

# Сунитиниб в терапии метастатического почечно-клеточного рака

И.Г. Русаков<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-0945-2498, e-mail: igorrusakov@mail.ru  
 А.А. Грицкевич<sup>2✉</sup>, ORCID: 0000-0002-5160-925X, e-mail: grekaa@mail.ru  
 Т.П. Байтман<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-3646-1664, e-mail: bit.t@mail.ru  
 А.Н. Шипилова<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-2012-5938, e-mail: shipilova@ixv.ru  
 С.В. Мишугин<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-6751-2399, e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

<sup>1</sup> Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

## Резюме

Стандарты лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) претерпели значительные изменения: от безуспешных попыток лучевой и цитостатической терапии до обнадеживающих результатов таргетной терапии и специфической иммунотерапии. Сунитиниб был в числе первых пероральных таргетных препаратов, одобренных для лечения ПКР. Он вошел в клиническую практику в 2006 г. и в настоящее время является одним из наиболее изученных и доказавших свою эффективность. Сунитиниб воздействует на рецепторы VEGFR, PDGFR, FGFR, c-KIT и RET, подавляя таким образом патологический ангиогенез, рост опухоли и метастазирование, а также стимулирует рост и развитие лимфатических сосудов.

Преимущество сунитиниба перед неспецифической иммунотерапией было доказано в исследованиях Motzer et al. В рандомизированных исследованиях COMPARZ, RECORD-3 и SWITCH подтверждено, что сунитиниб эффективнее ряда таргетных препаратов (пазопаниба, эверолимуса и сорафениба соответственно) в качестве первой линии терапии мПКР. Рандомизированное исследование III фазы CARMENA продемонстрировало значимость монотерапии сунитинибом для больных мПКР групп промежуточного и плохого прогноза. В целом за время применения сунитиниб хорошо зарекомендовал себя в качестве препарата первой линии терапии мПКР, о чем свидетельствует опубликованный в 2019 г. метаанализ рандомизированных контролируемых исследований и данных реальной клинической практики за 2006–2017 гг. И сейчас, несмотря на успехи иммунотерапевтического направления, терапия ингибиторами рецепторов тирозинкиназ, в том числе сунитинибом, по праву остается стандартом первой линии при благоприятном прогнозе, вариантом лечения при наличии противопоказаний к другим методам терапии и худшем прогнозе, применяется в последующих линиях терапии.

**Ключевые слова:** таргетная терапия, ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы рецепторов тирозинкиназ, иммунотерапия, метастатический почечно-клеточный рак

**Для цитирования:** Русаков И.Г., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Шипилова А.Н., Мишугин С.В. Сунитиниб в терапии метастатического почечно-клеточного рака. *Медицинский совет.* 2020;(9):136–145. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-136-145.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The role of sunitinib in the therapy of metastatic renal cell carcinoma

Igor G. Rusakov<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-0945-2498, e-mail: igorrusakov@mail.ru  
 Alexander A. Gritskevich<sup>2✉</sup>, ORCID: 0000-0002-5160-925X, e-mail: grekaa@mail.ru  
 Tatiana P. Baitman<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-3646-1664, e-mail: bit.t@mail.ru  
 Anna N. Shipilova<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-2012-5938, e-mail: shipilova@ixv.ru  
 Sergey V. Mishugin<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-6751-2399, e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

<sup>1</sup> City Clinical Hospital D.D. Pletneva; 32, 11 Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077

<sup>2</sup> A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

## Abstract

The standards of treatment for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) have changed significantly from unsuccessful attempts of radiation and cytostatic therapy to the encouraging results of targeted therapy and specific immunotherapy. Sunitinib has got into the practice in 2006, and now it's one of the most studied and approved. Sunitinib is one of the first oral targeted drugs for RCC. It affects such receptors as VEGFR1, 2, 3; PDGFR, FGFR, c-KIT, and RET, which take part in the pathologic angiogenesis, tumor growth, and metastasizing. Moreover, sunitinib stimulates the growth and development of lymphatic vessels, that deliver immunocytes to the tumor.

The advantage of sunitinib over non-specific immunotherapy has been proven by Motzer et al. The randomized trials COMPARZ, RECORD-3, and SWITCH have confirmed that sunitinib is more effective than several targeted drugs (pazopanib, everolimus, and sorafenib respectively) as the first line of treatment for mRCC. The randomized trial of the 3<sup>rd</sup> phase CARMENA has demonstrated the importance of sunitinib monotherapy for mRCC of intermediate and poor prognosis. In

general, sunitinib has been proven to be an effective first-line drug for mRCC, as it's evidenced in the comprehensive meta-analysis of real-world data and randomized controlled trials published between 2000 and 2017. Nowadays, despite the success of the immunotherapeutic direction, tyrosine kinase inhibitors, and particularly sunitinib, rightfully remain the standard for mRCC of favourable prognosis, the treatment option for worse prognosis in case of contraindications for other methods of therapy, and it's also used in subsequent therapy lines.

**Keywords:** targeted therapy, angiogenesis inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, immunotherapy, metastatic renal cell carcinoma

**For citation:** Rusakov I.G., Gritskovich A.A., Baitman T.P., Shipilova A.N., Mishugin S.V. The role of sunitinib in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):136–145. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-136-145.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы злокачественных новообразований (ЗНО) почки – как в мире, так и в России – сложно переоценить: они входят в десятку наиболее распространенных ЗНО, и заболеваемость продолжает расти. Так, в 2018 г. в России ПКР занял 10-е место в структуре заболеваемости, составив 4% от всех ЗНО. Впервые было выявлено 624 709 случаев ЗНО почки, а стандартизированный показатель заболеваемости ПКР составил 10 на 100 000 населения. При этом наблюдается значительный рост заболеваемости: +26% за 10 лет [1].

ПКР не случайно называют инцидентальным, отсутствие выраженной симптоматики особенно характерно для этого новообразования, а потому в 25–40% случаев заболевание выявляют случайно [2]. Вследствие длительного бессимптомного течения около 25–30% случаев впервые выявленного ПКР характеризуется отдаленным метастазированием, в двух третях случаев впервые выявленного мПКР имеет место множественное метастазирование. Наиболее частой локализацией отдаленных метастазов являются: легкие (у 45–60% пациентов), кости (30–40%), отдаленные лимфатические узлы (20–30%), печень (20–30%), надпочечники (8–10%), головной мозг (5–10%) [3]. На момент начала лечения у трети больных мПКР имеются жизнеугрожающие клинические проявления первичной опухоли, у 10–16% диагностируется опухолевый венозный тромбоз, у 29% – регионарные метастазы [4, 5].

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПКР

В настоящее время при локализованном ПКР предпочтение отдается хирургическим методам лечения. В случае распространенных форм заболевания используются методы таргетной терапии и иммунотерапии. Аблативные методики рассматриваются как альтернатива хирургическому лечению наряду с динамическим наблюдением у больных с высоким операционным риском, имеющих «малые» опухоли почки.

ЗНО почки не чувствительны к химио- и гормональной терапии в связи с наличием гена множественной лекарственной устойчивости MDR1, гиперэкспрессии фактора BCL-2 и глутатиона. Общий ответ на гормональную и химиотерапию не превышает 5% [6, 7]. ПКР относится к радиорезистентным заболеваниям. Лучевая терапия используется только в паллиативных целях. Она позволяет снизить болевой синдром и улучшить качество

жизни больных с нерезектабельными метастазами в головной мозг или костными метастазами, не отвечающими на другие консервативные методы лечения [7, 8]. Стереотаксическая терапия при мПКР изучается и достаточно перспективна [9, 10].

Хирургическое лечение эффективно и предпочтительно при локализованном ПКР. В современной клинической практике выполняются нефрэктомии (НЭ) и органосберегающие операции – резекции почки (РП). Объем операции определяется рядом критериев: размерами и локализацией опухоли, возрастом и коморбидностью пациента. Органосберегающее лечение особенно важно для пациентов с единственной (единственной функционирующей) почкой – как способ предотвратить развитие ренопривного состояния [9].

