

Кабозантиниб при гепатоцеллюлярном раке: от предклинических экспериментов к наблюдательным исследованиям

М.Ю. Федянин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;
ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, ул. Сосенский стан, 8;
ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

По результатам регистрационных исследований препарат кабозантиниб, механизм действия которого определяется ингибированием тирозинкиназ относительно широкого спектра клеточных рецепторов, зарегистрирован в лечении гепатоцеллюлярного рака, рака почки и рака щитовидной железы. В данном обзоре литературы собраны данные по механизму действия, результаты предклинических экспериментов и исследований I–III фаз. Акцент сделан на особенностях переносимости и эффективности препарата в популяции пациентов с гепатоцеллюлярным раком.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, кабозантиниб, тирозинкиназные ингибиторы

Для цитирования: Федянин М.Ю. Кабозантиниб при гепатоцеллюлярном раке: от предклинических экспериментов к наблюдательным исследованиям. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(4):41–51. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-41-51

Cabozantinib in hepatocellular cancer: from preclinical experiments to observational studies

M. Yu. Fedyanin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia; Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Department of Health of Moscow; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia; National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov, Ministry of Health of Russia; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia

Contacts: Mikhail Yuryevich Fedyanin fedianinmu@mail.ru

Based on the results of registration studies, the drug cabozantinib, the mechanism of action of which is determined by the inhibition of tyrosine kinases on a relatively wide range of cellular receptors, is registered in the treatment of hepatocellular cancer, kidney cancer and thyroid cancer. This literature review collects data on the mechanism of action, the results of preclinical experiments and phases I–III studies. Emphasis is placed on the tolerability and efficacy of the drug in the population of hepatocellular cancer patients.

Keywords: hepatocellular cancer, cabozantinib, tyrosine kinase inhibitors

For citation: Fedyanin M. Yu. Cabozantinib in hepatocellular cancer: from preclinical experiments to observational studies. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(4):41–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-41-51

Введение

Кабозантиниб – мультитаргетный тирозинкиназный ингибитор, который в основном блокирует рецепторы к VEGF1/3 и MET, а также активен в отношении рецепторов RET, KIT и рецепторов семейства TAM (AXL, TYRO3, MER) [1, 2]. Рецептор MET экспрессируется на опухолевых клетках у 40 % пациентов с гепа-

тоцеллюлярным раком (ГЦР) и рассматривается как одна из ключевых мишеней преодоления резистентности к сорафенибу. Интересно, что изолированное ингибирование MET с помощью тивантиниба в III фазе клинического исследования оказалось неэффективным у пациентов с распространенным ГЦР с высоким уровнем экспрессии MET тканью опухоли и констатированной

резистентностью к сорафенибу [3]. Это говорит о необходимости применения мультитаргетных агентов с целью подавления активности нескольких мишеней для реализации противоопухолевого действия.

Предклинические эксперименты и механизм действия

В доклинических исследованиях кабозантиниб в наномолярных концентрациях (пМ) подавлял способность клеток ГЦР с гиперэкспрессией MET к пролиферации, миграции и инвазии за счет снижения экспрессии STAT3, АКТ и ERK1/2 [1]. При этом спектр молекулярных мишеней и концентрации, при которых кабозантиниб ингибирует данные мишени, отличают его от других таргетных препаратов, которые применяются в лечении пациентов с ГЦР (см. таблицу) [2–7].

Кроме того, ряд обозначенных в таблице мишеней входят в систему сигналинга патогенетического развития ГЦР. Так, экспрессия AXL отмечается при развитии гипоксии, что поддерживает способность клеток к метастазированию через работу транскрипционного фактора HIF2α [8]. Углубленные исследования на клеточных линиях ГЦР показали, что экспрессия AXL приводит к активации PI3K/АКТ-, ERK/MAPK-, JNK- и RAK1-сигнальных путей. Также увеличивается экспрессия белков мишеней к TGFβ (PAL1, MMP9, Snail) и транскрипционного фактора Slug. Активность AXL и рецептора MET в клетках ГЦР способствует прогрессированию заболевания и развитию резистентности к сорафенибу за счет восстановления активности PI3K/АКТ- и ERK/MAPK-сигнальных путей, поддерживает способность клетки к инвазии, миграции и метастазированию, а также способствует процессу ангиогенеза. Важно помнить, что развитие резистентности к сорафенибу сопровождается гиперэкспрессией HGF, что изменяет характер микроокружения опухоли за счет привлечения HGF-секретирующих макрофагов M2-типа [9]. Соответственно, кабозантиниб, мишенями которого являются как AXL-, так и MET-рецепторы, потенциально должен был быть эффективен при распространенном ГЦР.

Влияние кабозантиниба на ангиогенез также было подтверждено в экспериментальных работах. В культуре клеток гепатоцитов кабозантиниб ингибировал HGF-индуцированное фосфорилирование MET и VEGF-индуцированное фосфорилирование VEGFR2 [6], что на животных моделях ГЦР проявлялось подавлением опухолевого роста, способности новообразования к метастазированию и васкуляризации [10–12]. Подавляя секрецию клетками VEGF, кабозантиниб также изменяет микроокружение опухоли, что проявляется снижением активности Т-регуляторных лимфоцитов, миелоидных клеток-супрессоров и усилением инфильтрации лимфоцитами, созреванием дендритных клеток в антигенпрезентирующие клетки [13, 14].

Спектр мишеней, на которые воздействуют кабозантиниб, ленаватиниб, сорафениб и регорафениб

Spectrum of targets affected by cabozantinib, lenvatinib, sorafenib, and regorafenib

Мишень Target	IC ₅₀ , нмоль/л IC ₅₀ , nmol/L			
	Кабозантиниб Cabozantinib	Ленаватиниб Lenvatinib	Сорафениб Sorafenib	Регорафениб Regorafenib
VEGFR2	0,035	4	90	4,2
VEGFR1	–	22	–	13
VEGFR3	–	5,2	20	46
MET	1,3	–	–	–
AXL	7	–	–	–
FLT3	11,3	–	58	–
KIT	4,6	100	68	7
RET	5,2	–	–	1,5
TIE-2	14,3	–	–	311
RON	124	–	–	–
FGFR1	–	46	580	202
PDGFRα	–	51	–	–
PDGFRβ	–	39	57	22
EGFR	–	6500	–	–
RAF1	–	–	6	2,5
BRAF ^{WT}	–	–	22	28
BRAF ^{V600E}	–	–	38	19

Примечание. IC₅₀ – половина максимальной ингибирующей концентрации, AXL – анексэлект, EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, FGFR – рецептор фактора роста фибробластов, FLT3 – FMS-подобная тирозинкиназа 3, MET – мезенхимально-эпителиальный переходный фактор, PDGFR – тромбоцитарный рецептор фактора роста, VEGFR – рецептор фактора роста эндотелия сосудов.

Note. IC₅₀ – half maximal inhibitory concentration, AXL – anexelekt, EGFR – epidermal growth factor receptor, FGFR – fibroblast growth factor receptor, FLT3 – FMS-like tyrosine kinase 3, MET – mesenchymal-epithelial transition factor, PDGFR – platelet-derived growth factor receptor, VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor.

