во 2-й линии терапии ПКР. Рандомизированное КИ III фазы METEOR ($n = 658$) было направлено на сравнительное изучение эффективности и безопасности кабозантиниб (60 мг/сут) и существовавшего на момент инициации исследования стандарта, эверолимуса (10 мг/сут), у больных распространенным сПКР, прогрессирующим на фоне или после 1-й или 2-й линий VEGF-таргетной терапии [39]. Больных рандомизировали в лечебные группы в соотношении 1:1 и стратифицировали по числу линий предшествующей терапии и группе риска MSKCC. Допускалось включение больных, получивших >2 линий предшествующего лечения, в том числе ингибиторы PD-(L)1, а также пациентов с метастазами в нервную систему. Критерием исключения являлась ранее применявшаяся терапия ингибиторами mTOR. Первичной целью КИ была БПВ, ко вторичным целям относились ОВ, ЧОО и безопасность.

Большинство (71 %) пациентов из популяции КИ METEOR получили только 1-ю линию предшеству-

ющей анти-VEGF таргетной терапии (сунитиниб — 63 %, пазопаниб — 43 %), в 29 % случаев включению в протокол предшествовало 2 и более линии лечения. В группу благоприятного прогноза MSKCC было классифицировано 46 %, промежуточного — 42 %, плохого — 13 % больных.

В исследовании METEOR были достигнуты первичная и 2 вторичных конечных цели. Кабозантиниб достоверно увеличивал БПВ по сравнению с эверолимусом (7,4 vs 3,9 мес соответственно; $p < 0,001$), снижая риск прогрессирования на 49 % (HR 0,51; 95 % CI 0,41–0,62) (табл. 3). Медиана ОВ достигла 21,4 мес в группе исследования, что было достоверно больше, чем 16,5 мес в группе контроля (HR 0,66; 95 % CI 0,53–0,83). Преимущество кабозантиниб в отношении ОВ и БПВ по сравнению с эверолимусом сохранялось во всех подгруппах пациентов, независимо от пола, возраста, расовой принадлежности, группы риска MSKCC, количества предшествующих линий терапии, длительности предшествующей VEGFR-таргетной терапии, вида применявшегося TKI 1-й линии, использования PD-(L)1 и экспрессии MET (см. табл. 3). Представляет особый интерес то, что на вероятность увеличения ОВ и БПВ при использовании кабозантиниб не влияли

Таблица 3. Отношение рисков беспрогрессивной и общей выживаемости и для лечебных групп клинического исследования METEOR

Table 3. Hazard ratio for progression-free and overall survival for treatment groups in the METEOR clinical study

Характеристика Characteristic	Все пациенты, n (%) All patients, n (%)	Пациенты групп кабозантиниб/ эверолимуса, n Patients of cabozan- tinib/everolimus groups, n	HR (95 % CI) для БПВ HR (95 % CI) for PFS	HR (95 % CI) для ОВ HR (95 % CI) for OS
Все All	658 (100)	330/328	0,51 (0,41–0,62)	0,66 (0,53–0,83)
Возраст, лет: Age, years:				
<65	394 (60)	196/198	0,53 (0,41–0,68)	0,72 (0,54–0,95)
≥65	264 (40)	134/130	0,50 (0,36–0,69)	0,62 (0,44–0,88)
Группа риска MSKCC: MSKCC risk group:				
благоприятный favorable	300 (46)	150/150	0,51 (0,38–0,69)	0,66 (0,46–0,96)
промежуточный intermediate	274 (42)	139/135	0,47 (0,35–0,65)	0,67 (0,48–0,94)
плохой poor	84 (13)	41/43	0,70 (0,42–1,16)	0,65 (0,39–1,07)
Нефрэктомия в анамнезе: History of nephrectomy:				
нет no	96 (15)	47/49	0,51 (0,30–0,86)	0,75 (0,44–1,27)
да yes	562 (85)	283/279	0,51 (0,41–0,64)	0,66 (0,52–0,84)
Соматический статус ECOG: ECOG performance status:				
0	442 (67)	226/216	0,46 (0,36–0,59)	0,65 (0,49–0,87)
1	216 (33)	104/112	0,64 (0,46–0,90)	0,72 (0,51–1,02)