Хирургический подход сохраняет свои позиции и в лечении пациентов с мПКР: НЭ может быть выполнена с целью уменьшения объема опухоли перед системной терапией (в таком случае речь идет о циторедуктивной НЭ (цНЭ)), паллиативная НЭ (пНЭ) проводится для контроля местных симптомов первичной опухоли, метастазэктомия допустима при единичных метастазах [9].

пНЭ более 20 лет входила в «золотой стандарт» лечения мПКР, однако с развитием эффективной системной терапии вопрос о целесообразности НЭ приобретает все большую актуальность. В настоящее время более правильной будет замена термина «паллиативная» на «циторедуктивная» НЭ, поскольку таргетная терапия позволяет значительно повлиять на выживаемость больных распространенным ПКР. Несмотря на то, что спонтанный регресс метастатической болезни после удаления первичного очага описан, подобные случаи редки [11]. В эру системной неспецифической иммунотерапии интерферонами немедленная пНЭ имела преимущества, доказанные в рандомизированных контролируемых исследованиях Southwest Oncology Group (SWOG) и European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [12, 13]. Эффективность таргетной терапии, начало применения которой пришлось на середину 2000-х гг., заставила в ряде случаев усомниться в необходимости удаления первичной опухоли.

## ИСТОРИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПОЧКИ: НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Одним из первых «пересечение» онкологии и иммунологии обнаружил William Coley, в конце XIX в. показавший, что инъекция убитых бактерий в ткань остеосаркомы

может вызвать уменьшение размеров опухоли [14]. Первым этапом, «темной эпохой» в применении иммуно-терапии, продлившейся с 1992 по 2005 г., была неспецифическая иммунотерапия препаратами интерферона альфа (ИФНа) и интерлейкинов (ИЛ) (преимущественно высокодозного ИЛ2). Эффективность такой терапии была невысока: суммарный ответ на неспецифическую иммунотерапию не превышал 20%, эффект лечения был нестойким, ремиссии непродолжительными, а частота побочных реакций оставалась высокой [6, 15].

Антиканцерогенные свойства ИФНа связаны со способностью стимулировать систему репарации ДНК, моделировать экспрессию генов, вовлеченных в процесс канцерогенеза, подавлять клеточную репликацию онковирусов, контролировать ангиогенез, активировать эффекторные клетки (Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки), а также увеличивать клеточную адгезию, продукцию других цитокинов. Впервые ИФНа был описан в 1957 г. А. Isaacs и J. Lindenmann как фактор предположительно белковой природы, появление которого связали с противовирусной резистентностью клеток. Это явление ранее было описано как интерференция (взаимное подавление) вирусов, поэтому авторы назвали обнаруженный белковый фактор интерфероном. Антипролиферативный эффект был описан в 1962 г. К. Rausker, продемонстрировавшим временное снижение роста L-клеток при воздействии на них ИФНа. Что немаловажно, эффект наблюдался как на злокачественных, так и на доброкачественных клетках разных линий [16, 17].

Полипептидный фактор ИЛ2 является фактором роста Т-клеток, физиологическим митогеном для предшественников цитотоксических лимфоцитов. Он был идентифицирован как прототип представителя класса гормонов, влияющих на рост и функцию лимфоидных клеток. Кроме того, *in vitro* NK-клетки (натуральные киллеры) в среде с ИЛ2 созревают в ЛАК-клетки (лимфокин-активированные киллеры), активность которых на порядок выше. ИЛ2 является фактором роста В-лимфоцитов, стимулирует синтез антител, активирует систему комплемента. Его можно рассматривать как компонент «микрорэндокринной системы». Адекватное функционирование этой системы обеспечивается повышением уровня ИЛ2 в ответ на агент и экспрессией нормального количества рецепторов к нему на клетках. Одним из первых исследователей противоопухолевого действия ИЛ2 был S. Rosenberg, доказавший возможность достижения объективно регистрируемого эффекта при метастазах ПКР и меланомы кожи [16, 18].

Воздействие цитокинов не специфично, что объясняет широкий спектр побочных эффектов и, зачастую, непредсказуемость действия.

В 1977 г. J.M. Bishop и H.E. Varmus показали, что опухолевая клетка не является для организма абсолютно чужеродной. Чтобы стать опухолевой, клетка должна получить на мембрану сигнал, который через ряд рецепторов и белков-переносчиков достигает клеточного ядра, начинается транскрипция, создание аминокислот, в результате чего в дальнейшем происходит деление этой клетки [8]. Вероятно, именно это открытие сделало возможным раз-

витие специфической, таргетной терапии. Понимание молекулярного патогенеза ПКР позволило выявить определенные мишени для терапевтического воздействия. Введение в клиническую практику ингибиторов ангиогенеза произвело революцию в лечении мПКР.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА

В основе механизмов действия этой группы противоопухолевых препаратов лежит концепция «включения» ангиогенеза (angiogenic switch), впервые описанная J. Folkman в 1971 г.: для постоянного обеспечения быстро растущей опухолевой ткани кислородом и питательными веществами необходим более активный ангиогенез, подавление роста сосудов ведет к гибели опухолевых клеток [19, 20]. Гипоксия – один из основных факторов, стимулирующих ангиогенез и, соответственно, рост опухолевой ткани. Причиной активации ангиогенеза также может стать мутация опухоль-супрессорного гена Von Hippel-Lindau (VHL), имеющая место как в случаях спорадического светлоклеточного ПКР (сПКР) (по данным разных авторов, до 90%), так и при наследственной форме заболевания [21, 22]. В условиях нормоксии в неопухолевых тканях  $\alpha$ -субъединица фактора, индуцированного гипоксией (HIF- $\alpha$  – HypoxiaInducible Factor- $\alpha$ ), связывается с белком-продуктом гена VHL, который стимулирует разрушение HIF- $\alpha$  по протеосомному пути. При гипоксии, возникающей в опухолевой ткани вследствие активного роста, а также при инактивации гена VHL, HIF- $\alpha$  аккумулируется и активизирует транскрипцию ряда элементов. Это, в частности, приводит к гиперэкспрессии сосудисто-эндотелиального (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor), тромбоцитарного факторов роста (PDGF – Platelet Derived Growth Factor), трансформирующего фактора роста  $\alpha$  и  $\beta$  (TGF- $\alpha$  и  $\beta$  – transforming growth factor), факторов роста фибробластов (FGF), ангиопоэтинов (Ang 1,2) и соответствующих рецепторов, что активирует расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. Рост сосудов способствует увеличению поступления в опухолевую ткань кислорода и питательных веществ, что позволяет опухоли продолжить дальнейшее развитие [20, 23, 24].

Ингибиторы ангиогенеза могут предотвращать его активацию или способствовать деструкции «незрелой» ткани сосудов, уже сформировавшейся в результате опухолевого ангиогенеза [25].

## СУНИТИНИБ: ИСТОРИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Сунитиниб – один из наиболее изученных, доказавших свою эффективность препаратов таргетной терапии. В 2003 г. была доказана эффективность липофильного белка SU11248 *in vitro*: он подавлял рост клеточных культур, воздействуя на VEGF, SCF (stem-cell factor) и PDGF, а также индуцировал апоптоз эндотелиоцитов пупочной вены человека [26]. *In vivo* SU11248 продемонстрировал время- и дозозависимую противоопухолевую активность в эксперименте на мышах, которым были имплантированы

ксенографты различных человеческих опухолей [26–31]. Исследования метаболизма показали, что SU11248 преобразовывался цитохромом CYP3A4 в фармакологически активный метаболит SU012662, воздействовавший на VEGFR, PDGFR и SCF. SU012662 был основным метаболитом, выявлявшимся в плазме экспериментальных мышей, крыс и обезьян. В плазме собак преобладал другой метаболит, SU012487, однако у людей его обнаруживали реже [32, 33].

Высокая васкуляризация и значительный уровень VEGF опухолевой ткани позволили предположить, что исследуемое вещество будет эффективно при ПКР [33]. В ходе клинических исследований Faivre et al. установили оптимальную дозировку (50 мг/сут перорально в течение 4 недель, с двухнедельным перерывом) и ряд нежелательных побочных эффектов (выраженная слабость, артериальная гипертензия, дерматит) [34]. Дальнейшие исследования доказали эффективность и безопасность монотерапии сунитинибом для пациентов с мПКР, устойчивым к цитокинам; выявили прочие нежелательные побочные эффекты (бессимптомное повышение уровня липазы, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, диарея, рвота, стоматит); а также позволили сформулировать первые прогностические критерии [35–39].

