

Осталось ли место сунитинибу в современных рекомендациях по системному лечению распространенного почечно-клеточного рака?

М.И. Волкова^{1✉}, ORCID: 0000-0001-7754-6624, mivolkova6@gmail.com

С.А. Калинин², ORCID: 0000-0002-0694-7911, hrpc@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Рак почки – распространенная злокачественная опухоль. Частота встречаемости почечно-клеточного рака (ПКР) в структуре онкологических заболеваний неуклонно растет. Несмотря на миграцию стадии в сторону увеличения частоты первичного выявления локализованных форм заболевания, рак почки относится к агрессивным и непредсказуемым злокачественным новообразованиям. У трети пациентов уже на момент установки диагноза имеются отдаленные метастазы. Хирургическое вмешательство является единственным радикальным методом лечения рака почки. Однако, несмотря на успехи хирургии в лечении ПКР, по разным данным более, чем у 30% радикально оперированных пациентов в процессе наблюдения выявляется диссеминация опухолевого процесса. Лучевая терапия и химиотерапия в лечении метастатического ПКР (мПКР) неэффективны. Результаты применения неспецифической иммунотерапии при лечении метастатического рака почки были также неудовлетворительными. Прогресс в изучении молекулярной биологии привел к открытию новой группы противоопухолевых препаратов, относящихся к ингибиторам ангиогенеза. Использование таргетной терапии позволило в несколько раз повысить эффективность лекарственной терапии в лечении мПКР по сравнению с использованием цитокиновой иммунотерапии. Одним из первых таких препаратов, зарегистрированных в 2007 г. для лечения мПКР, стал сунитиниб, который в ряде клинических исследований продемонстрировал наибольшую эффективность и приемлемую токсичность. Наряду с новыми режимами лекарственного лечения мультикиназный ингибитор сунитиниб остается препаратом предпочтения для 1-й линии терапии неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного светлоклеточного и несветлоклеточного ПКР у больных группы благоприятного прогноза. В обзоре литературы представлен критический анализ данных, касающихся исследований сунитиниба при раке почки и изменений позиции монотерапии этим препаратом при распространенных формах заболевания.

Ключевые слова: сунитиниб, распространенный почечно-клеточный рак, группа хорошего прогноза, первая линия терапии

Для цитирования: Волкова М.И., Калинин С.А. Осталось ли место сунитинибу в современных рекомендациях по системному лечению распространенного почечно-клеточного рака? *Медицинский совет.* 2021;(9):89–94.
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-89-94>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Does sunitinib still have a place in the current recommendations for the systemic treatment of advanced renal cell carcinoma?

Maria I. Volkova^{1✉}, ORCID: 0000-0001-7754-6624, mivolkova6@gmail.com

Sergey A. Kalinin², ORCID: 0000-0002-0694-7911, hrpc@mail.ru

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Renal cancer is a common malignancy. The frequency of renal cell carcinoma (RCC) in the structure of oncological diseases is steadily increasing. Despite the migration of the stage towards an increase in the frequency of primary detection of localized forms of the disease, renal cancer belongs to the aggressive and unpredictable malignant neoplasms. One third of patients already have distant metastases at the time of diagnosis. Surgery is the only radical method of treatment of renal cancer. However, despite the successes of surgery in the treatment of RCC, according to various data, more than 30% of radically operated patients show dissemination of the tumor process during follow-up. Radiation therapy and chemotherapy are ineffective in treating metastatic RCC (mRCC). The results of nonspecific immunotherapy in the treatment of metastatic renal cancer were also unsatisfactory. Progress in the study of molecular biology has led to the discovery of a new group of anti-tumor drugs related to angio-

genesis inhibitors. The use of targeted therapies has increased the efficacy of drug therapy in the treatment of mRCC several times over the use of cytokine immunotherapy. One of the first such drugs registered in 2007 for the treatment of mRCC was sunitinib, which in a number of clinical trials has demonstrated the greatest efficacy and acceptable toxicity. Along with new drug regimens, the multikinase inhibitor sunitinib remains the drug of choice for first-line therapy of inoperable locally advanced and disseminated clear cell and non-small cell RCC in patients with favorable prognosis. The literature review presents a critical analysis of the data related to sunitinib research in kidney cancer and changes in the position of monotherapy with this drug in advanced forms of the disease.