Характеристика Characteristic	Все пациенты, n (%) All patients, n (%)	Пациенты групп кабозантини-ба/эверолимуса, n Patients of cabozantinib/everolimus groups, n	HR (95 % CI) для БПВ HR (95 % CI) for PFS	HR (95 % CI) для ОВ HR (95 % CI) for OS
От диагноза до рандомизации: From diagnosis to randomization:				
<1 года <1 year	135 (21)	59/76	0,55 (0,36–0,84)	0,89 (0,58–1,37)
≥1 года ≥1 year	522 (79)	271/251	0,51 (0,41–0,65)	0,66 (0,51–0,85)
Статус МЕТ в опухолях: Tumor MET status:				
высокий high	101 (15)	51/50	0,41 (0,24–0,68)	0,55 (0,31–0,99)
низкий low	312 (47)	150/162	0,58 (0,43–0,79)	0,72 (0,52–1,00)
неизвестно unknown	245 (37)	129/116	0,50 (0,36–0,68)	0,67 (0,47–0,95)
Количество органов с метастазами: Number of organs with metastases:				
1	115 (17)	59/56	0,84 (0,52–1,17)	0,72 (0,39–1,34)
2	178 (27)	101/77	0,60 (0,40–0,89)	0,73 (0,47–1,16)
≥3	358 (54)	168/190	0,38 (0,29–0,50)	0,65 (0,49–0,86)
Метастазы в кости: Bone metastases:				
нет no	516 (78)	253/263	0,57 (0,45–0,71)	0,71 (0,55–0,91)
да yes	140 (21)	77/65	0,33 (0,21–0,51)	0,54 (0,34–0,84)
Висцеральные метастазы: Visceral metastases:				
нет no	172 (26)	89/83	0,64 (0,42–0,97)	0,70 (0,44–1,12)
да yes	486 (74)	241/245	0,48 (0,38–0,60)	0,66 (0,52–0,86)
Висцеральные и костные метастазы: Visceral and bone metastases:				
нет no	546 (83)	270/276	0,56 (0,45–0,70)	0,73 (0,57–0,93)
да yes	112 (17)	60/52	0,26 (0,16–0,43)	0,45 (0,28–0,72)
Количество ТКІ ранее: Previous TKI number:				
1	464 (71)	235/229	0,52 (0,41–0,66)	0,65 (0,50–0,85)
≥2	194 (29)	95/99	0,51 (0,35–0,74)	0,73 (0,48–1,10)
Длительность терапии ТКІ ранее, мес: Previous TKI therapy duration, months:				
≤6	190 (29)	88/102	0,62 (0,44–0,89)	0,69 (0,47–1,01)
>6	466 (71)	242/224	0,48 (0,38–0,62)	0,69 (0,52–0,90)
Прогрессирование после старта ТКІ, мес: Progression after TKI start, months:				
<3	112 (17)	44/68	0,67 (0,42–1,07)	0,76 (0,47–1,24)
≥3	542 (82)	283/259	0,50 (0,40–0,62)	0,68 (0,53–0,88)

Характеристика Characteristic	Все пациенты, <i>n</i> (%) All patients, <i>n</i> (%)	Пациенты групп кабозантини- ба/эверолимуса, <i>n</i> Patients of cabozan- tinib/everolimus groups, <i>n</i>	HR (95 % CI) для БПВ HR (95 % CI) for PFS	HR (95 % CI) для ОБ HR (95 % CI) for OS
PD-(L)1-ингибиторы ранее: Previous PD-(L)1 inhibitors:				
нет no	626 (95)	312/314	0,54 (0,44–0,66)	0,68 (0,54–0,85)
да yes	32 (5)	18/14	0,22 (0,07–0,65)	0,56 (0,21–1,52)
Только TKI ранее: Previously only TKI:				
сунитиниб sunitinib	267 (41)	135/132	0,43 (0,32–0,59)	0,66 (0,47–0,93)
пазопаниб pazopanib	171 (26)	88/83	0,67 (0,45–0,99)	0,66 (0,42–1,04)

Примечание. БПВ — беспрогрессивная выживаемость; ОБ — общая выживаемость; HR — отношение рисков; CI — доверительный интервал; MSKCC — Memorial Sloan Kettering Cancer Center; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; TKI — ингибитор тирозинкиназ; PD-(L)1 — белок программируемой клеточной смерти лимфоцитов/его лиганд 1-го типа.

Note. PFS — progression-free survival; OS — overall survival; HR — hazard ratio; CI — confidence interval; MSKCC — Memorial Sloan Kettering Cancer Center; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; TKI — tyrosine kinase inhibitor; PD-(L)1 — lymphocyte programmed death protein/its type 1 ligand.