Различные представители семейства рецепторов TAM, к которым относится и AXL, являются ключевыми звеньями реализации иммунного противоопухолевого ответа [9]. Так, в другом эксперименте на клеточных линиях ГЦР, резистентных к сорафенибу, было показано, что кабозантиниб, ингибируя AXL, приводил к увеличению экспрессии PDL, что потенциально поддерживало гипотезу эффективного сочетания кабозантиниба и ингибиторов иммунных контрольных точек [15]. Данная гипотеза также поддерживалась

результатами экспериментов *in vivo* — был достигнут синергетический эффект ингибиторов AXL, TAM и ингибиторов иммунных контрольных точек [16]. Еще один из механизмов повышения чувствительности опухоли к иммунотерапевтическому воздействию при применении кабозантиниба реализовался за счет подавления активности миелоидных клеток-супрессоров и изменения соотношения в микроокружении CD4+ и CD8+-лимфоцитов [17, 18]. Следует отметить, что рецепторы семейства TAM и их лиганд GAS6 подавляют созревание антигенпрезентирующих клеток и снижают рекрутмент опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитов. GAS6 связывается с рецепторами MER, что способствует приобретению макрофагами более иммуносупрессивного фенотипа M2. Активация рецептора AXL может подавлять экспрессию белков главного комплекса гистосовместимости I класса [19, 20]. При этом кабозантиниб подавляет IL-4-индуцированную поляризацию макрофагов [21], что способствует приобретению последними противоопухолевого фенотипа (M1) [22].

Кабозантиниб, тем самым, через антиангиогенный и иммуномодулирующий эффект приводит к рекрутменту активных форм нейтрофилов, снижению популяции клеток иммуносупрессивного фенотипа (PD-1+CD8+-Т-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток), увеличению популяций циркулирующих Т-клеток памяти и эффекторных клеток. Однако не все данные столь позитивны. Так, в исследовании на 4 моделях ГЦР описан не столь выраженный иммуномодулирующий эффект кабозантиниба: отмечена стабилизация в 2 моделях опухоли, в других 2 не наблюдалось торможения роста опухоли. Более того, не отмечено увеличения терапевтической эффективности при применении комбинации кабозантиниба с анти-PD-L1-антителами [23]. С другой стороны, в клинических исследованиях у пациентов с раком почки кабозантиниб переключал иммуносупрессивный фенотип миелоидных клеток в противоопухолевый, что приводило к повышению концентраций NK-клеток и Т-лимфоцитов [24]. При метастатическом уротелиальном раке кабозантиниб снижал содержание Т-регуляторных лимфоцитов [25]. Во II фазе исследования при тройном негативном раке молочной железы препарат повышал содержание цитотоксичных Т-лимфоцитов и снижал уровень периферических миелоидных клеток-предшественников [26]. Применение комбинации кабозантиниба с атезолизумабом в Ib фазе клинического исследования при гормонорефрактерном раке предстательной железы увеличивало число активированных цитотоксических Т-лимфоцитов и параллельно приводило к снижению в периферической крови уровня клеток иммуносупрессивного фенотипа [27].

S. Caugno и соавт. оценили эффективность 31 препарата, которые были одобрены FDA или находятся на этапе клинических исследований, в отношении па-

нели клеточных линий ГЦР. Оказалось, что кабозантиниб, как и другие мультитирозинкиназные ингибиторы, показывал низкую эффективность. Однако кабозантиниб был эффективнее в случае, если опухолевые клетки экспрессировали гены, поддерживающие эпителиоидный фенотип, маркеры прогениторных клеток и гепатоцитов. Также свое цитотоксическое действие препарат проявлял в отношении с-Met-амплифицированных клеточных линий [28].

Таким образом, спорные данные преclinical экспериментов противоопухолевой эффективности кабозантиниба должны были быть разрешены результатами клинических исследований.

Исследования I фазы

Результаты I фазы исследования еще номерного препарата (XL184) были опубликованы в 2011 г. Применялся классический для первых фаз дизайн 3 + 3 с 9 дозовыми когортами интермиттирующего приема (1–5-й дни приема в дозах от 0,08 до 11,52 мг/кг/9 дней перерыва), 2 когортами постоянного приема фиксированной дозы (175 и 265 мг/сут) и 2 когортами приема препарата в капсулах (175 и 265 мг/сут). Хотя в исследование и разрешалось включать пациентов с рефрактерными к стандартному лечению опухолями любых локализаций, включая лимфомы, большинство больных (37 (44 %) из 85) имели медулярный рак щитовидной железы; 75 % пациентов ранее проводилась химиотерапия. Дозолимитирующая токсичность была отмечена у 2 из 3 пациентов в когорте 9 (11,52 мг/кг интермиттирующего приема) в виде повышения уровня трансаминаз III степени, ладонно-подошвенного синдрома III степени и повышения уровня липазы III степени; в когорте 11 (265 мг/сут в виде непрерывного приема) у 2 из 10 пациентов развивались мукозиты II–III степени, в когорте 13 (250 мг в виде капсул) — повышение уровня трансаминаз III степени и ладонно-подошвенный синдром III степени. В связи с полученными результатами рекомендованной для дальнейших исследований дозой явилась доза 175 мг/сут в виде капсул. Если рассматривать всех пациентов, включенных в исследование, то у 90 % пациентов были зарегистрированы те или иные нежелательные явления любой степени, связанные с приемом кабозантиниба. Наиболее частыми осложнениями с встречаемостью >20 % явились диарея, слабость, снижение аппетита, тошнота, ладонно-подошвенный синдром, сыпь, повышение уровня трансаминаз, рвота, воспаление слизистых оболочек. Нежелательные явления III–IV степени были зарегистрированы: у 1 пациента — тромбоэмболия легочной артерии, у 2 пациентов — артериальная гипертензия. Не отмечено взаимосвязи частоты и спектра осложнений с локализацией первичной опухоли.

Из 35 пациентов с медулярным раком щитовидной железы и измеряемыми проявлениями болезни объективный эффект был зарегистрирован у 10 (29 %) пациентов

с медианой времени реализации ответа 49,5 сут. Суммарно среди 85 пациентов со всеми нозологиями объективный эффект был зарегистрирован у 17 больных, однако у 7 он не был подтвержден. Стабилизация заболевания на срок >6 мес была описана у 41 % пациентов с медулярным раком щитовидной железы. Медиана длительности эффектов в этой нозологии не была достигнута (3,9 мес — >35 мес). При этом эффекты наблюдались независимо от предшествующего назначения мультитирозинкиназных ингибиторов. Интересно, что, несмотря на активность кабозантиниба в отношении рецептора RET, не было отмечено корреляции эффекта с наличием альтераций в гене данного рецептора. Фармакодинамически на фоне приема кабозантиниба наблюдалось снижение в плазме крови концентраций плацентарного фактора роста, VEGF-A, растворимого рецептора 2-го типа к VEGF, эритропоэтина, растворимого рецептора MET; отмечено снижение фосфорилирования белков MET и RET в биоптатах кожи [29].