После получения обнадеживающих данных было инициировано международное многоцентровое рандомизированное исследование III фазы, сравнивавшее сунитиниб с ИФН $\alpha$  в качестве 1-й линии лечения у 750 больных мПКР. Пациентов разделили на группу получавших сунитиниб по 50 мг/сут в течение 4 недель с двухнедельным перерывом ( $n = 375$ ) и группу, которой трижды в неделю выполняли инъекции 9 млн МЕ ИФН- $\alpha$  ( $n = 375$ ). Чувствительность к сунитинибу была выше: уровень объективных ответов – 31% против 6% ( $p < 0,000001$ ). Безрецидивная выживаемость (БРВ) также была значимо выше в группе сунитиниба: 11 против 5 мес. ( $p < 0,000001$ ). Наиболее частыми осложнениями терапии были слабость (7 и 11% соответственно), диарея (5 и 0%), дерматит (5 и 0%). Наиболее частыми лабораторными отклонениями были бессимптомное повышение уровня липазы (4 и 2%), нейтропения (11 и 7%), тромбоцитопения (8 и 0%). 30 (8%) пациентов из группы сунитиниба и 49 (13%) из группы ИФН $\alpha$  выбыли из исследования из-за побочных эффектов. После этого исследования, доказавшего преимущество ингибитора ангиогенеза (большой терапевтический эффект при сопоставимой токсичности), сунитиниб вошел в стандарт первой линии лечения мПКР [40–42].

В 2006 г. сунитиниб был зарегистрирован FDA как препарат первой линии в лечении мПКР<sup>1</sup>, в России это произошло в 2007 г. [24].

Сунитиниб входит в отдельную группу ингибиторов ангиогенеза – ингибиторы рецепторов тирозинкиназ. Активность этого препарата разнообразна: он обладает сродством к рецепторам VEGFR1, 2 и 3 (как известно, связывание VEGF-A с VEGFR-1 стимулирует миграцию

клеток эндотелия, с VEGFR-2 – пролиферацию клеток эндотелия и его проницаемость, с VEGFR-3 опосредует лимфогенез), PDGFR (PDGF участвует в регуляции эндотелиально-перичитарного взаимодействия), рецепторам c-KIT (c-KIT влияет на пролиферацию и миграцию клеток), EGFR (EGF обладает ангио- и митогенной активностью), FGFR (FGF также обладает митогенной активностью), RET (RET – рецептор тирозинкиназы, участвует в клеточном росте) [43–46]. Кроме того, было показано, что сунитиниб стимулирует рост и развитие лимфатических сосудов, благодаря чему происходит «доставка» иммунцитов к опухоли [47, 48].

Сунитиниб выпускается в трех дозировках – 50, 25 и 12,5 мг, что позволяет гибко регулировать его применение в зависимости от выраженности токсических проявлений. При необходимости дозировка сунитиниба может быть изменена с шагом 12,5 мг [24]. Более поздние исследования II фазы, в том числе одно рандомизированное исследование и ретроспективный анализ, показали, что применение сунитиниба ежедневно в дозе 50 мг/сут в течение двух недель с перерывом в одну неделю не менее эффективно и лучше переносится пациентами, чем терапия по стандартной схеме [49–53].

Сунитиниб эффективен вне зависимости от возраста пациента. В ретроспективном исследовании, включавшем более 1000 ранее не получавших лечения больных мПКР, не было разницы в БРВ (средний показатель 11 против 10 мес.) и ОВ (средний показатель, 26 против 24 мес.) пациентов  $< 70$  и  $\geq 70$  лет соответственно. Те же данные получены для пациентов, резистентных к предшествующей терапии цитокинами. Как бы то ни было, у пациентов старше 70 лет чаще отмечали нежелательные побочные эффекты терапии сунитинибом [54].

Анализ нескольких исследований клинического применения препарата позволил выявить различия эффекта сунитиниба для представителей европейской и азиатской популяций [55–59]. В сравнении с европейцами азиаты показали схожие результаты по ОВ и БРВ при большей чувствительности к сунитинибу и большей частоте развития нежелательных побочных эффектов, что, вероятно, обусловлено особенностями абсорбции и метаболизма [55, 58, 60].

Неодинаково воздействие сунитиниба и на морфологически различные подтипы ПКР. Различные подтипы ПКР характеризуются уникальными генетическими поломками и паттернами экспрессии генов. Действие системной терапии различно. Около 80–90% ПКР составляет сПКР, следующими за ним по распространенности являются папиллярный (хромофильный) (10–15%), хромофобный (4–5%), рак собирательных канальцев (1–2%), медуллярная карцинома (1–2%), прочие варианты [61]. На данный момент наиболее изучен патогенез сПКР. Основой теории молекулярного патогенеза сПКР стали исследования болезни VHL. VHL характеризуется развитием гемангиобластом мозжечка и спинного мозга, ангиом сетчатки, феохромоцитом, кист и опухолей почек. сПКР развивается у 40–60% пациентов с VHL, такие опухоли характеризуются мультицентричностью и билате-

<sup>1</sup> Sutent (Sunitinib Malate) Capsules. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2006/021938s000\\_021968s000\\_Sutent.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021938s000_021968s000_Sutent.cfm).

ральностью поражения, а также ранним началом заболевания. Генетический анализ случаев VHL-ассоциированного ПКР демонстрирует потерю гетерозиготности VHL-локуса хромосомы 3p25, та же особенность отмечена в 75–90% случаев спорадического сПКР. Это позволило предположить, что ген VHL участвует в патогенезе сПКР, что приводит к избыточному синтезу VEGF.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями сунитиниб следует применять в лечении пациентов с благоприятным прогнозом, страдающих светлоклеточным мПКР. Этот препарат также доказал свою эффективность в лечении папиллярного мПКР у пациентов благоприятного прогноза, а также равные и лучшие результаты в сравнении с эверолимусом в исследованиях ASPEN, ESPN, RECORD-3 [62–65]. В связи с ограниченностью выборки в настоящее время нет статистически достоверных данных об эффективности сунитиниба при более редких гистологических подтипах ПКР [66].

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ И НЕФРЭКТОМИЯ

В рандомизированном клиническом исследовании SURTIME, в котором сравнивались отдаленные результаты лечения в группе цНЭ с последующей терапией сунитинибом и в группе терапии сунитинибом (три курса) и отсроченного выполнения НЭ при отсутствии прогрессирования после таргетной терапии, показана тенденция к преимуществу отсроченной НЭ. В исследование были включены 99 больных светлоклеточным мПКР, где первичная опухоль была резектабельна. Отсроченная НЭ не ухудшала 28-дневную БРВ ( $p = 0,61$ ). Медиана общей выживаемости (ОВ) больных составила 32,4 мес. в группе отсроченного хирургического лечения и 15,0 мес. в группе немедленной НЭ ( $p = 0,03$ ). В группе отсроченной НЭ 48 из 49 пациентов получили сунитиниб, в группе немедленного хирургического лечения – только 40 из 50 больных. Прогрессирование заболевания перед планируемой НЭ стало причиной невыполнения операции у 14 пациентов, получавших на первом этапе сунитиниб [67].

Как бы то ни было, не доказано, что отсроченное начало таргетной терапии после цНЭ является независимым предиктором уменьшения ОВ больных мПКР. Так, по результатам исследования S.L. Woldu et al., проанализировавших данные 2716 пациентов (2006–2012 гг.) из национального канцер-регистра США, время от операции до начала таргетной терапии не коррелировало с продолжительностью лекарственного лечения (время от начала таргетной терапии до смерти пациента;  $p = 0,08$ ). Отсроченным считалось начало терапии более чем через 6 месяцев после хирургического лечения [68].

Одним из значимых в определении роли цНЭ и таргетной терапии при мПКР стало исследование CARMENA. В этом исследовании III фазы с дизайном non-inferiority проводилось сравнение результатов лечения 450 больных светлоклеточным мПКР групп промежуточного и плохого прогноза по критериям Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), рандомизированных на группу НЭ + сунитиниб (стандартная терапия) и группу сунитиниба.