опухолевая нагрузка, локализация метастазов, в том числе в костях. Наличие метастазов в кости или висцеральных метастазов, а также поражение ≥ 3 органов оказались ассоциированы с наиболее выраженным преимуществом кабозантиниба по сравнению с эверолимусом. Длительный ответ на TKI в 1-й линии лечения и продолжительный период времени от индукции противоопухолевой терапии до рандомизации также были факторами, снижающими относительный риск прогрессирования ПКР и смерти на фоне терапии кабозантинибом по сравнению с эверолимусом.

Частота объективных ответов в группах кабозантиниба и эверолимуса составила 17 и 3 % соответственно ($p < 0,0001$) [40].

Частота НЯ в группах кабозантиниба и эверолимуса не различалась (100 и 99 % соответственно). В табл. 4 приведены НЯ, зарегистрированные у ≥ 30 % больных любой лечебной группы. Профиль токсичности кабозантиниба соответствовал результатам исследований I–II фаз. Наиболее частыми тяжелыми НЯ на фоне терапии кабозантинибом были гипертензия (15 %), диарея (13 %) и слабость (11 %); во время лечения эверолимусом — анемия (17 %), слабость (7 %) и гипергликемия (5 %). НЯ \geq III степени тяжести, которые были зарегистрированы только в группе эверолимуса, включали анемию (17 %), гипергликемию (5 %) и пневмонию (4 %). Редукция дозы кабозантиниба была показана в 60 %, эверолимуса — в 25 % случаев. Прекращение

лечения из-за НЯ потребовалось 9,1 % пациентов, рандомизированных в группу кабозантиниба, и 10 % больных, получавших эверолимус, что отражает сходную переносимость препаратов.

Ретроспективное многоцентровое исследование: кабозантиниб при несветлоклеточном ПКР. Несветлоклеточные аденокарциномы почечной паренхимы — разнородная группа опухолей, характеризующихся специфическими молекулярно-генетическими нарушениями, существенно отличающимися от мутации VHL и последующей активации проангиогенного сигнала, свойственной светлоклеточным ракам. Низкая частота несветлоклеточного ПКР (нПКР) является основной причиной малого количества исследований, посвященных лечению больных диссеминированными формами заболевания, и отсутствия эффективной лекарственной терапии, разработанной для этой категории пациентов. Как правило, нПКР является фактором неблагоприятного прогноза выживаемости, что во многом обусловлено применением подходов к терапии, предназначенной для подавления патологической внутриклеточной передачи сигнала, обусловленной мутацией гена VHL.

В многоцентровое международное ретроспективное когортное исследование были включены данные 112 больных диссеминированным нПКР из 22 клинических центров. Гистологическое строение опухоли соответствовало папиллярному ПКР в 66 (59 %), ПКР

Таблица 4. Нежелательные явления, зарегистрированные у ≥ 30 % больных любой лечебной группы в клиническом исследовании METEOR [40]
Table 4. Adverse events registered in ≥ 30 % of patients of any treatment group in the METEOR trial [40]

Нежелательное явление Adverse event	Кабозантиниб ($n = 331$) Cabozantinib ($n = 331$)		Эверолимус ($n = 322$) Everolimus ($n = 322$)	
	Любая степень, % Any grade, %	III–IV степени, % Grade III–IV, %	Любая степень, % Any grade, %	III–IV степени, % Grade III–IV, %
Все All	305 (92)	235 (71)	296 (89)	193 (58)
Диарея Diarrhea	249 (75)	43 (13)	92 (29)	7 (2)
Слабость Fatigue	195 (59)	36 (11)	154 (48)	24 (7)
Тошнота Nausea	173 (52)	15 (5)	93 (29)	1 (<1)
Снижение аппетита Decreased appetite	156 (47)	10 (3)	114 (35)	3 (1)
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	142 (43)	27 (8)	19 (6)	3 (1)
Рвота Vomiting	113 (34)	7 (2)	47 (15)	3 (1)
Снижение массы тела Decreased body mass	114 (34)	9 (3)	42 (13)	0 (0)
Гипертензия Hypertension	122 (37)	49 (15)	26 (8)	12 (4)
Кашель Cough	68 (21)	1 (<1)	110 (34)	3 (1)
Сыпь Rash	54 (16)	2 (1)	94 (29)	2 (1)
Анемия Anemia	61 (18)	19 (6)	126 (39)	53 (16)