В 2014 г. были представлены результаты I фазы исследования препарата при раке почки. В исследование включались пациенты с метастатическим раком почки, гистологически с преимущественно светлоклеточным компонентом, рефрактерным к стандартной на тот период времени терапии. Среди 25 включенных пациентов медиана числа линий предшествующей терапии составила 2, 88 % пациентов ранее проводилась терапия мультитирозинкиназными ингибиторами, 60 % — ингибиторами mTOR. Большинство пациентов в исследовании относились к группе промежуточного прогноза по Heng. Среди наиболее частых осложнений терапии III–IV степени сообщалось о слабости (20 %) и диарее (12 %), реже — о снижении аппетита (4 %), артериальной гипертензии (4 %), ладонно-подошвенном синдроме (4 %), рвоте (4 %). Среди лабораторных изменений у 12 из 25 пациентов отмечены проявления гипотиреозидизма (все I–II степени). Нежелательные явления в качестве причины прекращения лечения выступили у 24 % пациентов. Стартовая доза препарата в исследовании составила 140 мг/сут. Редукция дозы препарата зарегистрирована у 20 из 25 пациентов: только 6 пациентов завершили лечение на фоне приема дозы 100 мг/сут, 11 пациентов — 60 мг/сут, 2 пациента — 40 мг/сут и 1 пациент — 20 мг/сут. Таким образом, медиана суточной дозы составила 75,5 мг, а медиана интенсивности дозового режима — 53,9 %. У 28 % пациентов был зарегистрирован объективный эффект, включая пациента с саркоматоидной дифференцировкой опухоли. При этом эффекты развивались независимо от числа линий предшествующей терапии. Длительность эффекта варьировала от 1,7 до >16,6 мес, медиана не была достигнута. Контроль над болезнью был достигнут у 80 % пациентов. При медиане наблюдения 28,3 мес медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 12,9 мес, а медиана общей выживаемости (ОВ) — 15 мес. Авторы отметили актив-

ность препарата и в отношении метастатического поражения костей [30]. Последнее явилось актуальным в связи с резистентностью метастазов данной локализации при раке почки к большинству других мультитирозинкиназных ингибиторов [31] и соответствовало предклиническим экспериментам, в которых кабозантиниб показал свою активность в отношении развития остеобластических и остеолитических метастазов на ксенографтных моделях [32, 33].

Для выявления взаимосвязи между концентрацией кабозантиниба и вероятностью достижения тех или иных критериев эффективности и токсичности был проведен специальный математический анализ по построению модели по типу «воздействие—реакция». Данная модель предполагала снижение относительного риска прогрессирования или шанса развития токсичности при применении различных доз препарата (60, 40 и 20 мг). Она была разработана на основании результатов исследования CELESTIAL. Выявлена статистически значимая зависимость между экспозицией кабозантиниба, эффективностью и профилем токсичности у больных ГЦР. В отношении ОВ выявлена большая эффективность при применении доз 40 мг (отношение рисков (ОР) 0,84) и 60 мг (ОР 0,7) в сравнении с дозой 20 мг; в отношении ВБП отмечены аналогичные тенденции: ОР для дозы 40 мг составило 0,73, а для дозы 60 мг — 0,62. И наоборот, для доз 20 и 40 мг был показан меньший риск развития нежелательных явлений в сравнении с дозой 60 мг: для ладонно-подошвенного синдрома ОР составило 0,31 и 0,66, для диареи — 0,61 и 0,86, для артериальной гипертензии — 0,46 и 0,76 соответственно. Снижение дозы кабозантиниба, с одной стороны, снижает риск развития нежелательных явлений, но с другой — может быть ассоциировано со снижением эффективности. Интересно, что клиренс кабозантиниба также влиял на риск развития осложнений. Так, при медленном клиренсе 0,95 л/ч, когда длительность действия препарата увеличивалась, риск развития нежелательных явлений также возрастал в 1,82 раза в сравнении с таковым у пациентов с более быстрым клиренсом — 1,95 л/ч [34].

Как и для многих тирозинкиназных ингибиторов, дозы кабозантиниба, которые были определены как максимально переносимые по результатам исследований первых фаз с последующим включением большего числа пациентов, ассоциировались со значимым риском развития нежелательных явлений, что компрометировало эффективность лечения. И именно приведенные данные по переносимости лечения и фармакокинетические данные ранних фаз исследований позволили рекомендовать к дальнейшему изучению суточную дозу кабозантиниба 60 мг [35].

Фармакокинетика

В ряде стран кабозантиниб выпускается в форме капсул и таблеток. В капсульной форме препарат

зарегистрирован для лечения медуллярного рака щитовидной железы (в РФ данная форма препарата не зарегистрирована), в таблетированной – для лечения светлоклеточного варианта рака почки и ГЦР. В РФ зарегистрирована только таблетированная форма. Одобренная доза составляет 60 мг/сут, однако она может быть снижена с учетом сопутствующей патологии и терапии до 40 или 20 мг/сут [36]. Оптимальной дозой стратегией применения кабозантиниба следует считать назначение препарата в стартовой дозе 60 мг/сут с дальнейшей возможностью быстрой редукции дозы в зависимости от переносимости, что особенно важно в первые недели приема, когда риск развития нежелательных явлений максимален [37]. После купирования осложнений прием препарата может быть возобновлен в сниженной дозе 40 мг/сут или при 2-м уровне снижения дозы – 20 мг/сут.

Устойчивая концентрация кабозантиниба в плазме крови достигается к 15-му дню приема [29]. Период полувыведения препарата составляет около 99 ч, что определяет необходимость прерывания терапии в случае развития нежелательных явлений до 7 дней. Необходимо воздержаться от приема кабозантиниба за 21 день до хирургического лечения [36].

Кабозантиниб метаболизируется в печени системой цитохромов CYP3A4 и преимущественно выводится с калом (54 %; 43 % в неизменном виде) и в меньшей степени – с мочой (27 %, только в виде метаболитов). Это определяет необходимость наличия у пациента адекватной функции печени. Так, при умеренной или низкой степени выраженности печеночной недостаточности увеличивается концентрация кабозантиниба в плазме крови (≤ 81 % выше в AUC0 – ∞) [38]. В связи с этим при функции печени в рамках Child-Pugh A снижать дозу препарата не требуется, а при Child-Pugh B стартовая доза не должна превышать 40 мг/сут. Кабозантиниб не следует назначать при выраженном нарушении функции печени.

Функция почек не компрометирует эффективность кабозантиниба, хотя может потребовать, с большой долей вероятности, снижения дозы препарата с целью улучшения переносимости лечения. Препарат не изучался в полной мере при скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин. В то же время препарат не подвергается гемодиализу, и дозу его редуцировать в этом случае не нужно [39, 40].

Следует избегать совместного назначения кабозантиниба и препаратов, значимо модифицирующих функцию цитохрома CYP3A4, или же необходимо рассматривать снижение дозы кабозантиниба на 20 мг в случае параллельного применения ингибиторов CYP3A4 и повышение дозы на 20 мг при применении индукторов CYP3A4. Интересно, что на абсорбцию кабозантиниба не влияет прием ингибиторов протонной помпы, но влияет уровень кислотности желудоч-

ного сока, что определяет необходимость приема препарата натощак (не менее чем за 2 ч до приема пищи и 1 ч после) [38].

Исследования II фазы

Во II фазу исследования кабозантиниба включались пациенты с 9 различными нозологиями. Доза препарата составляла 100 мг/сут. В случае отсутствия прогрессирования через 12 нед лечения пациентов рандомизировали в группы плацебо и кабозантиниба. Однако эта часть исследования была досрочно прекращена, так как промежуточный анализ данных показал значимо более высокий уровень контроля над заболеванием в группе кабозантиниба [41].