Основной конечной точкой являлась ОВ больных. Результаты в группе сунитиниба были не хуже, чем в группе стандартной терапии (относительный риск 0,89; 95% ДИ 0,71–1,10; верхняя граница для исследования non-inferiority  $\leq 1,20$ ). Медиана ОВ составила 13,9 мес. в группе НЭ + сунитиниб против 18,4 мес. в группе сунитиниба. Однако в каждой группе рандомизации имели место отклонения от критериев включения: часть пациентов в группе НЭ + сунитиниб не получали лекарственного ( $n = 40$ ) или оперативного ( $n = 16$ ) лечения, 38 пациентов в группе сунитиниба были прооперированы. Основным выводом исследования CARMENA является то, что терапия сунитинибом не уступает по эффективности выполнению цНЭ с последующей терапией сунитинибом у больных мПКР групп промежуточного и плохого прогноза [69].

Таким образом, цНЭ при мПКР допустима лишь в группе благоприятного и, в некоторых случаях, промежуточного прогноза при потенциальной резектабельности первичной опухоли, если пациент способен перенести операцию. Немедленная цНЭ рекомендована пациентам с олигометастазами, если возможно выполнить их полное удаление. Вариант цНЭ должен быть рассмотрен при жизнеугрожающих состояниях, связанных с наличием первичной опухоли (гематурия, токсико-анемический синдром и др.). Отсроченная цНЭ показана пациентам группы промежуточного прогноза со светлоклеточным мПКР, которым будет проводиться системная терапия (в частности, сунитинибом) [9, 61].

## ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ МПКР

В настоящее время нет универсальных критериев отбора пациентов для цНЭ. Решение принимается на основе общего состояния пациента, данных лучевой диагностики первичной опухоли и вторичного поражения, а в некоторых центрах – и данных гистологического исследования материала, полученного при биопсии. В целом эти критерии направлены на выявление пациентов, которые смогут получить системную терапию после хирургического лечения [70].

Больные диссеминированным ПКР представляют собой разнородную в прогностическом отношении группу. Для оценки прогноза пациентов, которым проводилась неспецифическая иммунотерапия, была разработана прогностическая модель MSKCC. Неблагоприятными прогностическими факторами, негативно влияющими на ОВ больных, в соответствии с MSKCC являются: соматический статус (индекс Карновского менее 70%), повышение уровня ЛДГ более 1,5 от верхней границы нормы; уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы; уровень скорректированного  $Ca^{2+}$  в сыворотке крови более 10 мг/дл или более 2,5 ммоль/л; интервал от первичного установления диагноза ПКР до начала терапии менее 1 года.

В соответствии с моделью MSKCC пациентов с мПКР подразделяют на три группы:

- группа благоприятного прогноза (нет факторов риска, медиана выживаемости  $\approx 30$  мес.);

■ группа промежуточного прогноза (1–2 фактора риска, медиана выживаемости ≈ 14 мес.);

■ группа плохого прогноза (≥3 факторов риска, медиана выживаемости ≈ 6 мес.).

Для определения прогноза при проведении специфической, таргетной, системной терапии у ранее нелеченных больных в 2010 г. была разработана прогностическая модель International Metastatic Database Consortium (IMDC). В исследовании IMDC пациенты с предполагаемой ОВ менее 12 мес. или четырьмя и более неблагоприятными прогностическими факторами не получали преимуществ от цНЭ. К неблагоприятным прогностическим факторам, по IMDC, относятся анемия, тромбоцитоз, нейтрофилия, концентрация Ca<sup>2+</sup> в сыворотке крови более 2,4 ммоль/л, индекс Карновского менее 80%, менее 1 года от постановки диагноза до начала лечения. В результате удалось выделить следующие прогностические группы:

■ группа благоприятного прогноза (нет факторов риска, медиана выживаемости ≈ 43,3 мес.);

■ группа промежуточного прогноза (1–2 фактора риска, медиана выживаемости ≈ 22,5 мес.);

■ группа неблагоприятного прогноза (≥3 факторов риска, медиана выживаемости ≈ 7,8 мес.) [71].

По результатам исследования COMPARZ, ОВ пациентов, получавших сунитиниб или пазопаниб, составила 29,1 и 28,3 мес. соответственно [72, 73]. Для сравнения, медиана выживаемости для пациентов с мПКР до появления иммунотерапии не превышала 6 мес. [74].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на формирование новых стандартов и трендов в лечении мПКР, таргетная терапия – и в том числе монотерапия ингибиторами ангиогенеза – не должна расцениваться как устаревший вариант лечения. За время применения сунитиниб хорошо зарекомендовал себя в качестве препарата первой линии терапии мПКР, о чем свидетельствует опубликованный в 2019 г. метаанализ данных 3611 исследований клинического применения и рандомизированных контролируемых исследований за 2006–2017 гг. Средняя БРВ составила 9,3 мес., медиана ОВ – 23 мес., уровень ответа на терапию – 27,9% [75].

Одним из современных трендов является применение комбинации ингибиторов ангиогенеза и иммунотерапии, однако вопрос выбора второй линии – для пациента, уже получившего лечение ингибиторами ангиогенеза и иммунотерапию, – не решен. Кроме того, практикующему онкологу приходится считаться с экономической составляющей лечения, его «финансовой токсичностью» [66]. В настоящее время терапия ингибиторами тирозинкиназ, в том числе сунитинибом, по праву остается стандартом первой линии при благоприятном прогнозе, вариантом лечения при наличии противопоказаний к другим методам терапии и худшем прогнозе, применяется в последующих линиях терапии [9].

Поступила / Received 12.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 28.05.2020

Принята в печать / Accepted 10.06.2020

## Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/files/medstat/2018.pdf>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236 с. Режим доступа: <https://nood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Statichticheskiy-ezhgodnik-Gercena-2018.pdf>.
- Adashek J.J., Aydin A.M., Kim P., Spiess P.E. The role of metastasectomy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *AME Med J.* 2019;4:30–41. doi: 10.21037/amj.2019.06.02.
- Martínez-Salamanca J.I., Linares E., González J., Bertini R., Carballido J.A., Chromeckí T. et al. Lessons learned from the International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC). *Curr Urol Rep.* 2014;15:404. doi: 10.1007/s11934-014-0404-7.
- Волкова М.И., Климов А.В., Черняев В.А. Паллиативная нефрэктомия: все ли больные нуждаются в операции? *Злокачественные опухоли.* 2016;(4–1):115–118. Режим доступа: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/299/269>.
- Yagoda A., Abi-Rached B., Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983–1993. *Semin Oncol.* 1995;22(1):42–60. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7855619/>
- Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A., Merseburger A.S., Mulders P.F., Patard J.J., Sinescu I.C. Renal Cell Carcinoma Guideline. *European Urology.* 2007;51(6):1502–1510. doi: 10.1016/j.eururo.2007.03.035.
- Русаков И.Г. Вторая линия таргетной терапии больных с метастатическим раком почки. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2011;(2–3):114–115. Режим доступа: <https://euro.ru/article/vtoraya-liniya-targetnoi-terapii-bolnykh-s-metastaticheskim-rakom-pochki>.
- Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y., Bensalah K., Babstani S., Fernández-Pello S. et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol.* 2019;75:799–810. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.011.
- Деньгина Н.В., Митин Т.В., Гамаюнов С.В., Сафина С.З., Крейнина Ю.М., Тимофеев И.В. Стереотаксическая лучевая терапия экстракраниальных метастазов почечно-клеточного рака в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы и иммунотерапией: первые результаты клинического исследования в фазе (VOLGA STUDY). *Злокачественные опухоли.* 2019;9(3):57–64. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-57-64.
- Elhilali M.M., Gleave M., Fradet Y., Davis I., Venner P., Saad F. et al. Placebo-associated remissions in a multicentre, randomized, double-blind trial of interferon gamma-1b for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2000;86(6):613–617. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00880.x.
- Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A., Bearman S.J., Roy V., McGrath P.C. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 2001;345:1655–1659. doi: 10.1056/NEJMoa003013.
- Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H., Prigock L., Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358(9286):966–970. doi: 10.1016/s0140-6736(01)06103-7.
- Rezaei N., Keshavarz-Fathi M. (eds.) *Vaccines for Cancer Immunotherapy. An Evidence-Based Review on Current Status and Future Perspectives.* 1st ed. Academic Press; 2018. 198 p. Available at: <https://www.elsevier.com/books/vaccines-for-cancer-immunotherapy/rezaei/978-0-12-814039-0>.
- Eisen T., Christmas T. (eds.) *Clinical progress in renal cancer.* London, CRC Press; 2007. 224 p. doi: 10.3109/9780203931615.
- Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Тимофеев И.В. Успехи и неудачи применения цитокинов в лекарственной терапии некоторых солидных опухолей. *Практическая онкология.* 2003;4(5):140–147. Режим доступа: [https://rosoncology.ru/library/journals/practical\\_oncology/arh015/03.pdf](https://rosoncology.ru/library/journals/practical_oncology/arh015/03.pdf).
- Bekisz J., Baron S., Balinsky C., Morrow A., Zoon K.C. Antiproliferative Properties of Type I and Type II Interferon. *Pharmaceuticals.* 2010;3(4):994–1015. doi: 10.3390/ph3040994.
- Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Leitman S., Chang A.E., Ettinghausen S.E. et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 1985;313(23):1485–1492. doi: 10.1056/NEJM198512055132327.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971;285(21):1182–1186. doi: 10.1056/NEJM197111182852108.
- Mukherjee A., Madamsetty V.S., Paul M.K., Mukherjee S. Recent Advancements of Nanomedicine towards Antiangiogenic Therapy in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):455. doi: 10.3390/ijms21020455.
- Singer E.A., Gupta G.N., Srinivasan R. Targeted Therapeutic Strategies for the Management of Renal Cell Carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2012;24(3):284–290. doi: 10.1097/CCO.0b013e328351c646.
- Moore L.E., Nickerson M.L., Brennan P., Toro J.R., Jaeger E., Rinsky J. et al. Von Hippel-Lindau (VHL) inactivation in sporadic clear cell renal cancer: associations with germline VHL polymorphisms and etiologic risk factors. *PLoS Genet.* 2011;7(10):e1002312. doi: 10.1371/journal.pgen.1002312.
- Kamura T., Sato S., Iwai K., Czyzyk-Krzeska M., Conaway R.C., Conaway J.W. Activation of HIF1alpha ubiquitination by a reconstituted von Hippel-