с транслокацией Xp11.2 – в 17 (15 %), неклассифицируемому ПКР – в 15 (13 %), хромофобному ПКР – в 10 (9 %), раку собирательных протоков – в 4 (4 %) случаях. Светлоклеточный компонент в опухоли являлся критерием исключения из исследования. Всем пациентам проводилась терапия кабозантинибом в 1-й или последующих линиях лечения. ЧОО у всех пациентов составила 27 %. При медиане наблюдения 11 мес (6–18 мес) медиана времени до прекращения лечения равнялась 6,7 мес, медиана БПВ – 7,0 мес, медиана ОВ – 12,0 мес. Частыми НЯ ожидаемо являлись слабость (52 %) и диарея (34 %), частыми НЯ III–IV степени тяжести – кожная токсичность, проявлявшаяся ЛПС и сыпью (4 %), и гипертензия (4 %). Смертей, обусловленных лечением, зарегистрировано не было. Среди 54 больных, образцы опухоли которых были подвергнуты полногеномному секвенированию последнего поколения, наиболее частыми соматическими мутациями являлись CDKN2A (22 %) и MET

(20 %), при этом ЧОО не коррелировала с мутационным статусом нПКР [41].

При отсутствии данных проспективных рандомизированных КИ ретроспективный анализ предоставляет доказательства эффективности и безопасности кабозантиниба у больных диссеминированным нПКР, которые требуют подтверждения в крупных протоколах.

Кабозантиниб в международных рекомендациях

На основании результатов исследования II фазы CABOSUN кабозантиниб разрешен к применению при сПКР у больных групп промежуточного и плохого прогноза, не получавших терапию. В международных рекомендациях режимами предпочтения у данной категории больных являются комбинации ниволумаба с ипилимумабом и акситиниба с пембролизумабом (комбинация не зарегистрирована в России) [21, 22, 42, 43].

Таблица 5. Основные результаты регистрационных клинических исследований режимов предпочтения для 2-й линии терапии распространенного почечно-клеточного рака

Table 5. Main results of registration clinical trials of preferred regimens for 2nd line therapy for advanced renal cell carcinoma

Конечная точка Endpoint	AXIS [47] Акситиниб vs сорафениб AXIS [47] Axitinib vs sorafenib	CheckMate 025 [48] Ниволумаб vs эверолимус CheckMate 025 [48] Nivolumab vs everolimus	205 [49] Ленватиниб + эверолимус vs ленватиниб vs эверолимус 205 [49] lenvatinib + everolimus vs lenvatinib vs everolimus	METEOR [40] Кабозантиниб vs эверолимус METEOR [40] Cabozantinib vs everolimus
Частота объективных ответов, % Objective response rate, %	11,3 vs 7,7	25 vs 5	43 vs 27 vs 6	21 vs 5
Медиана беспрогрессивной выживаемости, мес Median progression-free survival, months	4,8 vs 3,4	4,6 vs 4,4	14,6 vs 7,4 vs 5,5	7,4 vs 3,8
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	16,5 vs 15,2	25,0 vs 19,6	25,5 vs 19,1 vs 15,4	21,4 vs 16,5
Нежелательные явления III–IV степеней тяжести в группе исследования, % Grade III–IV adverse events in the treatment group, %	Нет данных No data	19	72,5	68
Редукция дозы из-за нежелательных явлений в группе исследования, % Dose reduction due to adverse events in the treatment group, %	34	Не допускалась Not allowed	88,2	62
Отмена терапии в группе исследования, % Therapy cessation in the treatment group, %	4	8	23,5	12

В рандомизированном КИ III фазы CheckMate 214 ($n = 1096$) ниволумаб с ипилимумабом продемонстрировал преимущество в отношении ЧОО (42 и 27 %; $p < 0,0001$), БПВ (11,6 и 8,4 мес; $p = 0,0331$) и ОВ (не достигнута и 26,0 мес; HR 0,63; 99,8 % CI 0,44–0,89; $p < 0,0001$) у больных групп промежуточного и плохого прогноза по сравнению с сунитинибом [44, 45]. НЯ III–IV степеней тяжести, ассоциированные с комбинированной иммунотерапией, были зарегистрированы у 46 % и являлись поводом для отмены лечения у 22 % пациентов.