В когорту больных ГЦР был включен 41 пациент с функцией печени Child-Pugh A (CP A). Из 32 пациентов 22 ранее уже проводилась системная терапия, включая сорафениб. Частота объективных эффектов к 12-й неделе лечения составила 5 % (подтвержденный частичный эффект), еще у 22 пациентов была зарегистрирована стабилизация. Таким образом, частота контроля над заболеванием составила 66 %. Медиана ОВ составила 11,5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 7,3–15,6) [42].

В исследование II фазы по применению кабозантиниба при распространенном ГЦР, проведенное в Японии, было включено 34 пациента, из них 14 без предшествующего применения сорафениба. Доза препарата составляла 60 мг/сут. Первичным критерием эффективности явилась 24-недельная ВБП. Данный показатель составил 59,8 % в группе с предшествующим назначением сорафениба и 16,7 % в группе без него, суммарный показатель – 40,1 %. Медиана ВБП составила 3,6 мес в группе без сорафениба в анамнезе, 7,4 мес – в группе без него и 5,6 мес – среди всех включенных пациентов. Показатель контроля болезни составил 85, 64,3 и 76,5 % соответственно. Нежелательные явления III–IV степени были зарегистрированы у 80 %, редукция дозы препарата потребовалась 91,2 % пациентов, а медиана дозовой интенсивности составила 37,3 %. Трое (8,8 %) пациентов прекратили прием препарата в связи с нежелательными явлениями [43].

Исследования III фазы

Полученные результаты позволили инициировать исследование III фазы CELESTIAL – двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное многоцентровое исследование. Было рандомизировано 707 пациентов с распространенным ГЦР, у которых имелось прогрессирование заболевания или непереносимость сорафениба, в отношении 2:1 между группами кабозантиниба ($n = 470$) и плацебо ($n = 237$). Пациенты должны были иметь функциональный статус по EGOG 0–1 и функцию печени в рамках Child-Pugh A. Первичным критерием эффективности исследования была

определена ОВ. В качестве вторичных критериев выступали ВБП и частота объективных ответов [5]. Всем пациентам ранее проводилась терапия сорафенибом, 27 % больных проведено 2 линии лечения; в качестве основного этиологического фактора развития ГЦР выступали вирусные гепатиты. Гепатит С был диагностирован у 38 %, гепатит В – у 23–24 % пациентов. У большинства (90–91 %) пациентов отмечалась стадия С по классификации BCLC; экстрапеченочные проявления болезни зарегистрированы у 77–79 %.

В группе кабозантиниба по сравнению с группой плацебо значимо чаще достигались объективный эффект (4 % против <1 %) и контроль болезни (64 % против 33 %), выше были и значения медианы ВБП – 5,2 мес против 1,9 мес (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,36–0,52; $p < 0,001$), времени до прогрессирования – 5,4 мес против 1,9 мес (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,34–0,49) и ОВ – 10,2 мес против 8 мес (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,63–0,92; $p = 0,005$) [5, 44].

Частота развития нежелательных явлений, связанных с лечением, составила 99 % в группе кабозантиниба и 92 % в группе плацебо, из них осложнения III–IV степени встречались у 68 и 38 % соответственно. Чаще всего при приеме кабозантиниба развивался ладонно-подошвенный синдром (17 % против 0 %), артериальная гипертензия (16 % против 2 %), повышение уровня аспаратаминотрансферазы (12 % против 2 %), слабость (10 % против 4 %) и диарея (10 % против 2 %). Снижение дозы кабозантиниба потребовалось 62 % пациентов вследствие развития ладонно-подошвенного синдрома (22 %), диареи (10 %), слабости (7 %), артериальной гипертензии (7 %), повышения уровня аспаратаминотрансферазы (2,6 %). Медиана времени до снижения дозы кабозантиниба составила 38 дней, а средняя суточная доза на прием – 35,8 мг. Прекращение терапии вследствие развития нежелательных явлений чаще наблюдалось в группе тирозинкиназного ингибитора – 16 % против 3 % в группе плацебо. Однако число летальных исходов по причине развития нежелательных явлений значимо не различалось. Зафиксировано 4 (1 %) случая в группе кабозантиниба и 1 (0,4 %) случай в группе плацебо. При анализе группы пациентов пожилого возраста нежелательные явления ожидаемо наблюдались чаще, так же как и отмена приема препарата (22 % в группе пациентов старше 65 лет и 11 % в группе пациентов моложе 65 лет) в сравнении с пациентами относительного молодого возраста [46]. Отмечалось повышение показателей ВБП и ОВ среди пациентов, у которых было зарегистрировано развитие нежелательных явлений III–IV степени, в сравнении с общей популяцией пациентов [44].

Подгрупповой анализ показал эффективность кабозантиниба в отношении ОВ независимо от объема опухолевой нагрузки, уровня альфа-фетопротеина, этиологии заболевания, предшествующего проведения

химиоэмболизации, возраста, наличия макроваскулярной инвазии [45–48]. Аналогичные данные были получены и в отношении ВБП. Интересно, что повышение ОВ и ВБП при применении кабозантиниба наблюдалось независимо от длительности предшествующей терапии сорафенибом.

И хотя и заявлялось, что препарат эффективен независимо от этиологии ГЦР, следует отметить, что значимое повышение ОВ в сравнении с плацебо наблюдалось среди пациентов с невирусной этиологией ГЦР (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,54–0,96), а также с гепатитом В (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,51–0,94), но не с гепатитом С (ОР 1,11; 95 % ДИ 0,72–1,71).

При изучении влияния функции печени на эффективность кабозантиниба исследователи провели анализ показателя индекса ALBI, учитывая, что критерием включения в исследование была функция печени по Child-Pugh A. Исследователи подтвердили эффективность тирозинкиназного ингибитора при удовлетворительной функции печени (индекс ALBI 1–2) [49]. Интересно, что на 8-й неделе лечения ухудшение течения цирроза печени до уровня Child-Pugh B отмечено у 51 пациента в группе кабозантиниба и у 22 – в группе плацебо [50, 51].

Так как самочувствие пациентов с ГЦР определяется как объемом опухолевой нагрузки и выраженностью цирроза печени, так и осложнениями терапии, это подчеркивает важность оценки качества жизни пациентов в рамках рандомизированных исследований. В исследовании CELESTIAL при каждом визите пациенты заполняли опросник EQ-5D-5L – и к 50-му дню лечения было отмечено незначительное снижение среднего балла качества жизни (QALY) в сравнении с плацебо. Однако при продолжении терапии кабозантинибом показатели здоровья улучшались в исследовательской группе, и отмечалось уже клинически и статистически значимое улучшение среднего показателя QALY [52].