- Lindau (VHL) tumor suppressor complex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;97(19):10430–10435. doi: 10.1073/pnas.190332597.
24. Калининский А.С., Алексеев Б.Я. Эффективность Сунитиниба в таргетной терапии метастатического рака почки. *Онкоурология*. 2009;5(3):63–67. doi: 10.17650/1726-9776-2009-5-3-63-67.
  25. Mukherjee S., Patra C.R. Therapeutic application of anti-angiogenic nanomaterials in cancers. *Nanoscale*. 2016;25(12):12444–12470. doi: 10.1039/c5nr07887c.
  26. Mendel D.B., Laird A.D., Xin X., Louie S.G., Christensen J.G., Li G. et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res*. 2003;9(1):327–337. Available at: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/9/1/327.long>.
  27. Abrams T.J., Lee J.B., Murray L.J., Pryer N.K., Cherrington J.M. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther*. 2003;2(5):471–478. Available at: <https://mct.aacrjournals.org/content/2/5/471.long>.
  28. Abrams T.J., Murray L.J., Pesenti E., Holway V.W., Colombo T., Lee L.B. et al. Preclinical evaluation of the tyrosine kinase inhibitor SU11248 as a single agent and in combination with "standard of care" therapeutic agents for the treatment of breast cancer. *Mol Cancer Ther*. 2003;2(10):1011–1021. Available at: <https://mct.aacrjournals.org/content/2/10/1011.long>.
  29. Murray L.J., Abrams T.J., Long K.R., Ngai T.J., Olson L.M., Hong W. et al. SU11248 inhibits tumor growth and CSF-1R-dependent osteolysis in an experimental breast cancer bone metastasis model. *Clin Exp Metastasis*. 2003;20:757–766. doi: 10.1023/b:clin.0000006873.65590.68.
  30. Morimoto A.M., Tan N., West K., McArthur G., Toner G.C., Manning W.C. et al. Gene expression profiling of human colon xenograft tumors following treatment with SU11248, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor. *Oncogene*. 2004;23:1618–1626. doi: 10.1038/sj.onc.1207268.
  31. Yee K.W., Schittenhelm M., O'Farrell A.M., Town A.R., McGreevey L., Bainbridge T. et al. Synergistic effect of SU11248 with cytarabine or daunorubicin on FLT3 ITD-positive leukemic cells. *Blood*. 2004;104(13):4202–4209. doi: 10.1182/blood-2003-10-3381.
  32. Baratte S., Sarati S., Frigerio E., James C.A., Ye C., Zhang Q. Quantitation of SU11248, an oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, and its metabolite in monkey tissues by liquid chromatography with tandem mass spectrometry following semi-automated liquid-liquid extraction. *J Chromatogr A*. 2004;1024(1–2):87–94. doi: 10.1016/j.chroma.2003.10.085.
  33. Le Tourneau C., Raymond E., Faivre S. Sunitinib: a novel tyrosine kinase inhibitor. A brief review of its therapeutic potential in the treatment of renal carcinoma and gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(2):341–348. doi: 10.2147/tcrm.2007.3.2.341.
  34. Faivre S., Delbaldo C., Vera K., Robert C., Lozahic S., Lassau N. et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):25–35. doi: 10.1200/JCO.2005.02.2194.
  35. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H., Reuter V., Russo P., Marion S., Mazumdar M. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(3):454–463. doi: 10.1200/JCO.2004.06.132.
  36. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M., Curti B.D., George D.J., Hudes G.R. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006;295(21):2516–2524. doi: 10.1001/jama.295.21.2516.
  37. Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G., Hudes G.R., Wilding G., Figlin R.A. et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):16–24. doi: 10.1200/JCO.2005.02.2574.
  38. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak M.D., Bukowski R.M., Rixe O., Oudard S. et al. Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon- $\alpha$  as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*. 2006;24(18s). Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18\\_suppl.lba3](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.lba3).
  39. Deprimo S.E., Bello C.L., Smeraglia J., Baum C.M., Spinella D., Michaelson D., Motzer R.J. Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: modulation of VEGF and VEGF-related proteins. *J Transl Med*. 2007;5:32. doi: 10.1186/1479-5876-5-32.
  40. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Rixe O. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115–124. doi: 10.1056/NEJMoa065044.
  41. Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Négrier S. et al. Overall survival with Sunitinib versus interferon- $\alpha$  as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*. 2008;26(15S):5024. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15\\_suppl.5024](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.5024).
  42. Kollmannsberger C., Soulières D., Wong R., Scalera A., Gaspo R., Bjarnason G. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. *Cun Urol Ass J*. 2007;1(2S):41–54. doi: 10.5489/cuaj.67.
  43. Баныра О.Б., Шуляк А.В. Блокада ангиогенеза в терапии рака почки: механизмы, особенности и перспективы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2011;1(1):59–67. Режим доступа: [https://euro.ru/sites/default/files/10\\_1.pdf](https://euro.ru/sites/default/files/10_1.pdf).
  44. Qin S., Li A., Yi M., Yu S., Zhang M., Wu K. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Journal of Hematology & Oncology*. 2019;12:27. doi: 10.1186/s13045-019-0718-5.
  45. Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77:1745–1770. doi: 10.1007/s00018-019-03551-7.
  46. Kuo C.J. Overview of angiogenesis inhibitors. *UpToDate*. Apr 2020:1–11. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-angiogenesis-inhibitors/print>.
  47. Dufes M., Giuliano S., Ambrosetti D., Claren A., Ndiaye P.D., Matri M. et al. Sunitinib stimulates expression of VEGFC by tumor cells and promotes lymphangiogenesis in clear cell renal cell carcinomas. *Cancer Res*. 2017;77(5):1212–1226. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3088.
  48. Deleuze A., Saout J., Dugay F., Peyronnet B., Mathieu R., Verhoes G. et al. Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma: The Future Is Now. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2532. doi: 10.3390/ijms21072532.
  49. Bjarnason G.A., Khalil B., Hudson J.M., Williams R., Milot L.M., Atri M. et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature. *Urol Oncol*. 2014;32(4):480–487. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.10.004.
  50. Atkinson B.J., Kalra S., Wang X., Bathala T.K., Corn P., Tannir N.M., Jonasch E. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules. *J Urol*. 2014;191(3):611–618. doi: 10.1016/j.juro.2013.08.090.
  51. Najjar Y.G., Mittal K., Elson P., Wood L., Garcia J.A., Dreicer R., Rini B.I. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2014;50(6):1084–1089. doi: 10.1016/j.ejca.2014.01.025.
  52. Lee J.L., Kim M.K., Park I., Ahn J.H., Lee D.H., Ryouo H.M. et al. Randomized phase II trial of sunitinib four weeks on and two weeks off versus two weeks on and one week off in metastatic clear-cell type renal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol*. 2015;26(11):2300–2305. doi: 10.1093/annonc/mdv357.
  53. Bracarda S., Iacovelli R., Boni L., Rizzo M., Derosa L., Rossi M. et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol*. 2016;27:366. doi: 10.1093/annonc/mdv589.
  54. Hutson T.E., Bukowski R.M., Rini B.I., Larkin J.M., Figlin R.A. et al. Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;110(5):1125–1132. doi: 10.1038/bjc.2013.832.
  55. Miyake H., Miyazaki A., Harada K., Fujisawa M. Assessment of efficacy, safety and quality of life of 110 patients treated with sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: experience in real-world clinical practice in Japan. *Med Oncol*. 2014;31:978. doi: 10.1007/s12032-014-0978-4.
  56. Pan X., Huang H., Huang Y., Liu B., Cui X., Gan S. et al. Sunitinib dosing schedule 2/1 improves tolerability, efficacy, and healthrelated quality of life in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2015;33(268):e9–15. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.03.008.
  57. Sheng X., Chi Z., Cui C., Si L., Li S., Tang B. et al. Efficacy and safety of sorafenib versus sunitinib as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: largest single-center retrospective analysis. *Oncotarget*. 2016;7:27044–27054. doi: 10.18632/oncotarget.7395.
  58. Tan H.S., Li H., Hong Y.W., Toh C.K., Wong A., Lopes G. et al. Efficacy and safety of an attenuated-dose sunitinib regimen in metastatic renal cell carcinoma: results from a prospective registry in singapore. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(4):e285–295. doi: 10.1016/j.clgc.2014.11.004.
  59. Zhang H.L., Sheng X.N., Li X.S., Wang H.K., Chi Z.H., He Z.S. et al. Sorafenib versus sunitinib as first-line treatment agents in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma: the largest multicenter retrospective analysis of survival and prognostic factors. *BMC Cancer*. 2017;17:16. doi: 10.1186/s12885-016-3016-4.
  60. Guo J., Jin J., Oya M., Uemura H., Takahashi S., Tatsugami K. et al. Safety of pazopanib and sunitinib in treatment-naive patients with metastatic renal cell carcinoma: Asian versus non-Asian subgroup analysis of the COMPARZ trial. *J Hematol Oncol*. 2018;11:69. doi: 10.1186/s13045-018-0617-1.
  61. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Попов А.М., Харкевич Г.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-клеточного рака. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(3S2):498–506. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-30.pdf>.
  62. Armstrong A.J., Halabi S., Eisen T., Broderick S., Stadler W.M., Jones R.J. et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):378–388. doi: 10.1016/S1473-2045(15)00515-X.
  63. Tannir N.M., Jonasch E., Albiges L., Altinmakas E., Ng C.S., Matin S.F. et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol*. 2016;69(5):866–874. doi: 10.1016/j.eururo.2015.10.049.
  64. Knox J.J., Barrios C.H., Kim T.M., Cosgriff T., Srimuninimit V., Pittman K. et al. Final overall survival analysis for the phase II RECORD-3 study of first-line everolimus followed by sunitinib versus first-line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1339–1345. doi: 10.1093/annonc/mdx075.
  65. Motzer R.J., Barrios C.H., Kim T.M., Falcon S., Cosgriff T., Harker W.G. et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(5):2765–2772. doi: 10.1200/JCO.2013.54.6911.
  66. Choueiri T.K., Pal S.K. The treatment of advanced non-clear cell renal carcinoma. *UpToDate*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/the-treatment-of-advanced-non-clear-cell-renal-carcinoma>.
  67. Bex A., Mulders P., Jewett M., Wagstaff J., van Thienen J.V., Blank C.U. et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib.