Клинических исследований, сравнивавших разные режимы, рекомендованные для 1-й линии терапии, не проводилось. Метаанализ, основанный на данных 4819 больных из 10 исследований, сравнивал кабозантиниб с другими режимами 1-й линии и выявил преимущество БПВ при назначении кабозантиниба по сравнению с атезолизумабом, атезолизумабом с бевацизумабом, ниволумабом с ипилимумабом, пазопанибом, сорафенибом и сунитинибом (HR 1,8–2,3). Анализ ОВ, основанный на данных 3379 больных из 5 КИ, продемонстрировал преимущество кабозантиниба по сравнению с сунитинибом (HR 0,80; 95 %

CI 0,53–1,2); значимых различий ОВ на фоне терапии кабозантинибом или ниволумабом с ипилимумабом выявлено не было (HR 1,2; 95 % CI 0,73–1,9) [46].

Клиническое исследование III фазы METEOR ввело кабозантиниб в стандарты 2-й линии терапии распространенного рака почки в качестве режима предпочтения (1 категория). Другими режимами предпочтения с доказанной эффективностью, разрешенными к применению по тем же показаниям, являются монотерапия ниволумабом, комбинированная терапия ленватинибом и эверолимусом, а также монотерапия акситинибом (табл. 5).

Акситиниб изучался во 2-й линии терапии в рамках рандомизированного КИ AXIS ($n = 723$) у больных распространенным сПКР, ранее получавших цитокины ($n = 334$) или таргетную анти-VEGF или анти-mTOR терапию ($n = 389$). Группа контроля получала сорафениб, не имеющий доказанной эффективности при опухолях, резистентных к таргетной терапии. Акситиниб продемонстрировал преимущество ЧОО по сравнению с сорафенибом во всей популяции больных, включенных в исследование (19 и 9 % соответственно; $p = 0,0007$), а также достоверное, но крайне

незначительное преимущество БПВ у больных, ранее получавших любую таргетную терапию (4,8 и 3,4 мес соответственно; $p = 0,0107$). В когорте пациентов, которым ранее назначался сунитиниб, медиана ОВ между лечебными группами достоверно не различалась (15,2 и 16,5 мес соответственно; $p = 0,4905$). Самыми частыми НЯ III–IV степеней тяжести на фоне терапии акситинибом у всех пациентов являлись гипертензия (16 %), слабость (11 %) и ЛПС (5 %). Подгрупповой анализ профиля безопасности в КИ AXIS не проводился. Редукция дозы и отмена терапии акситинибом потребовалась у 34 и 4 % пациентов, ранее получавших таргетную терапию [40]. ТКИ 1-го поколения акситиниб уступает кабозантинibu по спектру ингибируемых тирозинкиназ. При непрямом сопоставлении эффективность акситиниба существенно уступает другим режимам предпочтения.

Ниволумаб сравнивался со стандартной на момент инициации исследования терапией эверолимусом у больных диссеминированным сПКР в крупном рандомизированном КИ III фазы CheckMate 025 ($n = 821$), продемонстрировавшем убедительное преимущество иммунотерапии в отношении ЧОО (21,5 % vs 3,9 %; $p < 0,0001$), медианы ОВ (25,9 мес vs 19,7 мес; $p = 0,0005$) без увеличения БПВ (4,6 мес vs 4,4 мес; $p = 0,11$) по сравнению с группой контроля. Наибольший выигрыш от ниволумаба в отношении ОВ получали пациенты групп промежуточного и плохого прогноза IMDC. Эффективность ниволумаба не зависела от статуса PD-L1. Иммунотерапия продемонстрировала благоприятный профиль безопасности (частота НЯ \geq III степени тяжести – 19 %, отмена терапии из-за токсичности – 8 %).

Комбинация леватиниба с эверолимусом сравнивалась с монотерапией данными препаратами в небольшом открытом рандомизированном исследовании II фазы ($n = 153$) и продемонстрировала чрезвычайно высокую ЧОО, достигшую 43 %, и убедительное преимущество как БПВ (медиана в группе леватиниба с эверолимусом – 14,6 мес, в группе леватиниба – 7,4 мес, в группе эверолимуса – 5,5 мес), так и ОВ (25,5 мес vs 19,1 мес vs 15,4 мес соответственно). Наибольшее преимущество БПВ в группе комбинации по сравнению с эверолимусом было достигнуто в группах хорошего (HR 0,25; 95 % CI 0,08–0,76; $p = 0,009$) и промежуточного (HR 0,35; 95 % CI 0,15–0,80; $p = 0,024$) прогноза MSKCC. Профиль безопасности комбинированной таргетной терапии был приемлемым, однако частота НЯ III–IV степеней тяжести достигла 68 %, редукции дозы одного или обоих препаратов – 88,2 %, отмены терапии – 23,5 % [48].