Keyword: sunitinib, advanced renal cell cancer, good prognosis group, first-line therapy

For citation: Volkova M.I., Kalinin S.A. Does sunitinib still have a place in the current recommendations for the systemic treatment of advanced renal cell carcinoma? *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):89–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-89-94>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак почки – распространенная злокачественная опухоль. Несмотря на миграцию стадии в сторону увеличения частоты первичного выявления локализованных форм заболевания, у трети пациентов уже на момент установки диагноза имеются отдаленные метастазы. У 30% радикально оперированных пациентов в процессе наблюдения выявляется диссеминация опухолевого процесса. Таким образом, около половины больных почечно-клеточным раком (ПКР) нуждаются или в процессе развития болезни будут нуждаться в проведении системной противоопухолевой терапии [1].

Выбор терапии 1-й линии при неоперабельном местно-распространенном и диссеминированном ПКР определяется группой прогноза International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Согласно шкале IMDC пациенты распределяются в группы благоприятного (0 факторов риска), промежуточного (1–2 фактора риска) или неблагоприятного (3 и более факторов риска) прогноза в зависимости от наличия и количества таких факторов риска, как низкий соматический статус, менее 12 мес. от нефрэктомии до старта лечения метастатической формы ПКР (мПКР), анемия, гиперкальциемия, нейтрофилез и тромбоцитоз [2].

До недавнего времени стандартом 1-й линии терапии у пациентов групп благоприятного и промежуточного прогноза IMDC являлся сунитиниб. Сунитиниб – малая молекула, которая ингибирует несколько рецепторных тирозинкиназ, включая рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) 1 и 2-го типов, рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR- α и PDGFR- β), рецептор фактора стволовых клеток c-KIT, а также киназы FLT3 и RET1. Ингибирование этих молекул блокирует передачу проангиогенного сигнала, что обуславливает значительный потенциал противоопухолевого действия сунитиниба при опухолях, характеризующихся гиперваскулярностью, в том числе ПКР. Кроме того, было показано, что сунитиниб оказывает ингибирующее действие на рост опухоли, способствуя апоптозу и стимуляции противоопухолевого иммунного ответа [3].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУНИТИНИБА

Сунитиниб изучался в рамках клинических исследований (КИ) I фазы с использованием различных схем, включая 3-недельный цикл, состоящий из лечения в течение 2 нед. с последующим 1-недельным перерывом (режим 2/1), 4-недельный цикл, включающий лечение в течение 2 нед., за которыми следует 2-недельный перерыв (режим 2/2), или 6-недельный цикл лечения в течение 4 нед., за которым следует 2-недельный перерыв (режим 4/2). В рамках этих режимов изучались как ежедневное применение препарата, так и его прием через день. Перерывы были запланированы из-за длительного периода полувыведения препарата, а также в связи с получением данных о его накоплении в организме при непрерывном ежедневном приеме [4]. Итогом исследований I фазы стала рекомендация о необходимости применении сунитиниба в дозе 50 мг/сут, достаточной для получения целевых концентраций препарата в плазме, необходимых для ингибирования PDGFR и VEGFR, в режиме 4/2 недели.

На следующем этапе были проведены два КИ II фазы, изучавших эффективность и безопасность сунитиниба у больных светлоклеточным мПКР, резистентным к цитокинам. При этом была продемонстрирована чрезвычайно высокая частота объективных ответов (ЧОО), достигшая 40%, а также длительная медиана беспрогрессивной (БПВ) и общей выживаемости (ОВ), составившая 8,7 и 16,4 мес. соответственно [5, 6]. Полученные результаты послужили основанием для инициации КИ III фазы.