- tinib: the SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):164–170. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5543.
68. Woldu S.L., Matulay J.T., Clinton T.N., Singla N., Freifeld Y., Sanli O. et al. Incidence and outcomes of delayed targeted therapy after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal-cell carcinoma: a nationwide cancer registry study. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16(6):e1221–35. doi: 10.1016/j.clgc.2018.08.001.
69. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S., Colas S., Beauval J.-B., Bensalah K. et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(5):417–427. doi: 10.1056/NEJMoa1803675.
70. Choueiri T.K., Xie W., Kollmannsberger C., North S., Knox J.J., Lampard J.G. et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol.* 2011;185(1):60–66. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.012.
71. Heng D.Y., Choueiri T.K., Rini B.I., Lee J., Yuasa T., Pal S.K. et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol.* 2014;25(1):149–154. doi: 10.1093/annonc/mdt492.
72. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D., Reeves J., Hawkins R., Guo J. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369:722–731. doi: 10.1056/NEJMoa1303989.
73. Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L., Choueiri T.K. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med.* 2014;370:1769–1770. doi: 10.1056/NEJMc1400731.
74. Motzer R.J., Bander N.H., Nanus D.M. Renal-cell carcinoma. *New Eng J Med.* 1996;335:865–875. doi: 10.1056/NEJM199609193351207.
75. Moran M., Nickens D., Adcock K., Bennetts M., Desscan A., Charnley N., Fife K. Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World and Clinical Trials Data. *Target Oncol.* 2019;14(4):405–416. doi: 10.1007/s11523-019-00653-5.
1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.) *Morbidity and mortality of cancer in Russia, 2018.* Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRR of the Ministry of Health of Russia; 2019. 250 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/files/med-stat/2018.pdf>.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.) *The state of cancer care in Russia, 2018.* Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRR of the Ministry of Health of Russia; 2019. 236 p. (In Russ.) Available at: <https://nood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Staticheskij-ezhgodnik-Gercena-2018.pdf>.
3. Adashek J.J., Aydin A.M., Kim P., Spiess P.E. The role of metastasectomy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *AME Med J.* 2019;4:30–41. doi: 10.21037/amj.2019.06.02.
4. Martínez-Salamanca J.I., Linares E., González J., Bertini R., Carballido J.A., Chromceki T. et al. Lessons learned from the International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC). *Curr Urol Rep.* 2014;15:404. doi: 10.1007/s11934-014-0404-7.
5. Volkova M.I., Klimov A.V., Chernyaev V.A. Palliative nephrectomy: do all patients need surgery? *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours.* 2016;(4–1):115–118. (In Russ.) Available at: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/299/269>.
6. Yagoda A., Abi-Rached B., Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983–1993. *Semin Oncol.* 1995;22(1):42–60. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7855619/>
7. Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A., Merseburger A.S., Mulders P.F., Patard J.J., Sinescu I.C. Renal Cell Carcinoma Guideline. *European Urology.* 2007;51(6):1502–1510. doi: 10.1016/j.eururo.2007.03.035.
8. Rusakov I.G. Second-line target therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology.* 2011;(2–3):114–115. (In Russ.) Available at: <https://ecuro.ru/article/vtoraya-liniya-targetnoi-terapii-bolnykh-s-metastaticheskimi-rakom-pochki>.
9. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y., Bensalah K., Dabestani S., Fernández-Pello S. et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol.* 2019;75:799–810. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.011.
10. Dengina N.V., Mitin T., Gamayunov S.V., Safina S., Kreinina Y.M., Tsimafeyev I.V. Phase 1b multicenter study of the safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy for extracranial renal cell carcinoma metastases in combination with tyrosine kinase inhibitors or checkpoint inhibitors (VOLGA STUDY). *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant tumours.* 2019;9(3):57–64. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-57-64.
11. Elhilali M.M., Gleave M., Fradet Y., Davis I., Venner P., Saad F. et al. Placebo-associated remissions in a multicentre, randomized, double-blind trial of interferon gamma-1b for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2000;86(6):613–617. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00880.x.
12. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A., Bearman S.I., Roy V., McGrath P.C. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 2001;345:1655–1659. doi: 10.1056/NEJMoa003013.
13. Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H., Prigock L., Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358(9286):966–970. doi: 10.1016/s0140-6736(01)06103-7.
14. Rezaei N., Keshavarz-Fathi M. (eds.) *Vaccines for Cancer Immunotherapy. An Evidence-Based Review on Current Status and Future Perspectives. 1st ed.* Academic Press; 2018. 198 p. Available at: <https://www.elsevier.com/books/vaccines-for-cancer-immunotherapy/rezaei/978-0-12-814039-0>.
15. Eisen T., Christmas T. (eds.) *Clinical progress in renal cancer.* London, CRC Press; 2007. 224 p. doi: 10.3109/9780203931615.
16. Demidov L.V., Kharkevich G.Yu., Timofeev I.V. Highs and lows of the use of cytokines in the drug therapy of some solid tumours. *Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology.* 2003;4(5):140–147. (In Russ.) Available at: [https://rosoncweb.ru/library/journals/practical\\_oncology/arh015/03.pdf](https://rosoncweb.ru/library/journals/practical_oncology/arh015/03.pdf).
17. Bekisz J., Baron S., Balinsky C., Morrow A., Zoon K.C. Antiproliferative Properties of Type I and Type II Interferon. *Pharmaceuticals.* 2010;3(4):994–1015. doi: 10.3390/ph3040994.
18. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Leitman S., Chang A.E., Ettinghausen S.E. et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 1985;313(23):1485–1492. doi: 10.1056/NEJM198512053132327.
19. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971;285(21):1182–1186. doi: 10.1056/NEJM197111182852108.
20. Mukherjee A., Madamsetty V.S., Paul M.K., Mukherjee S. Recent Advancements of Nanomedicine towards Antiangiogenic Therapy in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):455. doi: 10.3390/ijms21020455.
21. Singer E.A., Gupta G.N., Srinivasan R. Targeted Therapeutic Strategies for the Management of Renal Cell Carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2012;24(3):284–290. doi: 10.1097/CCO.0b013e328351c646.
22. Moore L.E., Nickerson M.L., Brennan P., Toro J.R., Jaeger E., Rinsky J. et al. Von Hippel-Lindau (VHL) inactivation in sporadic clear cell renal cancer: associations with germline VHL polymorphisms and etiologic risk factors. *PLoS Genet.* 2011;7(10):e1002312. doi: 10.1371/journal.pgen.1002312.
23. Kamura T., Sato S., Iwai K., Czyzyk-Krzeska M., Conaway R.C., Conaway J.W. Activation of HIF1alpha ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;97(19):10430–10435. doi: 10.1073/pnas.190332597.
24. Kalpinskij A.S., Alekseev B.Ya. Efficacy of Sunitinib in targeted therapy for metastatic kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology.* 2009;5(3):63–67. (In Russ.) doi: 10.17650/1726-9776-2009-5-3-63-67.
25. Mukherjee S., Patra C.R. Therapeutic application of anti-angiogenic nanomaterials in cancers. *Nanoscale.* 2016;(25):12444–12470. doi: 10.1039/c5nr07887c.
26. Mendel D.B., Laird A.D., Xin X., Louie S.G., Christensen J.G., Li G. et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res.* 2003;9(1):327–337. Available at: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/9/1/327.long>.
27. Abrams T.J., Lee J.B., Murray L.J., Pryer N.K., Cherrington J.M. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther.* 2003;2(5):471–478. Available at: <https://mct.aacrjournals.org/content/2/5/471.long>.
28. Abrams T.J., Murray L.J., Pesenti E., Holway V.W., Colombo T., Lee L.B. et al. Preclinical evaluation of the tyrosine kinase inhibitor SU11248 as a single agent and in combination with “standard of care” therapeutic agents for the treatment of breast cancer. *Mol Cancer Ther.* 2003;2(10):1011–1021. Available at: <https://mct.aacrjournals.org/content/2/10/1011.long>.
29. Murray L.J., Abrams T.J., Long K.R., Ngai T.J., Olson L.M., Hong W. et al. SU11248 inhibits tumor growth and CSF-1R-dependent osteolysis in an experimental breast cancer bone metastasis model. *Clin Exp Metastasis.* 2003;20:757–766. doi: 10.1023/b:clin.0000066873.65590.68.
30. Morimoto A.M., Tan N., West K., McArthur G., Toner G.C., Manning W.C. et al. Gene expression profiling of human colon xenograft tumors following treatment with SU11248, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor. *Oncogene.* 2004;23:1618–1626. doi: 10.1038/sj.onc.1207268.
31. Yee K.W., Schittenhelm M., O'Farrell A.M., Town A.R., McGreevey L., Bainbridge T. et al. Synergistic effect of SU11248 with cytarabine or daunorubicin on FLT3 ITD-positive leukemic cells. *Blood.* 2004;104(13):4202–4209. doi: 10.1182/blood-2003-10-3381.
32. Baratte S., Sarati S., Frigerio E., James C.A., Ye C., Zhang Q. Quantitation of SU11248, an oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, and its metabolite in monkey tissues by liquid chromatography with tandem mass spectrometry following semi-automated liquid-liquid extraction. *J Chromatogr A.* 2004;1024(1–2):87–94. doi: 10.1016/j.chroma.2003.10.085.
33. Le Tourneau C., Raymond E., Faivre S. Sunitinib: a novel tyrosine kinase inhibitor. A brief review of its therapeutic potential in the treatment of renal carcinoma and gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(2):341–348. doi: 10.2147/tcr.2007.3.2.341.
34. Faivre S., Delbaldo C., Vera K., Robert C., Lozahic S., Lassau N. et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(1):25–35. doi: 10.1200/JCO.2005.02.2194.



35. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz L.H., Reuter V, Russo P, Marion S, Mazumdar M. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(3):454–463. doi: 10.1200/JCO.2004.06.132.
36. Motzer RJ, Rini B.I., Bukowski R.M., Curti B.D., George DJ., Hudes G.R. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA.* 2006;295(21):2516–2524. doi: 10.1001/jama.295.21.2516.
37. Motzer RJ., Michaelson M.D., Redman B.G., Hudes G.R., Wilding G., Figlin R.A. et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(1):16–24. doi: 10.1200/JCO.2005.02.2574.
38. Motzer RJ., Hutson T.E., Tomczak M.D., Bukowski R.M., Rixe O., Oudard S. et al. Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol.* 2006;24(18s). Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18\\_suppl.lba3](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.lba3).
39. Deprimo S.E., Bello C.L., Smeraglia J., Baum C.M., Spinella D., Michaelson D., Motzer R.J. Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: modulation of VEGF and VEGF-related proteins. *J Transl Med.* 2007;5:32. doi: 10.1186/1479-5876-5-32.
40. Motzer RJ., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Rixe O. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:115–124. doi: 10.1056/NEJMoa065044.
41. Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Négrier S. et al. Overall survival with Sunitinib versus interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol.* 2008;26(15S):5024. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15\\_suppl.5024](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.5024).
42. Kollmannsberger C., Soulières D., Wong R., Scalera A., Gaspo R., Bjarnason G. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. *Can Urol Ass J.* 2007;1(2S):41–54. doi: 10.5489/auj.67.
43. Banyra O.B., Shulyak A.V. Angiogenesis Inhibition in Renal Cell Carcinoma (RCC) Treatment: Mechanisms, Especialities and Perspectives. *Ekspiermentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology.* 2011;(1):59–67. (In Russ.) Available at: [https://euro.ru/sites/default/files/10\\_1.pdf](https://euro.ru/sites/default/files/10_1.pdf).
44. Qin S., Li A., Yi M., Yu S., Zhang M., Wu K. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Journal of Hematology & Oncology.* 2019;12:27. doi: 10.1186/s13045-019-0718-5.
45. Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77:1745–1770. doi: 10.1007/s00018-019-03351-7.
46. Kuo C.J. Overview of angiogenesis inhibitors. *UpToDate.* Apr 2020:1–11. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-angiogenesis-inhibitors/print>.
47. Dufies M., Giuliano S., Ambrosetti D., Claren A., Ndiaye P.D., Mastroi M. et al. Sunitinib stimulates expression of VEGFC by tumor cells and promotes lymphangiogenesis in clear cell renal cell carcinomas. *Cancer Res.* 2017;77(5):1212–1226. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3088.
48. Deleuze A., Saout J., Dugay F., Peyronnet B., Mathieu R., Verhoes G. et al. Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma: The Future Is Now. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2532. doi: 10.3390/ijms21072532.
49. Bjarnason G.A., Khalil B., Hudson J.M., Williams R., Milot L.M., Atri M. et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature. *Urol Oncol.* 2014;32(4):480–487. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.10.004.
50. Atkinson B.J., Kalra S., Wang X., Bathala T.K., Corn P., Tannir N.M., Jonasch E. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules. *J Urol.* 2014;191(3):611–618. doi: 10.1016/j.juro.2013.08.090.
51. Najjar Y.G., Mittal K., Elson P., Wood L., Garcia J.A., Dreicer R., Rini B.I. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2014;50(6):1084–1089. doi: 10.1016/j.ejca.2014.01.025.
52. Lee J.L., Kim M.K., Park I., Ahn J.H., Lee D.H., Ryou H.M. et al. Randomized phase II trial of sunitinib four weeks on and two weeks off versus two weeks on and one week off in metastatic clear-cell type renal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol.* 2015;26(11):2300–2305. doi: 10.1093/annonc/mdv357.
53. Bracarda S., Iacovelli R., Boni L., Rizzo M., Derosa L., Rossi M. et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol.* 2016;27:366. doi: 10.1093/annonc/mdv589.
54. Hutson T.E., Bukowski R.M., Rini B.I., Larkin J.M., Figlin R.A. et al. Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2014;110(5):1125–1132. doi: 10.1038/bjc.2013.832.
55. Miyake H., Miyazaki A., Harada K., Fujisawa M. Assessment of efficacy, safety and quality of life of 110 patients treated with sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: experience in real-world clinical practice in Japan. *Med Oncol.* 2014;31:978. doi: 10.1007/s12032-014-0978-4.
56. Pan X., Huang H., Huang Y., Liu B., Cui X., Gan S. et al. Sunitinib dosing schedule 2/1 improves tolerability, efficacy, and health-related quality of life in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2015;33(268):e9–15. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.03.008.
57. Sheng X., Chi Z., Cui C., Si L., Li S., Tang B. et al. Efficacy and safety of sorafenib versus sunitinib as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: largest single-center retrospective analysis. *Oncotarget.* 2016;7:27044–27054. doi: 10.18632/oncotarget.7395.
58. Tan H.S., Li H., Hong Y.W., Toh C.K., Wong A., Lopes G. et al. Efficacy and safety of an attenuated-dose sunitinib regimen in metastatic renal cell carcinoma: results from a prospective registry in singapore. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(4):e285–295. doi: 10.1016/j.clgc.2014.11.004.
59. Zhang H.L., Sheng X.N., Li X.S., Wang H.K., Chi Z.H., He Z.S. et al. Sorafenib versus sunitinib as first-line treatment agents in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma: the largest multicenter retrospective analysis of survival and prognostic factors. *BMC Cancer.* 2017;17:16. doi: 10.1186/s12885-016-3016-4.
60. Guo J., Jin J., Oya M., Uemura H., Takahashi S., Tatsugami K. et al. Safety of pazopanib and sunitinib in treatment-naïve patients with metastatic renal cell carcinoma: Asian versus non-Asian subgroup analysis of the COMPARZ trial. *J Hematol Oncol.* 2018;11:69. doi: 10.1186/s13045-018-0617-1.
61. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Popov A.M., Kharkevich G.Yu. Practical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. *Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumours.* 2019;9(3s2):498–506. (In Russ.) Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-30.pdf>.
62. Armstrong A.J., Halabi S., Eisen T., Broderick S., Stadler W.M., Jones R.J. et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):378–388. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00515-X.
63. Tannir N.M., Jonasch E., Albiges L., Altinmakas E., Ng C.S., Matin S.F. et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol.* 2016;69(5):866–874. doi: 10.1016/j.eururo.2015.10.049.
64. Knox J.J., Barrios C.H., Kim T.M., Cosgriff T., Srimuninnimit V., Pittman K. et al. Final overall survival analysis for the phase II RECORD-3 study of first-line everolimus followed by sunitinib versus first-line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1339–1345. doi: 10.1093/annonc/mdx075.
65. Motzer R.J., Barrios C.H., Kim T.M., Falcon S., Cosgriff T., Harker W.G. et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(5):2765–2772. doi: 10.1200/JCO.2013.54.6911.
66. Choueiri T.K., Pal S.K. The treatment of advanced non-clear cell renal carcinoma. *UpToDate.* Available at: <https://www.uptodate.com/contents/the-treatment-of-advanced-non-clear-cell-renal-carcinoma>.
67. Bex A., Mulders P., Jewett M., Wagstaff J., van Thienen J.V., Blank C.U. et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):164–170. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5543.
68. Woldu S.L., Matulay J.T., Clinton T.N., Singla N., Freifeld Y., Sanli O. et al. Incidence and outcomes of delayed targeted therapy after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal-cell carcinoma: a nationwide cancer registry study. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16(6):e1221–35. doi: 10.1016/j.clgc.2018.08.001.
69. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S., Colas S., Beauval J.-B., Bensalah K. et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(5):417–427. doi: 10.1056/NEJMoa1803675.
70. Choueiri T.K., Xie W., Kollmannsberger C., North S., Knox J.J., Lampard J.G. et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol.* 2011;185(1):60–66. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.012.
71. Heng D.Y., Choueiri T.K., Rini B.I., Lee J., Yuasa T., Pal S.K. et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol.* 2014;25(1):149–154. doi: 10.1093/annonc/mdt492.
72. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D., Reeves J., Hawkins R., Guo J. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369:722–731. doi: 10.1056/NEJMoa1303989.
73. Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L., Choueiri T.K. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med.* 2014;370:1769–1770. doi: 10.1056/NEJMc1400731.
74. Motzer R.J., Bander N.H., Nanus D.M. Renal-cell carcinoma. *New Eng J Med.* 1996;335:865–875. doi: 10.1056/NEJM199609193351207.
75. Moran M., Nickens D., Adcock K., Bennetts M., Desscan A., Charnley N., Fife K. Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World and Clinical Trials Data. *Target Oncol.* 2019;14(4):405–416. doi: 10.1007/s11523-019-00653-5.

