

Метастатический почечно-клеточный рак, возможности таргетной терапии

К.В. Меньшиков^{1,2✉}, kmenshikov80@bk.ru, А.А. Измайллов^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, Ш.И. Мусин¹, В.С. Чалов³, И.А. Меньшикова², Н.И. Султанбаева¹, Д.О. Липатов²

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

² Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

³ Центр ядерной медицины; 450075, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, стр. 2

Резюме

Злокачественные новообразования почки являются достаточно актуальной проблемой. В Российской Федерации в 2019 г. взято на учет 20 758 пациентов с вновь установленным диагнозом почечно-клеточного рака, а на конец 2019 г. на учете состояло 177 755 пациентов с данным диагнозом. Светлоклеточная карцинома почки является наиболее частым (75–80%) и наиболее изученным подтипом почечно-клеточного рака. Поскольку почечно-клеточный рак обладает резистентностью к химиотерапии, интерлейкин-2 или интерферон альфа ранее широко использовались в качестве первой линии терапии метастатической болезни. Сунитиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназ, включающий рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR). В двух исследованиях 2-й фазы сунитиниба, как антиангиогенного агента, была выявлена клиническая эффективность у пациентов, прогрессирующих на цитокиновой терапии. В настоящее время в связи с развитием иммуноонкологических препаратов ингибиторы тирозинкиназ отходят на второй план. Также следует отметить, что иммуноонкологические препараты имеют свой спектр противопоказаний и иммуноопосредованную токсичность. Приведен клинический случай лечения пациентки с метастатическим почечно-клеточным раком в группе благоприятного прогноза по IMDC и имеющей противопоказания к иммунотерапии. Наличие в анамнезе аутоиммунного тиреоидита, по поводу чего ранее проводилась терапия левотироксином натрия, послужило противопоказанием к назначению терапии ингибиторами контрольных точек. Пациентке начата терапия тирозинкиназным ингибитором сунитинибом. Терапия сунитинибом позволила достичь контроля за заболеванием на протяжении более 4 лет при удовлетворительной переносимости. Отмеченные нежелательные явления купировались на протяжении терапии и не привели к редукции доз сунитиниба и его отмене.

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

Для цитирования: Меньшиков К.В., Измайллов А.А., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Чалов В.С., Меньшикова И.А., Султанбаева Н.И., Липатов Д.О. Метастатический почечно-клеточный рак, возможности таргетной терапии. *Медицинский совет.* 2021;(20):138–144. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-138-144>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metastatic renal cell carcinoma, the possibility of targeted therapy. Case.

Konstantin V. Menshikov^{1,2✉}, kmenshikov80@bk.ru, Adel A. Izmailov^{1,2}, Alexander V. Sultanbaev¹, Shamil I. Musin¹, Vitaliy S. Chalov³, Irina A. Menshikova², Nadezda I. Sultanbaeva¹, Danila O. Lipatov²

¹ Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

³ Center for Nuclear Medicine; 58, Bldg. 2, Richard Sorge St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450075, Russia

Abstract

Malignant neoplasms of the kidney are quite an urgent problem. In the Russian Federation in 2019, 20758 patients with a newly diagnosed renal cell carcinoma were registered; it should be noted that at the end of 2019, 177 755 patients with this diagnosis were registered. Clear cell carcinoma of the kidney is the most common (75–80%) and most studied subtype of renal cell carcinoma. Because renal cell carcinoma is resistant to chemotherapy, interleukin-2 or interferon alpha has previously been widely used as the first line of treatment for metastatic disease. Sunitinib is an oral tyrosine kinase inhibitor that includes the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and the platelet growth factor receptor (PDGFR). Two phase II studies of sunitinib as an anti-angiogenic agent have shown clinical efficacy in patients who progressed on cytokine therapy. Currently, in connection with the development of immuno-oncological drugs, tyrosine kinase inhibitors are fading into the background. It should also be noted that immuno-oncological drugs have their own spectrum of contraindications and immune-mediated toxicity. A clinical case of treatment of a patient with metastatic renal cell carcinoma in the group with a favorable prognosis for IMDC and contraindications to immunotherapy is presented. A history of autoimmune thyroiditis, which was previously treated with levothyroxine

sodium, contraindicated treatment with checkpoint inhibitors. The patient started therapy with the tyrosine kinase inhibitor sunitinib. Sunitinib therapy made it possible to achieve disease control for more than 4 years with satisfactory tolerance. The noted adverse events were stopped during therapy and did not lead to a reduction in doses of sunitinib and its cancellation.