В рандомизированном КИ (РКИ) III фазы 750 больных светлоклеточным мПКР, ранее не получавших системного противоопухолевого лечения, были рандомизированы в группы терапии сунитинибом (перорально 50 мг/сут, 4/2 недели) или интерфероном- α (ИФН- α); подкожно, 9 МЕ трижды в неделю. Основной конечной точкой исследования была БПВ, одной из вторичных целей – ОВ. В РКИ разрешался перевод на терапию сунитинибом в случае прогрессирования заболевания на фоне лечения ИФН- α . Сунитиниб значимо увеличивал БПВ по сравнению с ИФН- α (11 мес. vs 5 мес. соответственно), но не приводил к достоверному увеличению ОВ во всей популяции

РКИ (26,4 мес. vs 21,8 мес. соответственно). Однако по данным цензурированного анализа, из которого были исключены пациенты группы контроля, переведенные на таргетную терапию, сунитиниб обеспечивал значимое преимущество ОВ по сравнению с ИФН- α . ЧОО в группе сунитиниба достигла 31%. У пациентов, получавших сунитиниб, была отмечена более высокая частота диареи, рвоты, артериальной гипертензии, ладонно-подошвенного синдрома и нейтропении, чем у больных контрольной группы. Однако качество жизни на фоне терапии сунитинибом было выше, чем при назначении ИФН- α [7–9].

БЕЗОПАСНОСТЬ СУНИТИНИБА И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДОЗОВОГО РЕЖИМА

Как показало регистрационное исследование, сунитиниб обладает приемлемым профилем безопасности и вызывает предсказуемый спектр управляемых нежелательных явлений (НЯ) [7–9]. В дальнейшем было продемонстрировано, что артериальная гипертензия, вызванная сунитинибом, может коррелировать со значительно более высокой вероятностью ответа, лучшей БРВ и ОВ [10]. Аналогично развитие гипотиреоза у пациентов, получавших сунитиниб, является предиктором лучшего ответа на лечение [11].

Тем не менее у ряда пациентов развитие непереносимых НЯ не позволяет поддерживать дозовый режим 50 мг 4/2 недели, что приводит к снижению эффективности терапии [12, 13]. В РКИ II фазы EFFECT стандартный режим монотерапии сунитинибом показал преимущество времени до прогрессирования и ухудшения состояния здоровья по сравнению с непрерывной терапией сунитинибом 37,5 мг/сут [14]. В РКИ II фазы RESTORE сравнивались эффективность и безопасность схем терапии сунитинибом 2/1 и 4/2 у 74 пациентов со светлоклеточным мПКР. Схема 2/1 оказалась ассоциирована со значимым увеличением 6-месячной выживаемости без отказа от лечения (с 44 до 63%), медианы времени до неудачи лечения (с 6,0 до 7,6 мес.), снижением частоты нейтропений (с 61 до 37%) и усталости (с 83 до 58%), а также с уменьшением времени до первого снижения дозы [15]. Лучшая переносимость режима 2/1 также продемонстрирована в ряде ретроспективных исследований [16–19]. На основании этих данных в России дозовый режим 2/1 разрешен к использованию у пациентов с плохой индивидуальной переносимостью режима 4/2.

СУНИТИНИБ У НЕОТОБРАННЫХ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПКР

В рамках глобальной программы расширенного доступа (EAP) сунитиниб получали 4564 больных мПКР, включая пациентов, не подходящих для включения в КИ (с метастазами в головном мозге, низким функциональным статусом, несветлоклеточным ПКР – нПКР). Результаты анализа EAP подтвердили безопасность и эффективность сунитиниба при мПКР: медиана БПВ составила 10,9 мес., а ОВ – 18,4 мес. [20–22].

Недавний метаанализ 22 исследований, включивший 15 ретроспективных серий наблюдений из реальной клинической практики (РКП) и 7 РКИ, был направлен на изучение БПВ (18 исследований, $n = 4815$), ОВ (19 исследований, $n = 5321$) и ЧОО (15 исследований, $n = 4183$) у больных распространенным ПКР, получавших сунитиниб в 1-й линии терапии. Метаанализ показал, что медиана БПВ в РКП (7,5–11,0 мес. и 14,0–34,6% соответственно) и РКИ (5,6–15,1 мес. и 18,8–46,9% соответственно) были сопоставимы, в то время как разброс медианы ОВ был более существенным (6,8–33,2 мес. в РКП и 21,8–31,5 мес. в РКИ соответственно). Авторы заключили, что эффективность сунитиниба, продемонстрированная в РКИ, подтверждается рутинной практикой [23].