Ниволумаб и комбинация леватиниба с эверолимусом так же, как и кабозантиниб, сравнивались с эверолимусом. Комбинированная терапия и кабозантиниб обеспечивали преимущество БПВ, и все 3 режима

достоверно увеличивали ОВ по сравнению с предшествующим стандартом. Следует отметить, что популяции исследований METEOR, CheckMate 025 и КИ 205 существенно различались в отношении распределения больных по группам прогноза, вида и количества ранее применявшихся линий терапии, частоты метастазов прогностически неблагоприятных локализаций (печень, кости) и последующей терапии. Все перечисленное могло внести существенный вклад в различия показателей БПВ и ОВ, достигнутых в регистрационных исследованиях. Метаанализ, сравнивавший ОВ пациентов, получавших ниволумаб или кабозантиниб, продемонстрировал достоверное преимущество кабозантиниба в течение первых 5 мес и инверсию отношения рисков в пользу ниволумаба при дальнейшем наблюдении [50]. Другой метаанализ не выявил достоверных различий ОВ (HR 0,9; 95 % CI 0,69–1,19), несмотря на значимое увеличение БПВ при использовании кабозантиниба по сравнению с ниволумабом (HR 0,58; 95 % CI 0,45–0,74) [51]. В небольшом ретроспективном исследовании у больных, получавших кабозантиниб ($n = 40$) или ниволумаб ($n = 140$) после ТКИ, не выявлено различий ЧОО (20 и 21 %), времени до прогрессирования (6,9 и 7,4 мес) и ОВ (22,1 и 23,7 мес) [52].

Выбор между кабозантинибом, ниволумабом и леватинибом с эверолимусом в качестве 2-й линии терапии представляет собой сложную проблему в связи с отсутствием прямых сравнительных исследований и лабораторных предикторов эффективности данных лечебных режимов. Откинув регуляторные и финансовые ограничения, следует обратить внимание на потенциальные преимущества новых видов терапии у отдельных групп пациентов, а также ожидаемый индивидуальный профиль безопасности лечения.

Кабозантиниб и комбинированная таргетная терапия предоставляют наибольшие преимущества у пациентов групп хорошего и промежуточного прогноза, в то время как ниволумаб оказался наиболее эффективен в группах плохого и промежуточного прогноза. Ожидаемая ЧОО наиболее высока при назначении леватиниба с эверолимусом. Кабозантиниб и ниволумаб реже позволяют достичь объективного ответа, однако эффективность кабозантиниба выше у пациентов с длительным ответом на предшествующую анти-VEGF-терапию. Несомненным преимуществом ниволумаба является длительное сохранение эффекта у небольшой доли пациентов, характерное для ингибиторов контрольных точек. При этом медиана времени до ответа несколько больше при использовании иммунотерапии (медиана 3,5 мес) [21, 22] по сравнению с таргетными препаратами (медиана около 2 мес) [53, 54]. В связи с этим можно предположить, что пациентам групп хорошего и промежуточного прогноза с метастазами в функционально значимых зонах,

угрожающими жизни и ее качеству, следует предлагать таргетную комбинированную терапию для быстрого достижения эффекта. Больные с длительным ответом на антиангиогенное лечение в 1-й линии, реклассифицированные в группы хорошего и промежуточного прогноза, могут рассматриваться как оптимальные кандидаты для назначения кабозантиниба.

Профиль безопасности ниволумаба более благоприятный по сравнению с альтернативными режимами, однако наличие аутоиммунных заболеваний является противопоказанием к иммунотерапии [14, 55, 56]. Высокая частота тяжелых НЯ, ассоциированная с комбинированной таргетной терапией, требует большого внимания в отношении возможного совпадения особенностей коморбидного фона, токсичности предшествующей терапии и ожидаемых осложнений планируемого лечения. Кабозантиниб потенциально может приводить к кумуляции явлений токсичности, ранее развившихся на фоне антиангиогенной терапии первой линии.