Keywords: renal cell carcinoma, tyrosine kinase inhibitors, sunitinib, good prognosis group, first line of therapy

For citation: Menshikov K.V., Izmailov A.A., Sultanbaev A.V., Musin S.I., Chalov V.S., Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I., Lipatov D.O. Metastatic renal cell carcinoma, the possibility of targeted therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):138–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-138-144>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования почки являются достаточно актуальной проблемой. Ежегодно в мире регистрируют до 300 тыс. новых случаев рака почки и более 134 тыс. смертей, связанных с этим заболеванием. В течение последних лет отмечается тенденция к увеличению случаев заболевания почечно-клеточным раком (ПКР), но смертность несколько снижается [1, 2]. В 2018 г. в США зарегистрировано 65 340 новых случаев ПКР, которые приведут к 14 970 смертей [3]. Заболеваемость у мужчин в 1,5–2,0 раза выше, чем у женщин, а пик заболеваемости приходится на возраст от 60 до 70 лет [4]. Светлоклеточная карцинома почки является наиболее частым (75%–80%) и наиболее изученным подтипом ПКР. Папиллярные формы ПКР и хромофобный ПКР представляют собой наиболее распространенные оставшиеся гистологические подтипы с заболеваемостью от 7% до 14% и от 6% до 11% соответственно [5]. Метастатический ПКР является заболеванием с неблагоприятным прогнозом: 5-летняя выживаемость пациентов с распространенным ПКР отмечается у 11,7% пациентов [6]. Приблизительно 30% пациентов с диагнозом ПКР на момент выявления имеют метастатический процесс [7]. Рецидив выявляется примерно у 30% пациентов после полной первичной резекции опухоли [8].

В Российской Федерации в 2019 г. взято на учет 20 758 пациентов с вновь установленным диагнозом ПКР, необходимо отметить, что на конец 2019 г. на учете состояло 177 755 пациентов с данным диагнозом. Этот факт свидетельствует о некоторых успехах в лечении этой патологии. 56,7% пациентов находятся на учете более 5 лет, а годовичная летальность по РФ составила 14,5%. В Республике Башкортостан (РБ) в 2019 г. взято на учет 559 пациентов с вновь установленным диагнозом ПКР. На конец 2019 г. на учете находился 5091 пациент с данным диагнозом. 2996 (58,8%) пациентов находятся на учете более 5 лет. 1-годовая летальность составила 16,80% (средний показатель по ПФО 14,8%). Эти цифры свидетельствуют о необходимости улучшать помощь этой категории пациентов [9]. Распределение пациентов с вновь выявленным ПКР в РБ за 2019 г. представлено на *рис. 1*.

На приведенной выше диаграмме видно, что большая часть пациентов (64,4%) диагностируется на I-II стадиях, 35,6% пациентов – на III-IV стадиях заболевания. Таким

образом, каждый пятый пациент (20,8%) на момент установления диагноза нуждается в системной терапии. По мнению различных авторов, 20–25% пациентов первоначально выявляются с метастатическим ПКР, и примерно 5% пациентов имеют одну локализацию метастатического процесса [10].

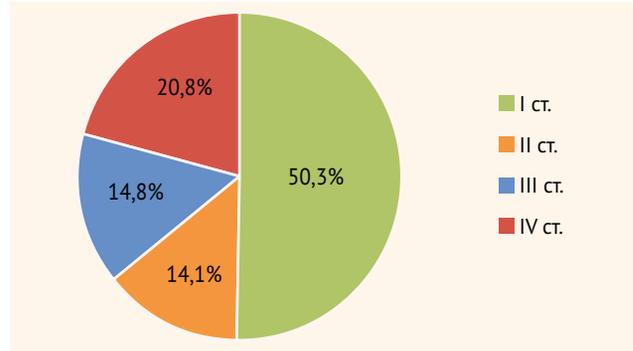
Достаточно актуальным представляется вопрос о метастазировании ПКР. Наиболее распространенными органами для метастазирования ПКР являются легкие (до 55%), лимфатические узлы (до 34%), печень (до 32%), кости (до 32%), надпочечники (до 19%), контралатеральная почка (до 11%) и головной мозг (до 5,7%) [11, 12]. Редкие органы метастазирования ПКР в литературе описаны как единичные случаи. Carolina D'Elia et al. описали случай изолированного метастатического поражения ПКР скелетной мускулатуры. Метастазы в скелетных мышцах встречаются редко, независимо от локализации первичной опухоли. В литературе было описано небольшое число случаев метастазов в скелетных мышцах: их распространенность составляет примерно 1,6% [13, 14].