СУНИТИНИБ В ГРУППАХ КОНТРОЛЯ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

На основании данных КИ сунитиниб в течение долгих лет оставался стандартом 1-й линии терапии распространенного светлоклеточного ПКР. Неудивительно, что именно этот препарат был выбран в качестве терапии в группах сравнения большинства рандомизированных исследований, направленных на изучение новых препаратов при диссеминированном раке почки.

РКИ COMPARZ, включившее 1110 пациентов, спланированное в дизайне non-inferiority («не хуже»), сравнивало пазопаниб (800 мг/сут) и сунитиниб (50 мг/сут, 4/2 недели) в 1-й линии терапии светлоклеточного мПКР. Пазопаниб не уступал сунитинибу в отношении БПВ (отношение шансов – ОШ 1,05; 95% доверительные интервалы – ДИ 0,90–1,22), а также ОВ (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,76–1,08). Качество жизни на фоне терапии пазопанибом оказалось лучше, чем при использовании сунитиниба. Эффективность сунитиниба, зарегистрированная в РКИ COMPARZ, соответствовала данным, полученным ранее [24].

В исследовании PISCES, сравнивавшем пазопаниб и сунитиниб в 1-й линии терапии диссеминированного светлоклеточного ПКР, основной конечной точкой исследования были предпочтения пациентов. Согласно протоколу, больных рандомизировали на прием пазопаниба в течение 10 нед. с последующим назначением сунитиниба на 10 нед. после 2-недельного перерыва или в обратной последовательности. Первичная конечная точка оценивалась с помощью анкеты в конце двух периодов лечения. Значительно больше пациентов предпочли пазопаниб (70%) сунитинибу (22%), тогда как 8% не выразили предпочтения ($p < 0,001$). Меньшая утомляемость и лучшее общее качество жизни были основными причинами для предпочтения пазопаниба. В исследовании PISCES не было получено новых сигналов по безопасности. Пазопаниб оказался лучше сунитиниба в отношении качества жизни [25].

Как COMPARZ, так и PISCES не являлись методологически безупречными исследованиями, однако они позволили пазопанибу стать стандартом 1-й линии терапии распространенного ПКР наряду с сунитинибом.

Дальнейшие разработки новых режимов лекарственной терапии у ранее нелеченных больных диссеминированным светлоклеточным раком почки были большей частью сфокусированы на изучении возможностей лечения больных групп промежуточного и плохого прогноза IMDC.

Еще один тирозинкиназный ингибитор, кабозантиниб, сравнивался с сунитинибом в РКИ II фазы CABOSUN у больных групп промежуточного и плохого прогноза IMDC ($n = 157$). Первичной целью исследования являлась БПВ, к основным вторичным целям относились ЧОО и ОВ. По сравнению с сунитинибом кабозантиниб достоверно увеличивал БПВ (с 5,3 до 8,6 мес. соответственно; ОШ 0,48; 95% ДИ 0,31–0,74) и ЧОО (с 9 до 20% соответственно), однако не обеспечивал значимого преимущества ОВ (21,2 и 26,6 мес. соответственно; ОШ 0,80; 95% ДИ 0,53–1,21) [26].

Иммуноонкологические комбинации, основанные на ингибиторах белка программируемой клеточной смерти лимфоцитов и его лиганда 1-го типа (PD-(L)1), активно изучались в 1-й линии терапии в рамках пяти основных РКИ III фазы, использовавших сунитиниб в качестве препарата сравнения. Все исследования оказались положительными, однако в субанализах данных протоколов прослеживается интересная закономерность: иммунотерапия обеспечивает значимое преимущество выживаемости по сравнению с сунитинибом в основном в группах промежуточного и плохого прогноза, тогда как у больных без факторов риска монотерапия сунитинибом как минимум не уступает иммуноонкологическим комбинациям.

Так, в когорте больных с хорошим прогнозом IMDC исследования III фазы CheckMate 214 терапия ниволумабом с ипилимумабом уступала сунитинибу в отношении ЧОО (29,6% vs 51,6%) и БПВ (12,4 мес. vs 28,9 мес.; ОШ 1,84; 95% ДИ 1,29–2,62) и была равноэффективна в отношении ОВ (медианы не достигнуты в обеих группах; ОШ 0,93; 95% ДИ 0,62–1,40) [27].