Интересно сравнить эффективность кабозантиниба с другими опциями терапии 2-й линии лечения больных ГЦР. Так, в рамках сетевого метаанализа результатов рандомизированных исследований III фазы проведено сравнение 2 тирозинкиназных ингибиторов – кабозантиниба и регорафениба – во 2-й линии у пациентов с распространенным ГЦР с прогрессированием или с непереносимостью на терапии сорафенибом. Совокупный анализ 2 исследований (CELESTIAL и RESORCE) включил данные 1280 пациентов. В работе с регорафенибом несколько больше было больных из азиатского региона (38 % против 25 %), в остальном по основным характеристикам пациенты между исследованиями значимо не различались. При непрямом сравнении обоих препаратов отмечены схожие результаты в отношении увеличения показателей ОВ (ОР 1,21; 95 % ДИ 0,9–1,62), ВБП (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,78–1,34) и уровня объективного эффекта (RD –3 %, 95 % ДИ

от $-7,6$ до $+1,7$). В подгрупповом анализе при оценке ВБП отмечены некоторые тенденции в пользу регорафениба у пациентов азиатской расы (ОР 1,55; 95 % ДИ 0,93–2,61) и в группе пациентов с вирусным гепатитом С (ОР 1,41; 95 % ДИ 0,74–2,65). ОВ была несколько лучше в группе кабозантиниба среди пациентов неазиатского региона (ОР 0,83; 95 % ДИ 0,61–1,14) и в группе вирусного гепатита В (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,53–1,19). Тем не менее все эти находки были статистически незначимы. В непрямом сравнении с регорафенибом при приеме кабозантиниба наблюдались несколько чаще осложнения III–IV степени (RD 5 %, 95 % ДИ от 0,1 до 9,8), в частности диарея (RD 4,8 %, 95 % ДИ 1,1–8,5) и снижение аппетита (RD 4,4 %, 95 % ДИ 0,8–8,0) [53].

Однако эффективность и переносимость тирозинкиназных ингибиторов в рамках регистрационных исследований, куда включаются пациенты согласно определенным строгим критериям отбора, могут отличаться от реалий общей клинической практики. Важно обращать внимание на результаты, полученные в ходе наблюдательных программ.

Исследования реальной клинической практики

Одно из первых исследований реальной клинической практики было опубликовано коллегами из Австрии и Германии, которые проанализировали и опубликовали данные 74 пациентов с ГЦР, которым проводилась терапия кабозантинибом. Стадия С по BCLC была отмечена у 86 % больных, а удовлетворительную функцию печени (CP A) имели только 54 % пациентов. Средняя стартовая доза препарата составила 40 мг 1 раз в день. Частичный ответ был зарегистрирован у 5 % пациентов, медиана длительности лечения составила 4,4 мес, а медиана ОВ – 7,7 мес [54]. Аналогичные результаты были получены и в другой работе европейских коллег, где исследователи представили данные по эффективности тирозинкиназного ингибитора в подгруппе пациентов с функцией печени Child-Pugh B, в которой медиана ОВ составила всего 101 день против 292 дней в группе пациентов с функцией печени Child-Pugh A [55].

Исследователи из Италии проанализировали данные 61 пациента, которым также проводилась терапия кабозантинибом. Все пациенты имели удовлетворительную функцию печени (Child-Pugh A), и в большинстве случаев (75 %) терапия проводилась в 3-й линии. Медиана ОВ составила 12,1 мес, ВБП – 5,1 мес. Меньшие показатели выживаемости отмечены у пациентов с высоким уровнем альфа-фетопротеина (>400 нг/мл), сосудистой инвазией, ECOG PS >0 . Не отмечено различий в длительности лечения препаратом в зависимости от линии назначения ($p = 0,248$). Из нежелательных явлений чаще всего наблюдались слабость (67,7 %), диарея (54,2 %), анорексия (45,8 %),

ладонно-подошвенный синдром (43,8 %), снижение массы тела (24 %) и артериальная гипертензия (24 %). Временное прекращение приема препарата потребовалось 68,8 % пациентов, с медианой времени перерыва 13 дней, с полным прекращением терапии у 9,4 % пациентов. Это определило, что медиана ежедневной дозы кабозантиниба составила 49,6 мг [56].

Стандарты лечения распространенного ГЦР за последние несколько лет изменились, и в 1-й линии лечения рассматривается комбинация ингибиторов иммунных контрольных точек с антиангиогенной терапией, а во 2-й линии после тирозинкиназных ингибиторов могут назначаться препараты анти-PD1-антител в монорежиме. В проспективное регистрационное исследование CELESTIAL не включались пациенты с прогрессированием после иммунотерапии. В связи с этим нам помогают исследования реальной клинической практики по оценке эффективности кабозантиниба в данной клинической ситуации. Так, в многоцентровом ретроспективном исследовании среди 71 пациента, которым проводилась терапия комбинацией атезолизумаба и бевацизумаба в 1-й линии, во 2-й линии лечения 29 пациентам был назначен сорафениб, 19 – ленватиниб и 1 – кабозантиниб. Частота объективных эффектов и контроля болезни составила 6,1 и 63,3 % соответственно. При медиане наблюдения 11 мес медиана ВБП во всей группе пациентов составила 3,4 мес, а медиана ОВ – 14,7 мес. В группе ленватиниба показатели медианы ВБП были выше – 6,1 мес против 2,5 мес в группе сорафениба ($p = 0,004$), однако показатели ОВ значимо не различались [57]. В корейской популяции, которая включила данные 110 больных распространенным ГЦР, кабозантиниб у 81,8 % пациентов был назначен в 3-й линии терапии. В отличие от других ретроспективных исследований, в этой работе предшествующая терапия ниволумабом имела место у 74,5 %, а комбинация атезолизумаба с бевацизумабом – у 9,1 % пациентов. При медиане наблюдения 11,9 мес медиана ВБП составила 3,7 мес, медиана ОВ – 7,5 мес. Контроль болезни был зарегистрирован у 66,3 %, а объективный эффект – у 3,6 % пациентов [58].

Таким образом, по результатам наблюдательных исследований можно сделать вывод об эффективности кабозантиниба и в 3-й, и последующих линиях лечения, а также после предшествующей терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. При этом переносимость терапии соответствует результатам регистрационных исследований. Дальнейшие исследования эффективности данного препарата при ГЦР были направлены на изучение комбинации кабозантиниба и иммунотерапии.

Комбинация кабозантиниба и ингибиторов иммунных контрольных точек

Первые результаты таких исследований были очень обнадеживающими. В однокогортное исследование Ib

фазы по применению комбинации кабозантиниба и ниволумаба при местно-распространенном ГЦР было включено 15 пациентов, 12 из которых после проведенного лечения выполнено хирургическое пособие, при этом у 5 пациентов был зарегистрирован полный патоморфологический эффект. При этом не отмечено ухудшения переносимости лечения от дополнительного введения кабозантиниба в схему [59]. Предварительные результаты исследования CheckMate-040 по применению комбинации кабозантиниба и ниволумаба с ипилимумабом или без него у пациентов с распространенным ГЦР показали достижение объективного эффекта в 17 % наблюдений при применении двойной комбинации и в 26 % случаев при применении тройной комбинации [60].