Так как ПКР обладает резистентностью к химиотерапии, интерлейкин-2 или интерферон альфа ранее широко использовались в качестве первой линии терапии метастатической болезни. Частота объективных ответов (ЧОО) на цитокины достаточно низкая (от 5 до 20%), и медиана общей выживаемости (ОВ) составляет примерно 12 мес. [15–18].

Сунитиниб (Сутент®) – пероральный ингибитор тирозинкиназ, включающий рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и рецептор тромбоцитарно-

● **Рисунок 1.** Распределение вновь выявленных пациентов с ПКР за 2019 г. по РБ по стадиям в % [9]

● **Figure 1.** Distribution of newly diagnosed patients with RCC in 2019 in the Republic of Bashkortostan by stage, in % [9]



го фактора роста, (PDGFR) [19–21]. В двух исследованиях II фазы сунитиниба как антиангиогенного агента была выявлена клиническая эффективность у пациентов, прогрессирующих на цитокиновой терапии [22, 23]. В объединенном анализе этих исследований II фазы, такой показатель как ЧОО составил 42%. Этот показатель впервые превысил результаты терапии первой линии для цитокинов в качестве лечения метастатического ПКР.

Рецепторные тирозинкиназы (VEGFR, PDGFR) играют ключевую роль в патогенезе светлоклеточного рака, преобладающего типа ПКР, посредством вовлечения гена фон Хиппеля–Линдау (VHL). VHL инактивируется до 80% спорадических случаев светлоклеточного рака путем делеции, мутации или метилирования. Этот ген-супрессор опухолей кодирует белок, который участвует в регуляции производства фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF) и ряд других белков, индуцируемых гипоксией. Инактивация гена VHL вызывает сверхэкспрессию этих агонистов VEGFR и PDGFR, и в результате стойкая стимуляция рецепторов может способствовать ангиогенезу опухоли, опухолевому росту и метастазированию [24–26]. J.C. Yang et al. продемонстрировали, что бевацизумаб, антитело против VEGF, эффективно при ПКР [27]. Все эти соображения делают рецепторы VEGF и PDGF рациональными мишенями в лечении светлоклеточного ПКР.

В исследование III фазы сунитиниб в сравнении с интерфероном альфа при метастатическом ПКР включались пациенты старше 18 лет с диагнозом метастатический ПКР, с функциональным статусом по ECOG 0-1 балл и с адекватным функционированием органов и систем. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы сунитиниба или интерферона альфа. Лечение в обеих группах продолжалось до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности.

В период с августа 2004 г. по октябрь 2005 г. 750 пациентов были рандомизированы в 101 центре в Австралии, Бразилии, Канаде, Европе и США. Все 375 пациентов в группе сунитиниба получали не менее одного курса исследуемой терапии. 15 пациентов (4%) в группе интерферона альфа отозвали согласие перед началом лечения, остальные 360 пациентов получили хотя бы одну дозу интерферона альфа. Пациенты в группах были сбалансированы в отношении исходных демографических характеристик и характеристик заболевания.

В группе сунитиниба отмечалось более высокое количество ЧОО, чем в группе интерферона альфа. По данным независимой оценки, 31% в группе сунитиниба (95% доверительный интервал [ДИ], от 26 до 36) и 6% в группе интерферона альфа (95% ДИ, от 4 до 9; $p < 0,001$). По оценке исследователями результаты были аналогичными (37% и 9% соответственно; $p < 0,001$). Медиана выживаемости без прогрессирования (по данным независимой оценки) была 11 мес. в группе сунитиниба (95% ДИ, от 10 до 12) и 5 мес. в группе интерферон альфа (95% ДИ, от 4 до 6). Данные представлены на рис. 2. Результаты были аналогичными с использованием оцен-

ки исследователей: 11 мес. (95% ДИ, от 8 до 14) и 4 мес. (95% ДИ, от 4 до 5) соответственно с отношением рисков 0,42 (95% ДИ, 0,33 до 0,52; $p < 0,001$) [23].

Ниже мы приводим клиническое наблюдение пациентки с ПКР и метастатическим поражением наружных половых органов.