В РКИ III фазы KEYNOTE-426 пембролизумаб с акситинибом не увеличивали БПВ и ОВ по сравнению с сунитинибом в 1-й линии терапии распространенного светлоклеточного ПКР у больных группы хорошего прогноза IMDC: медиана БПВ составила 20,8 и 18,0 мес. (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,57–1,09), 24-месячная ОВ – 85 и 88% (ОШ 1,06; 95% ДИ 0,60–1,89) в группах исследования соответственно [28].

Во втором промежуточном анализе РКИ III фазы JAVELIn Renal 101 авелумаб с акситинибом не приводили к значимому увеличению ОВ в группе благоприятного прогноза IMDC по сравнению с сунитинибом (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,34–1,96) [29].

В когорте больных с хорошим прогнозом РКИ III фазы CheckMate 9ER ниволумабу с кабозантинибом не удалось обеспечить значимого преимущества БПВ, являвшейся первичной целью исследования, по сравнению с сунитинибом (ОШ 0,62; 95% ДИ 0,38–1,01) [30].

Пембролизумаб с леватинибом сравнивался с леватинибом и эверолимусом, а также сунитинибом в 1-й линии терапии ПКР в РКИ III фазы CLEAR. В данном протоколе когорты больных без факторов риска имела значимое преимущество БПВ, являвшейся первичной целью

исследования, в группе иммуно-таргетной терапии по сравнению с сунитинибом [31].

Таким образом, целый ряд исследований привел к коренному пересмотру существующих рекомендаций в отношении 1-й линии терапии у больных групп промежуточного и плохого прогноза, заменив таргетные препараты 1-го поколения на комбинации, основанные на ингибиторах PD-(L)1. Тем не менее специфический профиль токсичности иммуноонкологических препаратов, включающий возможность развития иммуноопосредованных НЯ, не позволяет назначать ингибиторы контрольных точек больным с предсуществующими аутоиммунными заболеваниями. В подобных ситуациях в качестве альтернативы могут быть использованы тирозинкиназные ингибиторы. У ранее нелеченных пациентов группы хорошего прогноза IMDC монотерапия сунитинибом по-прежнему остается режимом предпочтения [32].

СУНИТИНИБ ПРИ НЕСВЕТЛОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПОЧКИ

Несмотря на растущую доказательную базу эффективности новых режимов при нПКР [33, 34] монотерапия сунитинибом остается режимом предпочтения для лечения данной категории больных [32].

В двух РКИ II фазы сунитиниб сравнивался с эверолимусом в качестве терапии 1-й линии при нПКР. В исследовании ESPN сунитиниб обеспечивал более высокую БПВ (6,1 мес. vs 4,1 мес.) и ОВ (16,2 мес. vs 14,9 мес.), чем эверолимус [35]. В РКИ ASPEN сунитиниб значимо увеличивал БПВ по сравнению с эверолимусом (8,3 мес. vs 5,6 мес.; ОШ 1,41; $p = 0,16$), в то время как медиана ОВ не различалась между двумя группами [36]. Помимо этого, умеренная эффективность сунитиниба при нПКР была продемонстрирована в соответствующей когорте больных, вошедших в EAP [37].

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ СУНИТИНИБОМ У БОЛЬНЫХ ПКР ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Сунитиниб изучался в качестве препарата для адьювантной терапии у радикально оперированных больных ПКР группы высокого риска рецидива в двух РКИ, продемонстрировавших противоречивые результаты. Так, исследование ASSURE не подтвердило увеличение безрецидивной (БРВ) и ОВ при использовании адьювантной терапии сунитинибом или сорафенибом по сравнению с плацебо [38]. Напротив, в РКИ S-TRAC адьювантная терапия сунитинибом в стандартном дозовом режиме в течение года обеспечила значимое увеличение БПВ (с 5,6 до 6,8; ОШ 0,76; 95% ДИ 0,59–0,98; $p = 0,03$), но не ОВ по сравнению с плацебо [39]. Несмотря на то что сунитиниб зарегистрирован по показанию «адьювантная терапия при раке почки» в России, коренные различия полученных результатов, отсутствие преимуществ ОВ в обоих исследованиях наряду с высокой