В дальнейшем было инициировано исследование III фазы (COSMIC-312), в которое включались пациенты с распространенным ГЦР (BCLC B и C), ранее не получавшие системного лечения, с удовлетворительной функцией печени (Child-Pugh A), ECOG PS 0–1. Порядка 740 больных были рандомизированы в 3 группы: кабозантиниб + атезолизумаб, сорафениб и кабозантиниб в монотерапии. Соотношение в группах составило 2:1:1, доза кабозантиниба в комбинированной схеме – 40 мг/сут. В качестве факторов стратификации выступали этиология заболевания, регион проживания и наличие экстрапеченочных проявлений болезни, а также макроваскулярной инвазии. Лечение проводилось до прогрессирования или непереносимой токсичности с оценкой эффективности каждые 6 нед. В исследовании были определены 2 первичных критерия эффективности: ОВ, которая оценивалась в ИТТ-популяции, и ВВП в модифицированной популяции у первых 372 пациентов, рандомизированных между группой комбинации и группой монотерапии сорафенибом. При медиане наблюдения 15,8 мес применение режима кабозантиниба с атезолизумабом значимо увеличило медиану ВВП с 4,2 до 6,8 мес в сравнении с сорафенибом (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,44–0,91; $p = 0,0012$). Однако медианы ОВ не различались между группами – 15,4 и 15,5 мес соответственно (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,69–1,18; $p = 0,438$) [61]. Данные результаты можно объяснить возможностями 2-й и последующих линий лечения в группе контроля, что не позволило получить увеличения ОВ. Вероятно, исследования в данном направлении будут продолжены и в первую очередь будут направлены на поиск биомаркеров эффективности комбинации.

Биомаркеры эффективности кабозантиниба

Среди клинических маркеров в первую очередь рассматривались признаки, отражающие функцию печени. В исследовании CELESTIAL, так же как и в исследованиях с рамудиумабом, были отмечены более высокая ВВП и ОВ при благоприятном индексе ALBI (I–II) [62, 63]. При этом эффективность кабозантиниба, как говорилось выше, была выше плацебо

независимо от показателя ALBI. В качестве сравнения можно привести результаты исследования другого мультитирозинкиназного ингибитора – регорафениба, применение которого во 2-й линии лечения ГЦР при индексе ALBI III оказывало незначимый эффект, что может быть связано с большей частотой нежелательных явлений III–IV степени [62].

В качестве биомаркеров эффективности кабозантиниба также рассматривались молекулы MET, HGF, GAS6, VEGF-A, ANG2 и IL8. Однако ни одна из них не доказала свое предикторное значение [63].

При изучении молекулярно-генетических предикторов эффективности 31 противоопухолевого препарата, при анализе 34 образцов клеточных линий злокачественных опухолей печени проводилась корреляция между результатами экспрессионного анализа, исследования мутационного профиля и протеомного анализа и способностью препарата снижать жизнеспособность опухолевых клеток. Клеточные линии, в которых отмечались альтерации в генах RAS-MAPK-сигнального пути, что требовало активации FGFR4 посредством фактора роста фибробластов 19-го типа, были более чувствительны к действию MEK-ингибитора траметиниба, а не FGFR-ингибиторов. Клеточные линии с инактивирующими мутациями в гене TP53 были более чувствительны к mTOR-ингибиторам и ингибитору Auroga-киназы А аписертибу. Амплификация MET была предиктором гиперчувствительности к кабозантинибу и комбинации сорафениба с ингибиторами MAP-киназ 1 и 2 [28]. Однако полученные находки требуют валидации в клинических исследованиях. Также следует отметить, что большинство клеточных линий в исследовании относились к более агрессивно текущим опухолям с пролиферативным молекулярно-генетическим фенотипом.

Еще в одной предклинической работе исследователи сравнили дозозависимую эффективность сорафениба, регорафениба, ленватиниба и кабозантиниба в высоко- (HepG2, Hep3B и Huh7), умеренно- (SNU423) и низкодифференцированных (SNU449) 2D/3D клеточных культурах ГЦР. Авторы заметили, что сорафениб и регорафениб в наибольшей степени подавляли пролиферативную активность и индуцировали апоптоз в высокодифференцированных культурах с «диким типом» гена TP53. Ленватиниб и кабозантиниб наибольшую активность в стандартных дозах демонстрировали в отношении низкодифференцированных опухолей с дефицитом p53. При этом сорафениб и регорафениб повышали, а ленватиниб и кабозантиниб снижали экспрессию EGFR и c-MET в клеточной линии HepG2 [64]. В будущем это, возможно, поможет более дифференцированно подходить к назначению различных тирозинкиназных ингибиторов при распространенном ГЦР. Однако в настоящее время нет рекомендуемых к применению молекулярно-генетических маркеров отбора пациентов с ГЦР для терапии кабозантинибом.

Анализ транскриптома, цитокинового профиля, иммуногистохимический анализ и проточная цитометрия образцов крови и опухоли в 2 ксенографтных моделях ГЦР показали, что при применении комбинации кабозантиниба и препарата анти-PD1-антител эффективность терапии выше в сравнении с монотерапией. При этом транскриптомный анализ базы данных позволил кластеризовать пациентов с ГЦР и выделить группу больных с высоким содержанием нейтрофилов в опухоли, у которых при терапии комбинацией кабозантиниба с препаратом анти-PD1-антител опухоль приобретала менее агрессивный, более дифференцированный фенотип [65]. Иными словами, опухоли с инфильтрацией нейтрофилами должны быть потенциально более чувствительны к изучаемой комбинации.

Фармакоэкономические исследования

Для полноценной картины необходимо осветить и результат фармакоэкономических исследований по применению препарата. А. Shlomaи и соавт. с помощью построения модели Маркова показали, что применение кабозантиниба при распространенном ГЦР прибавляет 11,6 нед жизни (0,22 года жизни) в сравнении с плацебо. При изучении показателя прибавки качественной жизни было получено, что препарат прибавляет 0,16 QALY при стоимости лечения US\$ 76,406 на пациента. При применении рекомендуемой дозы 60 мг в сравнении с наилучшим поддерживающим лечением инкрементальное отношение затрат и эффективности составляет US\$ 469,374/QALY. Для Израиля, в котором и живут авторы работы, был сделан вывод, что применение данного препарата оказывается очень затратным и превышает показатель способности платить [66].

Аналогичные расчеты результатов прибавки качественных лет жизни пациентов с ГЦР в исследовании

CELESTIAL, но с учетом стоимости препарата и условий лечения пациентов в Германии и США показали, что кабозантиниб прибавлял 0,18 года жизни (0,15 QALY) в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией. Общая средняя стоимость лечения кабозантинибом в Германии составила \$ 56 621 и \$ 2064 для наилучшего поддерживающего лечения. Инкрементальное отношение стоимости и эффективности для кабозантиниба в Германии составило \$ 306 778 на год жизни и \$ 375 470 на год качественной жизни (QALY), в США – \$ 972 049 на год жизни и \$ 1 189 706/QALY. Как и в предыдущем исследовании, авторы пришли к выводу, что в любых условиях лечение кабозантинибом не соответствует условиям готовности платить [67]. Сравнительный анализ стоимости лечения в США, Великобритании и КНР также отметил высокий показатель ICER для каждой из стран – \$ 833 497/QALY, \$ 304 177/QALY и \$ 156 437/QALY соответственно [68].