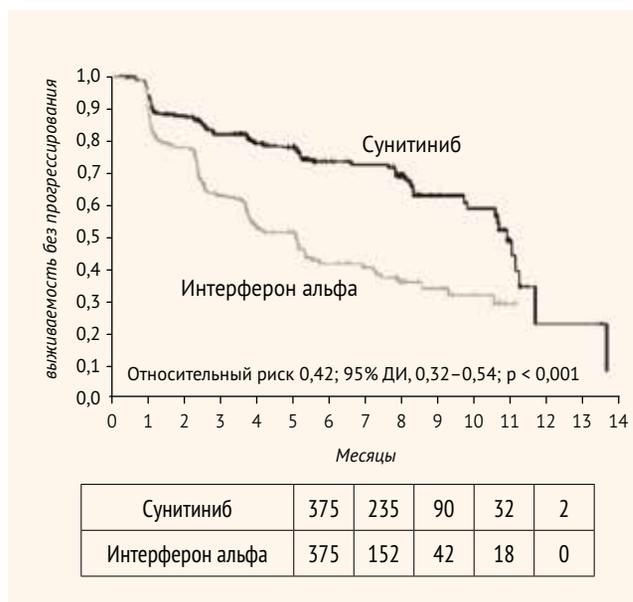
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка В., 1955 г.р., впервые обратилась за медицинской помощью в октябре 2011 г. в возрасте 56 лет. При обращении отмечала боли в поясничной области слева. По данным компьютерной томографии выявлено наличие опухоли в верхнем сегменте левой почки размером 5 x 6 см, признаков инвазии в паранефральную клетчатку, чашечно-лоханочную систему на момент диагностирования заболевания выявлено не было. 16.11.2011 г. пациентке произведена нефрэктомия слева трансперитонеальным доступом с учетом локализации опухоли в верхнем сегмента [29, с. 89–90]. Достаточно большое количество исследований посвящено сравнению трансперитонеального и экстраперитонеального доступов в хирургии рака почки. В исследовании Y. Kageama et al. проведена оценка результатов нефрэктомии по поводу ПКР у 29 пациентов, которым операция была выполнена поясничным доступом и у 22 – трансабдоминальным доступом [30]. Результаты проведенного исследования показали отсутствие разницы в продолжительности жизни у больных. Число интраоперационных и послеоперационных осложнений, а также длительность нахождения в стационаре были меньше в случае использования поясничного доступа.

Объем оперативного вмешательства в виде нефрэктомии обусловлен размерами первичной опухоли и ее локализацией. Следует отметить, что в 2010 г. в США доля

● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования по методу Каплана – Мейера [23]

● **Figure 2.** Kaplan-Meier progression-free survival [23]



нефрэктомий среди радикальных операций, выполненных по поводу рака почки, составляла 68%, а доля резекций – 32% [31]. В Европе к 2007 г. частота резекций почки составляла 31% [32]. В Российской Федерации в 2012 г. преобладающим методом лечения ПКР также являлась нефрэктомия – 78,1% случаев радикального лечения. Резекция почки была выполнена у 18,5% пациентов [33].

Таким образом, пациентка в 2011 г. перенесла радикальную нефрэктомию, морфологически был установлен почечно-клеточный рак, светлоклеточный вариант. В капсуле участки кровоизлияний, без опухолевых клеток. Стадия заболевания на момент операции – T1bN0M0 по системе TNM (2017 г.).

До 2017 г. пациентка находилась на динамическом наблюдении по месту жительства. В мае 2017 г. при контрольном обследовании выявлено метастатическое поражение легких. По данным позитронно-эмиссионной томографии (рис. 3) у пациентки отмечались очаги в легких до 25 мм, SUVmax 7,2. С учетом данных обследования, лабораторных показателей и анамнеза установлена группа прогноза по IMDC как благоприятная. Данная группа установлена, т.к. пациентка имела статус по Карновскому более 80%, уровень кальция – менее 2,4 ммоль/л, уровень гемоглобина, тромбоцитов и нейтрофилов в пределах нормы и время до прогрессирования – более 1 г. (6 лет). Также следует отметить наличие в анамнезе аутоиммунного тиреоидита, по поводу чего ранее проводилась терапия левотироксином натрия. Наличие аутоиммунного заболевания в анамнезе послужило основанием для назначения ингибиторов тирозинкиназы, а не иммунотерапии распространенного ПКР.

Пациентке была назначена терапия сунитинибом по 50 мг/сут согласно клиническим рекомендациям. Сунитиниб изучался в рамках клинических исследований I фазы с использованием различных схем, таких как 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). 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 нед. [34].