Следует отметить, что в КИ METEOR и CheckMate 025 включались пациенты, получавшие ранее 2 линии терапии, поэтому в клинической практике альтернативный агент (ниволумаб или кабозантиниб) может использоваться в 3-й линии лечения.

Заключение

Кабозантиниб — мультикиназный ингибитор 2-го поколения, блокирующий рецепторы ростовых

факторов MET, AXL и VEGFR-2, участвующих в туморогенезе и отвечающих за резистентность к традиционной антиангиогенной терапии при ПКР. В КИ II фазы кабозантиниб по сравнению с сунитинибом достоверно увеличивал ЧОО и БПВ у больных с ПКР групп плохого и промежуточного прогноза, ранее не получавших лечения, и вошел в международные рекомендации в качестве альтернативного режима у данной категории пациентов наряду с комбинацией ниволумаба с ипилимумабом и акситиниба с пембролизумабом. В КИ III фазы кабозантиниб обеспечивал достоверное преимущество ЧОО, БПВ и ОВ по сравнению с эверолимусом при распространенном сПКР после одной и более линий предшествующей терапии, что позволило ему стать режимом предпочтения для 2-й линии наравне с ниволумабом, акситинибом, а также леватинибом в комбинации с эверолимусом. Ретроспективные данные продемонстрировали эффективность кабозантиниба у больных нПКР. Профиль безопасности кабозантиниба приемлемый, структура НЯ аналогична другим ТК1. При отсутствии прямых сравнительных исследований выбор лечебного режима должен быть направлен на соблюдение баланса между ожидаемой эффективностью с учетом индивидуальных характеристик опухолевого процесса и безопасностью, определяющейся прогнозируемым профилем токсичности и коморбидным фоном пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Comprehensive Cancer Network (2018). In: NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
2. National Cancer Institute (2017). Surveillance, epidemiology, and end results program. In: National Comprehensive Cancer Network (ed.), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer v1. 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute, Surveillance Systems Branch.
3. Kovacs G., Akhtar M., Beckwith B.J. et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol 1997;183(2):131–3. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199710)183:2<131::AID-PATH931>3.0.CO;2-G.
4. Yagoda A., Petrylak D., Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. Urol Clin N Am 1993;20(2):303–21.
5. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370(9605):2103–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61904-7.
6. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(22):2271–81. DOI: 10.1056/NEJMoa066838.
7. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):115–24. DOI: 10.1056/NEJMoa065044.
8. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol 2008;26(33):5422–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.9847.
9. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiac J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28(6):1061–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764.
10. Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечно-клеточного рака. Злокачественные опухоли 2016;4(специальный выпуск 2):333–7. [Nosov D.A., Vorobev N.A., Gladkov O.A. et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of renal cell cancer. Zlo-kachestvennye opukholi = Malignant Tumours 2016;4 (special issues 2):333–7. (In Russ.)].
11. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;(Suppl 5):58–68. DOI: 10.1093/annonc/mdw328.
12. Motzer R.J., Masumdar M., Bacic J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999;17(8):2530–40. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2530.
13. Motzer R.J., Bacic J., Murphy B.A. et al. Interferon alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20(1):289–96. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.1.289.
14. 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.
15. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2137–43. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561.
 16. Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival with sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2008. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):abstr.5024.
 17. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. Pazo-panib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722–31.
 18. 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.
 19. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9.
 20. Rini B.I., Escudier B.J., Michaelson M.D. et al. Phase III AXIS trial for second-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Effect of prior first-line treatment duration and axitinib dose titration on axitinib efficacy. *J Clin Oncol* 2012;30(5_suppl):354.
 21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, version 3.2019.
 22. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. 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.
 23. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology (EAU), 2018:34–40.
 24. Yakes F.M., Chen J., Tan J. et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011;10(12):2298–308. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0264.
 25. Katayama R., Kobayashi Y., Friboulet L. et al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(1):166–74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1385.
 26. Peltola K.J., Penttilä P., Rautiola J. et al. Correlation of c-Met expression and outcome in patients with renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(4):487–94. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.01.021.
 27. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499(7456):43–9. DOI: 10.1038/nature12222.
 28. 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/onc.2015.343.
 29. Nguyen L., Benrimoh N., Xie Y. et al. Pharmacokinetics of cabozantinib tablet and capsule formulations in healthy adults. *Anticancer Drugs* 2016;27(7):669–78. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000366.
 30. Nguyen L., Holland J., Mamelok R. et al. Evaluation of the effect of food and gastric pH on the single-dose pharmacokinetics of cabozantinib in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 2015;55(11):1293–302. DOI: 10.1002/jcph.526.
 31. Kurzrock R., Sherman S.I., Ball D.W. et al. Activity of XL184 (cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(19):2660–6. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.4145.
 32. Nguyen L., Holland J., Ramies D. et al. Effect of renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of cabozantinib. *J Clin Pharmacol* 2016;56(9):1130–40. DOI: 10.1002/jcph.714.
 33. Lacy S., Hsu B., Miles D. et al. Metabolism and disposition of cabozantinib in healthy male volunteers and pharmacologic characterization of its major metabolites. *Drug Metab Dispos* 2015;43(8):1190–107. DOI: 10.1124/dmd.115.063610.
 34. Choueiri T.K., Pal S.K., McDermott D.F. et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann Oncol* 2014;25(8):1603–8. DOI: 10.1093/annonc/mdu184.
 35. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814–23.
 40. 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.
 41. Martínez Chanzá N., Xie W., Asim Bilen M. et al. Cabozantinib in advanced non-clear-cell renal cell carcinoma: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet* 2019;20(4):581–90. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30907-0.
 42. Powles T., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC): phase III KEY-NOTE-426 study. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl.7S):abstr.543.
 43. Rini B., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714. [Epub ahead of print].
 44. Tannir M.N., Aren O., Hammers J.H. et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2019;37(suppl.7S):abstr.547.
 45. Motzer R.J., Tannir M.N., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126.
 46. Wallis C.J.D., Klaassen Z., Bhindi B. et al. First-line systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analyses. *Eur Urol* 2018;74(3):309–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.036.
 47. Rini B.I., Escudier B., Tomscak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib vs. sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931–9.
 48. Escudier B., Sharma P., McDermott D.F. et al. CheckMate 025 Randomized phase 3 study: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2017;72(6):962–71. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.010.
 49. Волкова М.И., Евсюкова О.И., Ольшанская А.С., Матвеев В.Б. Первый опыт применения комбинации ленватиниба и эверолимуса при распространенном почечно-клеточном раке, резистентном