Заключение

Интеграция кабозантиниба в терапевтические алгоритмы ведения пациентов с распространенным ГЦР на основании результатов приведенных исследований позволяет значимо улучшить ОВ и ВБП больных. Наблюдательные исследования могут позволить расширить показания к применению тирозинкиназного ингибитора, не ограничиваясь 2-й линией терапии при прогрессировании на фоне приема сорафениба. Раннее выявление нежелательных явлений и своевременная коррекция дозы позволяют обеспечивать более длительный период терапии с высоким уровнем приверженности. Также в условиях современной онкологии необходимо продолжение поиска биомаркеров чувствительности к данному препарату.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Xiang Q., Chen W., Ren M. et al. Cabozantinib suppresses tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma by a dual blockade of VEGFR2 and MET. *Clin Cancer Res* 2014;20(11):2959–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2620
- Rimassa L., Abbadessa G., Personeni N. et al. Tumor and circulating biomarkers in patients with second-line hepatocellular carcinoma from the randomized phase II study with tivantinib. *Oncotarget* 2016;7(45):72622–33. DOI: 10.18632/oncotarget.11621
- Rimassa L., Assenat E., Peck-Radosavljevic M. et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol* 2018;19(5):682–93. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30146-3
- Trojan J. Cabozantinib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: current data and future perspectives. *Drugs* 2020;80:1203–10. DOI: 10.1007/s40265-020-01361-5
- Abou-Alfa G.K., Meyer T., Cheng A.L. et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(1):54–63.
- 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.
- Matsui J., Yamamoto Y., Funahashi Y. et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 2008;122(3):664–71.
- Mishra A., Wang J., Shiozawa Y. et al. Hypoxia stabilizes GAS6/Axl signaling in metastatic prostate cancer. *Mol Cancer Res* 2012;10(6):703–12.
- Akalu Y.T., Rothlin C.V., Ghosh S. TAM receptor tyrosine kinases as emerging targets of innate immune checkpoint blockade for cancer therapy. *Immunol Rev* 2017;276(1):165–77.
- Sennino B., Ishiguro-Oonuma T., Wei Y. et al. Suppression of tumor invasion and metastasis by concurrent inhibition of cMet and VEGF signaling in pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Discov* 2012;2:270–87. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0240

11. Xiang Q., Chen W., Ren M. et al. Cabozantinib suppresses tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma by a dual blockade of VEGFR2 and MET. *Clin Cancer Res* 2014;20:2959–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2620
12. Bentzien F., Zuzow M., Heald N. et al. *In vitro* and *in vivo* activity of cabozantinib (XL184), an inhibitor of RET, MET, and VEGFR2, in a model of medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2013;23:1569–77. DOI: 10.1089/thy.2013.0137
13. Ott P.A., Hodi F.S., Buchbinder E.I. Inhibition of immune checkpoints and vascular endothelial growth factor as combination therapy for metastatic melanoma: an overview of rationale, preclinical evidence, and initial clinical data. *Front Oncol* 2015;5:202. DOI: 10.3389/fonc.2015.00202
14. Voron T., Marcheteau E., Pernot S. et al. Control of the immune response by pro-angiogenic factors. *Front Oncol* 2014;4:70. DOI: 10.3389/fonc.2014.00070
15. Guo Z., Li Y., Zhang D., Ma J. Axl inhibition induces the antitumor immune response which can be further potentiated by PD-1 blockade in the mouse cancer models. *Oncotarget* 2017;8(52):89761–74.
16. Tripathi M., Nandana S., Billet S. et al. Modulation of cabozantinib efficacy by the prostate tumor microenvironment. *Oncotarget* 2017;8(50):87891–902.
17. Kwilas A.R., Ardiani A., Donahue R.N. et al. Dual effects of a targeted small-molecule inhibitor (cabozantinib) on immune-mediated killing of tumor cells and immune tumor microenvironment permissiveness when combined with a cancer vaccine. *J Transl Med* 2014;12:294.
18. Holtzhausen A., Harris W., Ubil E. et al. TAM family receptor kinase inhibition reverses MDSC-mediated suppression and augments anti-PD-1 therapy in melanoma. *Cancer Immunol Res* 2019;7(10):1672–86.
19. Graham D.K., DeRyckere D., Davies K.D., Earp H.S. The TAM family: phosphatidylinositol sensing receptor tyrosine kinases gone awry in cancer. *Nat Rev Cancer* 2014;14:769–85. DOI: 10.1038/nrc3847
20. Aguilera T.A., Rafat M., Castellini L. et al. Reprogramming the immunological microenvironment through radiation and targeting Axl. *Nat Commun* 2016;7:13898. DOI: 10.1038/ncomms13898
21. Tripathi M., Nandana S., Billet S. et al. Modulation of cabozantinib efficacy by the prostate tumor microenvironment. *Oncotarget* 2017;8(50):87891–902.
22. Myers K.V., Amend S.R., Pienta K.J. Targeting Tyro3, Axl and MerTK (TAM receptors): implications for macrophages in the tumor microenvironment. *Mol Cancer* 2019;18(1):94.
23. Shang R., Song X., Wang P. al. Cabozantinib-based combination therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2020. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320716
24. Verzoni E., Ferro S., Procopio G. et al. Potent natural killer (NK) and myeloid blood cell remodeling by cabozantinib (Cabo) in pretreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts). *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 8):abstr. 882P. DOI: 10.1093/annonc/mdy283.091
25. Apolo A.B., Tomita Y., Lee M.-J. et al. Effect of cabozantinib on immunosuppressive subsets in metastatic urothelial carcinoma. In Abstract 4501 presented at ASCO Annual Meeting, May 30 – June 3, 2014. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4501
26. Tolaney S.M., Ziehr D.R., Guo H. et al. Phase II and biomarker study of cabozantinib in metastatic triple-negative breast cancer patients. *Oncologist* 2017;22:25–32. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0229
27. Agarwal N., Loriot Y., McGregor B.A. et al. Cabozantinib in combination with atezolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of cohort 6 of the COSMIC-021 study. In Abstract 5564 and poster 145 presented at ASCO Annual Meeting, May 29 – June 2, 2020. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5564
28. Caruso S., Calatayud A.L., Pilet J. et al. Analysis of liver cancer cell lines identifies agents with likely efficacy against hepatocellular carcinoma and markers of response. *Gastroenterology* 2019;157(3):760–76. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.001
29. 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;29:2660–6. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.4145
30. 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;25:1603–8. DOI: 10.1093/annonc/mdu184
31. Beuselinck B., Oudard S., Rixe O. et al. Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Ann Oncol* 2011;22:794–800.
32. Nguyen H.M., Ruppender N., Zhang X. et al. Cabozantinib inhibits growth of androgen-sensitive and castration-resistant prostate cancer and affects bone remodeling. *PLoS One* 2013;8:e78881.
33. Dai J., Zhang H., Karatsinides A. et al. Cabozantinib inhibits prostate cancer growth and prevents tumor-induced bone lesions. *Clin Cancer Res* 2014;20:617–30.
34. Nguyen L., Chapel S., Tran B.D., Lacy S. Cabozantinib exposure–response analyses of efficacy and safety in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. DOI: 10.1007/s10928-019-09659-y
35. Lacy S.A., Miles D.R., Nguyen L.T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cabozantinib. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:477–91. DOI: 10.1007/s40262-016-0461-9
36. Cabometyx (cabozantinib) (package insert). Alameda, CA: Exelixis, Inc.; 2019. Cabometyx Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_en.pdf.
37. Schwartz G., Darling J.O., Mindo M., Damicis L. Management of adverse events associated with cabozantinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Target Oncol* 2020;15:549–65. DOI: 10.1007/s11523-020-00736-8
38. Nguyen L., Holland J., Ramies D. et al. Effect of renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of cabozantinib. *J Clin Pharmacol* 2016;56:1130–40. DOI: 10.1002/jcph.714
39. Lacy S., Nielsen J., Yang B. et al. Population exposure-response analysis of cabozantinib efficacy and safety endpoints in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;81:1061–70. DOI: 10.1007/s00280-018-3579-7
40. Nguyen L., Chapel S., Tran B.D., Lacy S. Updated population pharmacokinetic model of cabozantinib integrating various cancer types including hepatocellular carcinoma. *J Clin Pharmacol* 2019;59:1551–61. DOI: 10.1002/jcph.1467
41. Schoffski P., Gordon M., Smith D.C. et al. Phase II randomised discontinuation trial of cabozantinib in patients with advanced solid tumours. *Eur J Cancer* 2017;86:296–304. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.09.011
42. Kelley R.K., Verslype C., Cohn A.L. et al. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol* 2017;28:528–34. DOI: 10.1093/annonc/mdw651.
43. Kudo M., Tsuchiya K., Kato N. et al. Cabozantinib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 multicenter study. *J Gastroenterol* 2021;56:181–90.
44. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378–90. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857
45. Rimassa L., Cicin I., Blanc J.-F. et al. Outcomes based on age in the phase 3 CELESTIAL trial of cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). In Abstract 4090 and poster 279 presented at ASCO Annual Meeting, June 1–5, 2018. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.409
46. Blanc J.F., Meyer T., Cheng A.-L. et al. Assessment of disease burden in the phase III CELESTIAL trial of cabozantinib (C) versus placebo (P) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Abstract 703P presented at ESMO Annual Meeting, October 19–23, 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdy282.086
47. Yau T., Cheng A.-L., Meyer T. et al. Outcomes by prior transarterial chemoembolization (TACE) in the phase III CELESTIAL trial