Во время терапии отмечены следующие нежелательные явления – эпизоды лейкопении I ст., диарея II ст., явления ладонно-подошвенного синдрома II ст. В течение первых 3–4 мес. терапии отмечалась артериальная гипертензия. Артериальное давление составляло до 180/110 мм рт. ст. Коррекция артериальной гипертензии проводилась без отмены и редукции дозы сунитиниба, а комбинация антигипертензивных препаратов и ведение дневника артериального давления позволило купировать нежелательное явление. Оценка нежелательных явлений проводилась в соответствии с NCI CTCAE v5.0. Нежелательные явления отмечались в основном в пер-

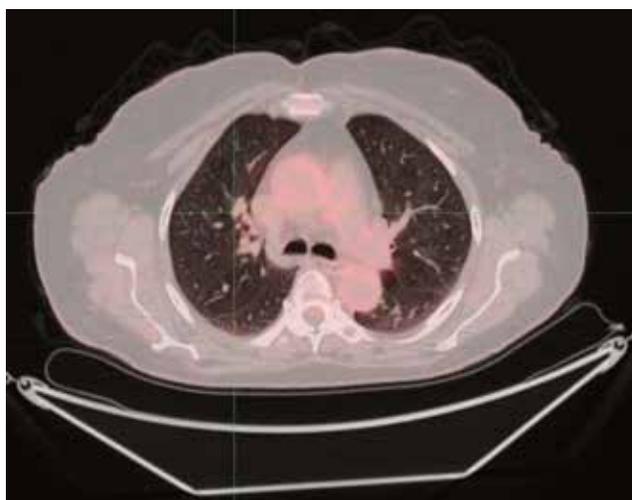
● **Рисунок 3.** Позитронно-эмиссионная томография от 12.05.2017 г. Метастатический очаг в правом легком до начала таргетной терапии

● **Figure 3.** Positron emission tomography scan dated 12.05.2017. Metastatic nodule in the right lung before the start of targeted therapy



● **Рисунок 4.** ПЭТ КТ от 22.06.2021 г. Очаг в легком фоновой активности, размеры уменьшились до 80% от исходного

● **Figure 4.** PET CT scan from 22.06.2021. Lung nodule with background activity, size reduced to 80% of baseline



вые два курса терапии. Не потребовалась отмена или коррекция дозы сунитиниба.

Оценка динамики проводилась методом позитронно-эмиссионной томографии. На контрольном ПЭТ КТ от 22.06.2021 г. зарегистрирован частичный ответ. Паренхима легких – без метаболически активных интерстициальных изменений, сохраняются единичные мелкие очаги с прежними размерами с фоновой метаболической активностью ФДГ до 7 мм, SUVmax 0,6. Трахея и бронхи I–III порядка не деформированы, проходимы. В плевральных полостях и полости перикарда экссудата нет. Средостение не смещено и не расширено. Лимфатические узлы паравазальной, паратрахеальной, бифуркационной и бронхопульмональной групп не увеличены, фоновой активности ФДГ. Новых метаболически активных метастазов нет (рис. 4).

Таким образом, на протяжении более чем 4 лет у пациентки сохраняется контроль за заболеванием на фоне терапии ингибитором тирозинкиназ сунитинибом. Переносимость терапии на протяжении всего периода была удовлетворительной, ни разу не потребовалась отмена или редукция дозы сунитиниба.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартом 1-й линии терапии у пациентов групп благоприятного и промежуточного прогноза IMDC до недавнего времени являлся сунитиниб. В регистрационном исследовании сунитиниба, в сравнении с интерфероном альфа, медиана общей выживаемости составляла 26,4 мес. против 21,8 мес. соответственно. Также следует отметить хорошо изученный профиль безопасности для сунитиниба. В регистрационном исследовании сунитиниб продемонстрировал приемлемый и предсказуемый спектр нежелательных явлений [23, 34]. Также в исследованиях продемонстрирована корреляция между выраженностью артериальной гипертензии и более высокой вероятностью ответа на терапию а также увеличение общей выживаемости [34].

В настоящее время развитие иммуноонкологических препаратов отодвигает сунитиниб на второй план. Но следует отметить, что в большинстве проведенных и проводимых исследований, посвященных метастатическому ПКР, группой сравнения является сунитиниб. Для некоторых категорий больных эффективность сунитиниба сопоставима, а то и превышает подобные показатели для когорт с иммуноонкологическими препаратами и их комбинациями. В исследовании Check Mate 214 для пациентов с хорошим прогнозом IMDC комбинация ниволумаба 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 груп-

пах; ОШ 0,93; 95% ДИ 0,62–1,40) [34]. В исследовании III фазы JAVELIn Renal 101 комбинация авелумаба 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) [35]. Также для иммуноонкологических препаратов существует достаточно специфичный профиль токсичности. Для пациентов с аутоиммунными заболеваниями следует с особой осторожностью подходить к назначению иммуноонкологической терапии.