**Информация об авторах:**

**Русаков Игорь Георгиевич**, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; e-mail: igorrusakov@mail.ru

**Грицкевич Александр Анатольевич**, д.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: grekaa@mail.ru

**Байтман Татьяна Павловна**, аспирантка отделения урологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: bit.t@mail.ru

**Шипилова Анна Николаевна**, онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: shipilova@ixv.ru

**Мишугин Сергей Владимирович**, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Igor G. Rusakov**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Deputy Chief Physician on Oncology, State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital D.D. Pletneva of Moscow Healthcare Department"; 32, 11-ya Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077; e-mail: igorrusakov@mail.ru

**Alexander A. Gritskevich**, Dr. of Sci. (Med), the senior researcher of the Urology department, Federal State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: grekaa@mail.ru

**Tatiana P. Baitman**, graduate student of the Urology department, Federal State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: bit.t@mail.ru

**Anna N. Shipilova**, oncologist, Federal State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: shipilova@ixv.ru

**Sergey V. Mishugin**, Cand. of Med. Sci., Head of the Oncourological Department, State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital D.D. Pletneva of Moscow Healthcare Department"; 32, 11-ya Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077; e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

**Sergey V. Mishugin**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Oncourological Department, State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital D.D. Pletneva of Moscow Healthcare Department"; 32, 11-ya Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077; e-mail: sergeymishugin@yandex.ru