частотой НЯ, ассоциированных с терапией сунитинибом, ставят под сомнение целесообразность и безопасность рутинного использования адъювантной антиангиогенной терапии [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современной мировой литературы показал, что на сегодняшний день применение сунитиниба в ряде случаев остается актуальным для лечения мПКР. Результаты анализа недавних рандомизированных исследований (CABOSUN, CheckMate 214, KEYNOTE-426, JAVELIn Renal 101, CheckMate 9ER, CLEAR) демонстрируют, что наряду с новыми режимами лекарственного лече-

ния мультикиназный ингибитор сунитиниб остается препаратом предпочтения для 1-й линии терапии неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного светлоклеточного и нПКР у больных группы благоприятного прогноза. Кроме того, возможность развития иммуноопосредованных НЯ не позволяет назначать иммуноонкологические препараты больным с ранее выявленными аутоиммунными заболеваниями. В подобных ситуациях в качестве альтернативы могут быть использованы тирозинкиназные ингибиторы и в частности сунитиниб.



Поступила / Received 05.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 09.06.2021

Принята в печать / Accepted 10.06.2021

Список литературы / References

- Матвеев В.Б., Волкова М.И., Ольшанская А.С. Изменение позиций иммунотерапии при распространенном раке почки: ниволумаб в комбинации с ипилимумабом в 1 линии лечения. *Онкоурология*. 2019;15(1):125–130. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-1-125-130>.
- Matveev V.B., Volkova M.I., Olshanskaya A.S. Changing paradigm of immunotherapy in advanced kidney cancer: nivolumab and ipilimumab combination in the first line therapy. *Onkourologiya = Cancer Urology*. 2019;15(1):125–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-1-125-130>.
- Heng D.Y., Xie W., Regan M.M., Warren M.A., Golshayan A.R., Sahi C. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5794–5799. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809>.
- Chow L.Q., Eckhardt S.G. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol*. 2007;25(7):884–896. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.3602>.
- Houk B.E., Bello C.L., Poland B., Rosen L.S., Demetri G.D., Motzer R.J. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66(2):357–371. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1170-y>.
- 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. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.02.2574>.
- 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. <https://doi.org/10.1001/jama.295.21.2516>.
- 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. *New Engl J Med*. 2007;356:115–124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044>.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Oudard S. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3584–3590. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1293>.
- Motzer R.J., Escudier B., Bukowski R.M., Rini B.I., Hutson T.E., Barrios C.H. et al. Prognostic factors for survival in 1059 patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2013;108:2470–2477. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.236>.
- Ravaud A., Sire M. Arterial hypertension and clinical benefit of sunitinib, sorafenib and bevacizumab in first and second-line treatment of metastatic renal cell cancer. *Ann Oncol*. 2009;20(5):966–967; author reply 967. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp201>.
- Buda-Nowak A., Kucharz J., Dumnicka P., Kuzniewski M., Herman R.M., Zygulska A.L., Kusnier-Cabala B. Sunitinib-induced hypothyroidism predicts progression-free survival in metastatic renal cell carcinoma patients. *Med Oncol*. 2017;34(4):68. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0928-z>.
- Heng D., Xie W., Regan M., Warren M., Golshayan R., Sahi C. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicentre study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5794–5799. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809>.
- Porta C., Levy A., Hawkins R., Castellano D., Bellmunt J., Nathan P. et al. Impact of adverse events, treatment modifications, and dose intensity on survival among patients with advanced renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a medical chart review across ten centers in five European countries. *Cancer Med*. 2014;3(6):1517–1526. <https://doi.org/10.1002/cam4.302>.
- Motzer R., Hutson T., Olsen M., Hudes G., Burke J., Edenfield W. et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1371–1377. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4133>.
- Lee J., Kim M., Park I., Ahn J.-H., Lee D., Ryou H. 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv357>.
- Atkinson B., Kalra S., Wang X., Bathala T., Cjun P., Tannir N., Jonasch E. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules. *J Urol*. 2014;191(3):611–618. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.08.090>.
- Bjarnason G., Khalil B., Hudson J., Williams R., Milot L., 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. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.10.004>.
- Lee J., Kim M., Park I., Ahn J.-H., Lee D., Ryou H. 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv357>.
- Bracarda S., Negrier S., Casper J., Porta C., Schmidinger M., Larkin J. et al. How clinical practice is changing the rules: the sunitinib 2/1 schedule in metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(3):227–233. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1276830>.
- Gore M., Szczylik C., Porta C., Bracarda S., Bjarnason G., Oudard S. et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(8):757–763. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70162-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70162-7).
- Gore M., Szczylik C., Porta C., Bracarda S., Bjarnason G., Oudard S. et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2015;113(1):12–19. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.196>.
- Sternberg C.N., Calabrò F., Bracarda S., Carteni G., Lo Re G., Ruggeri E. et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients from Italy with metastatic renal cell carcinoma: final results from an expanded-access trial. *Oncology*. 2015;88(5):273–280. <https://doi.org/10.1159/000369256>.
- Moran M., Nickens D., Adcock K., Bennets M., Dessan A., Charnley N., Fife K. Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World and Clinical Trials Data. *Targ Oncol*. 2019;14(4):405–416. <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00653-5>.
- Motzer R., Hutson T., Cella D., Reeves J., Hawkins R., Guo J. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722–731. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989>.