В приведенном клиническом наблюдении пациентка находилась в группе благоприятного прогноза IMDC и имела в анамнезе аутоиммунный тиреоидит, что и послужило показанием для назначения сунитиниба в качестве первой линии терапии метастатического ПКР. Применение сунитиниба может обеспечить хороший и длительный противоопухолевый эффект. Отмеченная у пациентки артериальная гипертензия являлась предиктором хорошего ответа на терапию сунитинибом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день применение сунитиниба в качестве терапии первой линии для пациентов в группе благоприятного прогноза IMDC является актуальным. Также следует отметить группу пациентов с имеющимися в анамнезе аутоиммунными заболеваниями. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует возможности контроля за заболеванием с применением достаточно хорошо изученного препарата. Пациентка на протяжении более чем 4 лет получает терапию сунитинибом с частичным ответом и удовлетворительной переносимостью. Это позволило сохранить качество жизни при успешном контроле за заболеванием.

Поступила / Received 12.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2021
Принята в печать / Accepted 15.10.2021

Список литературы

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>.
2. Scelo G., Larose T.L. Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(36):JCO2018791905. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.79.1905>.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>.
4. Bhatt J.R., Finelli A. Landmarks in the diagnosis and treatment of renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol.* 2014;11(9):517–525. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.194>.
5. Shuch B., Amin A., Armstrong A.J., Eble J.N., Ficarra V., Lopez-Beltran A. et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol.* 2015;67(1):85–97. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.04.029>.
6. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>.
7. Motzer R.J., Bukowski R.M., Figlin R.A., Hutson T.E., Michaelson M.D., Kim S.T. et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2008;113(7):1552–1558. <https://doi.org/10.1002/cncr.23776>.
8. Nerich V., Hugues M., Paillard M.J., Borowski L., Nai T., Stein U. et al. Clinical impact of targeted therapies in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Onco Targets Therapy.* 2014;7:365–374. <https://doi.org/10.2147/OTT.S56370>.
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239 с. Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf.
10. Gupta K., Miller J.D., Li J.Z., Russell M.W., Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(3):193–205. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2007.12.001>.
11. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29. <https://doi.org/10.3322/caac.21254>.
12. Hanno P., Wein A., Malkowicz S.B. (eds.). *Clinical Manual of Urology*. 3rd ed. New York: McGraw Hill; 2001. 498 p.
13. Vidart A., Fehri K., Pfister C. Unusual metastasis of renal carcinoma. *Ann Urol (Paris)* 2006;40(4):211–219. <https://doi.org/10.1016/j.anuro.2006.03.004>.
14. D'Elia C., Cai T., Luciani L., Bonzanini M., Malossini G. Pelvic and muscular metastasis of a renal cell carcinoma: A case report. *Oncol Lett.* 2013;5(4):1258–1260. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1172>.
15. Bong C.Y., Smithers B.M., Chua T.C. Pulmonary metastasectomy in the era of targeted therapy and immunotherapy. *J Thorac Dis.* 2021;13(4):2618–2627. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.120>.
16. McDermott D.F., Regan M.M., Clark J.I., Flaherty L.E., Weiss G.R., Logan T.F. et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell

- carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(1):133–141. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.206>.
17. Motzer R.J., Murphy B.A., Bacik J., Schwartz L.H., Nanus D.M., Mariani T. et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):2972–2980. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.2972>.
 18. Negrier S., Escudier B., Lasset C., Douillard J.Y., Savary J., Chevreau C. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1998;338:1272–1278. <https://doi.org/10.1056/NEJM199804303381805>.
 19. Potapova O., Laird A.D., Nannini M.A., Barone A., Li G., Moss K.G. et al. Contribution of individual targets to the antitumor efficacy of the multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor SU11248. *Mol Cancer Ther*. 2006;5(5):1280–1289. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-03-0156>.
 20. Seandel M., Shia J., Linkov I., Maki R.G., Antonescu C.R., Dupont J. The activity of sunitinib against gastrointestinal stromal tumor seems to be distinct from its antiangiogenic effects. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20):6203–6204. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1292>.
 21. O'Farrell A.M., Abrams T.J., Yuen H.A., Ngai T.J., Louie S.G., Yee K.W. et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood*. 2003;101(9):3597–3605. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2307>.
 22. 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>.
 23. Motzer R., Rini B., Bukowski R., Curti B., George D., Hudes G. 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>.
 24. Gnarr J.R., Tory K., Weng Y., Schmidt L., Wei M.H., Li H. et al. Mutations in the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet*. 1994;7(1):85–90. <https://doi.org/10.1038/ng0594-85>.
 25. Iliopoulos O., Levy A.P., Jiang C., Kaelin W.G.Jr., Goldberg M.A. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci*. 1996;93(20):10595–10599. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.20.10595>.
 26. Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G.W., Clifford S.C., Vaux E.C., Cockman M.E. et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*. 1999;399(6733):271–275. <https://doi.org/10.1038/20459>.
 27. Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M., Hwu P., Schwartzentruber D.J., Topalian S.L. et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(5):427–434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021491>.
 28. 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(2):115–124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044>.
 29. Лоран А.Б., Гумин Л.М., Сапожников И.М. *К вопросу о выборе хирургического доступа при лечении опухолей почек: материалы Всероссийского плenumа Общества урологов*. Кемерово; 1995.
 30. Kageyama Y., Fukui I., Goto S., Kitahara S., Kamai T., Suzuki T., Oshima H. Treatment results of radical nephrectomy for relatively confined small renal cell carcinoma – transabdominal versus transabdominal approach. *The Japanese Journal of Urology*. 1994;85(4):599–603. [In Japan.]. <https://doi.org/10.5980/jpnjurol.1989.85.599>.
 31. Poon S.A., Silberstein J.L., Chen L.Y., Ehdiae B., Kim P.H., Russo P. Trends in partial and radical nephrectomy: an analysis of case logs from certifying urologists. *J Urol*. 2013;190(2):464–469. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.094>.
 32. Fedeli U., Novara G., Alba N., Ficarra V, Artibani W, Spolaore P. Trends from 1999 to 2007 in the surgical treatments of kidney cancer in Europe: data from the Veneto Region, Italy. *BJU Int*. 2010;105(9):1255–1259. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08929.x>.
 33. Алексеев Б.Я., Анжиганова Ю.В., Лыков А.В., Леонов О.В., Варламов С.А., Горбачев А.Л. и др. Особенности диагностики и лечения рака почки в России: предварительные результаты многоцентрового кооперированного исследования. *Онкоурология*. 2012;8(3):24–30. Режим доступа: <https://oncourology.abvpress.ru/index.php/oncur/article/view/313/0>.
 34. Волкова М.И., Калинин С.А. Осталось ли место сунитинибу в современных рекомендациях по системному лечению распространенного почечно-клеточного рака? *Медицинский совет*. 2021;9(9):89–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-89-94>.
 35. 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>.

References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>.
2. Scelo G., Larose T.L. Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(36):JCO2018791905. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.79.1905>.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>.
4. Bhatt J.R., Finelli A. Landmarks in the diagnosis and treatment of renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol*. 2014;11(9):517–525. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.194>.
5. Shuch B., Amin A., Armstrong A.J., Eble J.N., Ficarra V., Lopez-Beltran A. et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol*. 2015;67(1):85–97. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.04.029>.
6. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>.
7. Motzer R.J., Bukowski R.M., Figlin R.A., Hutson T.E., Michaelson M.D., Kim S.T. et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2008;113(7):1552–1558. <https://doi.org/10.1002/cncr.23776>.
8. Nerich V., Hugues M., Paillard M.J., Borowski L., Nai T., Stein U. et al. Clinical impact of targeted therapies in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Onco Targets Therapy*. 2014;7:365–374. <https://doi.org/10.2147/OTT.S56370>.
9. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *The state of cancer care for the population of Russia in 2019*. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Radiological Centre" of the Ministry of Health of Russian Federation; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%B C%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf.
10. Gupta K., Miller J.D., Li J.Z., Russell M.W., Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(3):193–205. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2007.12.001>.
11. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5–29. <https://doi.org/10.3322/caac.21254>.
12. Hanno P., Wein A., Malkowicz S.B. (eds.). *Clinical Manual of Urology*. 3rd ed. New York: McGraw Hill; 2001. 498 p.
13. Vidart A., Fehri K., Pfister C. Unusual metastasis of renal carcinoma. *Ann Urol (Paris)*. 2006;40(4):211–219. <https://doi.org/10.1016/j.anuro.2006.03.004>.
14. D'Elia C., Cai T., Luciani L., Bonzanini M., Malossini G. Pelvic and muscular metastasis of a renal cell carcinoma: A case report. *Oncol Lett*. 2013;5(4):1258–1260. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1172>.
15. Bong C.Y., Smithers B.M., Chua T.C. Pulmonary metastasectomy in the era of targeted therapy and immunotherapy. *J Thorac Dis*. 2021;13(4):2618–2627. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.120>.
16. McDermott D.F., Regan M.M., Clark J.I., Flaherty L.E., Weiss G.R., Logan T.F. et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(1):133–141. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.206>.
17. Motzer R.J., Murphy B.A., Bacik J., Schwartz L.H., Nanus D.M., Mariani T. et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):2972–2980. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.2972>.
18. Negrier S., Escudier B., Lasset C., Douillard J.Y., Savary J., Chevreau C. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1998;338:1272–1278. <https://doi.org/10.1056/NEJM199804303381805>.
19. Potapova O., Laird A.D., Nannini M.A., Barone A., Li G., Moss K.G. et al. Contribution of individual targets to the antitumor efficacy of the multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor SU11248. *Mol Cancer Ther*. 2006;5(5):1280–1289. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-03-0156>.
20. Seandel M., Shia J., Linkov I., Maki R.G., Antonescu C.R., Dupont J. The activity of sunitinib against gastrointestinal stromal tumor seems to be distinct from its antiangiogenic effects. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20):6203–6204. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1292>.
21. O'Farrell A.M., Abrams T.J., Yuen H.A., Ngai T.J., Louie S.G., Yee K.W. et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood*. 2003;101(9):3597–3605. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2307>.
22. 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>.