- к антиангиогенной терапии, в широкой клинической практике России. Онкоурология 2018;14(1):76–86. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-76-86. [Volkova M.I., Evsyukova O.I., Olshanskaya A.S., Matveev V.B. Lenvatinib in combination with everolimus in metastatic renal cell carcinoma resistant to antiangiogenic targeted therapy: an initial Russian experience. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):76–86. (In Russ.)].
50. Wiecek W., Karcher H. Nivolumab versus cabozantinib: comparing overall survival in metastatic renal cell carcinoma. *PLoS One* 2016;11(6):e0155389. DOI: 10.1371/journal.pone.0155389.
 51. Amzal B., Fu S., Meng J. et al. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: a network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. *PLoS One* 2017;12(9):e0184423. DOI: 10.1371/journal.pone.0184423.
 52. Stukalin I., Wells J.C., Graham J. et al. Real-world outcomes of nivolumab and cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Curr Oncol* 2019;26(2):e175–9. DOI: 10.3747/co.26.4595.
 53. Eichelberg C., Vervenne W., De Santis M. et al. SWITCH: a randomised, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-sunitinib versus sunitinib-sorafenib in the treatment of metastatic renal cell cancer. *Eur Urol* 2015;68(5):837–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.017.
 54. Rexer H., AUO. First-line therapy of advanced or metastasized renal cell carcinoma: phase III, open, randomized sequence study to examine efficacy and tolerance of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced or metastasized renal cell carcinoma (SWITCH-2 – AN 33/11). *Urology* 2014;53(5):735–8. DOI: 10.1007/s00120-014-3459-7.
 55. Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F. et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014;32(10):1020–30. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.0105.
 56. Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F. et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1430–7. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.0703.

Вклад авторов

В.Б. Матвеев: анализ полученных данных;
А.С. Ольшанская: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
М.И. Волкова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

V.B. Matveev: analysis of the obtained data;
A.S. Olshanskaya: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
M.I. Volkova: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
А.С. Ольшанская/A.S. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>
М.И. Волкова/M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 01.08.2019. Принята к публикации: 20.09.2019.

Article received: 01.08.2019. Accepted for publication: 20.09.2019.