25. Escudier B., Porta C., Bono P., Powles T., Eisen T., Sternberg C. et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol.* 2014;32(14):1412–1418. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.8267>.
26. Choueiri T., Hessel C., Halabi S., Sanford B., Michaelson M., Hahn O. et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer.* 2018;103:287. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.09.022>.
27. Albiges L., Tannir N.M., Burotto M., McDermott D., Plimack E.R., Barthélémy P. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open.* 2020;5(6):e001079. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-001079>.
28. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., Gafanov R., Hawkins R., Nosov D. et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1116–1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>.
29. Choueiri T., Motzer R., Rini B., Haanen J., Campbell M., Venugopal B. et al. Updated efficacy results from the JAVELIn Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1030–1039. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.010>.
30. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M., Escudier B., Bourlon M.T., Zurawski B. et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;384(9):829–841. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982>.
31. Motzer R., Alekseev B., Rha S.-Y., Porta C., Eto M., Powles T. et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(14):1289–1300. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035716>.
32. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y., Bensalah K., Dabestani S., Fernandes-Pello S. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol.* 2019;75(5):799–810. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.011>.
33. Campbell M., Bilen M., Shah A., Lemke E., Jonasch E., Venkatesan A. et al. Cabozantinib for the treatment of patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: A retrospective analysis. *Eur J Cancer.* 2018;104:188–194. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.08.014>.
34. McKay R., Bossé D., Xie W., Wankowicz S., Flaifel A., Brandao R. et al. The Clinical Activity of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(7):758–765. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0475>.
35. Tannir N., Jonasch E., Albiges L., Altinkas E., Ng C., Martin S. et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicentre phase 2 trial. *Eur Urol.* 2016;69(5):866–874. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.10.049>.
36. Armstrong A., Halabi S., Eisen T., Broderick S., Stadler W., Jones R. et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):378–388. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00515-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00515-X).
37. Ravaud A., Oudard S., De Fromont M., Chevreau C., Gravis G., Zanetta S. et al. First-line treatment with sunitinib for type 1 and type 2 locally advanced or metastatic papillary renal cell carcinoma: a phase II study (SUPAP) by the French Genitourinary Group (GETUG). *Ann Oncol.* 2015;26(6):1123–1128. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv149>.
38. Haas N., Manola J., Uzzo R., Flaherty K., Wood C., Kane C. et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10032):2008–2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00559-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00559-6).
39. Ravaud A., Motzer R., Pandha H., George D., Pantuck A., Patel A. et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016;375(23):2246–2254. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611406>.

Информация об авторах:

Волкова Мария Игоревна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник урологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; mivolkova6@gmail.com
Калинин Сергей Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; hrpc@mail.ru

Information about the authors:

Maria I. Volkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Researcher of the Department of Urology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; mivolkova6@gmail.com
Sergey A. Kalinin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; hrpc@mail.ru