23. Motzer R., Rini B., Bukowski R., Curti B., George D., Hudes G. 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>.
24. Gnara J.R., Tory K., Weng Y., Schmidt L., Wei M.H., Li H. et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet*. 1994;7(1):85–90. <https://doi.org/10.1038/ng0594-85>.
25. Iliopoulos O., Levy A.P., Jiang C., Kaelin W.G.Jr., Goldberg M.A. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci*. 1996;93(20):10595–10599. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.20.10595>.
26. Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G.W., Clifford S.C., Vaux E.C., Cockman M.E. et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*. 1999;399(6733):271–275. <https://doi.org/10.1038/20459>.
27. Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M., Hwu P., Schwartzentruber D.J., Topalian S.L. et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(5):427–434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021491>.
28. 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(2):115–124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044>.
29. Loran A.B., Gumin L.M., Sapozhnikov I.M. *On the question of choosing a surgical approach in the treatment of kidney tumors: materials of the All-Russian Plenum of the Society of Urologists*. Kemerovo; 1995. (In Russ.)
30. Kageyama Y., Fukui I., Goto S., Kitahara S., Kamai T., Suzuki T., Oshima H. Treatment results of radical nephrectomy for relatively confined small renal cell carcinoma – translumbar versus transabdominal approach. *The Japanese Journal of Urology*. 1994;85(4):599–603. <https://doi.org/10.5980/jpnjuro1989.85.599>.
31. Poon S.A., Silberstein J.L., Chen L.Y., Ehdaie B., Kim P.H., Russo P. Trends in partial and radical nephrectomy: an analysis of case logs from certifying urologists. *J Urol*. 2013;190(2):464–469. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.094>.
32. Fedeli U., Novara G., Alba N., Ficarra V., Artibani W., Spolaore P. Trends from 1999 to 2007 in the surgical treatments of kidney cancer in Europe: data from the Veneto Region, Italy. *BJU Int*. 2010;105(9):1255–1259. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08929.x>.
33. Alekseev B.Ya., Anzhiganova Yu.V., Lykov A.V., Leonov O.V., Varlamov S.A., Gorbachev A.L. et al. Some specific features of the diagnosis and treatment of kidney cancer in Russia: preliminary results of a multicenter cooperative study. *Onkourologiya = Cancer Urology*. 2012;8(3):24–30. (In Russ.). Available at: <https://oncurology.abvpress.ru/index.php/oncur/article/view/313/0>.
34. 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? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):89–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-89-94>.
35. 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>.

Информация об авторах:

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог, отдел химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, пр. Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Измайлов Адель Альбертович, д.м.н., главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, пр. Октября, д. 73/1; профессор кафедры урологии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, пр. Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Мусин Шамиль Исмаилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, пр. Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>

Чалов Виталий Сергеевич, врач-радиотерапевт, заведующий отделением радиотерапии, Центр ядерной медицины; 450075, Россия, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д.58, стр.2; <https://orcid.org/0000-0001-8779-4074>; v.chalov@pet-net.ru

Меньшикова Ирина Асхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог, отделение противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, пр. Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Липатов Данила Олегович, студент, лечебный факультет, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>; lipatov911@gmail.com

Information about the authors:

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology with Oncology and Pathology Courses, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; Oncologist at the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Adel A. Izmailov, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; Professor of the Department of Urology, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; ufa.rkod@doctorb.ru

Aleksandr V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgery Department No. 6, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Vitaliy S. Chalov, Radiotherapist, Head of the Radiotherapy Department, Center for Nuclear Medicine; 58, Bldg. 2, Richard Sorge St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450075, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8779-4074>; v.chalov@pet-net.ru

Irina A. Menshikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

Nadezda I. Sultanbaeva, Oncologist at the Department of Anticancer Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Danila O. Lipatov, Student, Medical Faculty, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>; lipatov911@gmail.com