- of cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). In Abstract 704P presented at ESMO Annual Meeting, October 19–23, 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdy282.087
48. Kelley R.K., Ryoo B.Y., Merle P. et al. Second-line cabozantinib after sorafenib treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a subgroup analysis of the phase 3 CELESTIAL trial. ESMO Open 2020;5:e000714. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000714
 49. Miksad R., Cicin I., Chen Y. et al. Outcomes based on Albumin-Bilirubin (ALBI) grade in the phase 3 CELESTIAL trial of cabozantinib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). In Abstract O-022 presented at ESMO World GI Congress, July 3–6, 2019. DOI: 10.1093/annonc/mdz154.021
 50. El-Khoueiry A.B., Meyer T., Cheng A.L. et al. Outcomes for patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B liver function in the phase 3 CELESTIAL study of cabozantinib vs placebo. In Abstract O-24 presented at International Liver Cancer Association Virtual Conference, September 11–13, 2020.
 51. El-Khoueiry A.B., Meyer T., Cheng A.L. et al. Outcomes for patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B liver function in the phase 3 CELESTIAL study of cabozantinib vs placebo. In Abstract SO-9 presented at ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer, July 1–4, 2020.
 52. Abou-Alfa G.K., Mollon P., Meyer T. et al. Quality-adjusted life years assessment using cabozantinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) in the CELESTIAL trial. J Clin Oncol 2019;37(4 Suppl):207.
 53. Delos Santos S., Udayakumar S., Nguyen A. et al. A systematic review and network meta-analysis of second-line therapy in hepatocellular carcinoma. Curr Oncol 2020;27(6):300–6.
 54. Rimassa L., Danesi R., Pressiani T., Merle P. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors: improving outcomes for patients with hepatocellular carcinoma. Cancer Treat Rev 2019;77:20–8.
 55. Finkelmeiera F., Scheinerd B., Leyh C. et al. Cabozantinib in advanced hepatocellular carcinoma: efficacy and safety data from a international multicenter real-life cohort. Liver Cancer 2021;10:360–9.
 56. Tovoli F., Dadduzio V., De Lorenzo S. et al. Real-life clinical data of cabozantinib for unresectable hepatocellular carcinoma. Liver Cancer 2021;10:370–9.
 57. Yoo C., Kim J.H., Ryu M.H. et al. Clinical outcomes with multikinase inhibitors after progression on first-line atezolizumab plus bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multinational multicenter retrospective study. Liver Cancer 2021;10:107–14.
 58. Bang Y.H., Lee C., Yoo C. et al. Real-world efficacy and safety of cabozantinib in Korean patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective analysis. Ther Adv Med Oncol 2022;14:1–12.
 59. Ho W.J., Zhu Q., Durham J. et al. Neoadjuvant cabozantinib and nivolumab converts locally advanced HCC into resectable disease with enhanced antitumor immunity. Nat Cancer 2021;2(9):891–903. DOI: 10.1038/s43018-021-00234-4
 60. Yau T., Zagonel V., Santoro A. et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + cabozantinib (CABO) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): results from CheckMate 040. J Clin Oncol 2020;38(4 Suppl):478.
 61. Exelixis, Ipsen. Exelixis and Ipsen announce cabozantinib in combination with an immune checkpoint inhibitor significantly improved progression-free survival in phase 3 COSMIC-312 pivotal trial in patients with previously untreated advanced liver cancer. 2021.
 62. Kim H.D., Bang Y., Lee M.A. et al. Regorafenib in patients with advanced Child-Pugh B hepatocellular carcinoma: a multicentre retrospective study. Liver Int 2020;40(10):2544–52.
 63. Rimassa L., Kelley R.K., Meyer T. et al. Outcomes based on plasma biomarkers for the phase III CELESTIAL trial of cabozantinib (C) versus placebo (P) in advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). Ann Oncol 2019;30:v257–8. DOI: 10.1093/annonc/mdz247.006
 64. Rodríguez-Hernández M.A., Chapresto-Garzón R., Cadenas M. et al. Differential effectiveness of tyrosine kinase inhibitors in 2D/3D culture according to cell differentiation, p53 status and mitochondrial respiration in liver cancer cells. Cell Death Dis 2020;11:339.
 65. Esteban-Fabro R., Willoughby C.E., Piqué-Gili M. et al. Cabozantinib enhances Anti-PD1 activity and elicits a neutrophil-based immune response in hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 2022;28(11):2449–60. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2517
 66. Shlomai A., Leshno M., Goldstein D.A. Cabozantinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a costeffectiveness analysis. Ther Adv Gastroenterol 2019;12:1–8. DOI: 10.1177/1756284819878304
 67. Sieg M., Hartmann M., Settmacher U., Arefian H. Comparative cost-effectiveness of cabozantinib as second-line therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma in Germany and the United States. BMC Gastroenterol 2020;20:120.
 68. Liao W., Huang J., Hutton D. et al. Cost-effectiveness analysis of cabozantinib as second-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma. Liver Int 2019;00:1–9.

ORCID автора / ORCID of author

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
 Conflict of interest. The author declares no conflict of interests.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
 Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 03.10.2022. Принята к публикации: 24.10.2022.
 Article submitted: 03.10.2022. Accepted for publication: 24.10.2022.