

Реактуализация сунитиниба в терапии метастатического почечно-клеточного рака

А.А. Грицкевич^{1,2}, Т.П. Байтман^{1✉}, bit.t@mail.ru, А.Ю. Попов¹, И.Г. Русаков³, Н.А. Карельская¹, А.А. Чевина¹, П. Жолболду¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Резюме

За последние годы подход к лечению распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) претерпел значительные изменения. Внедрение в 2000-е гг. таргетных препаратов в системную терапию ПКР, начавшееся с ингибиторов тирозинкиназ, пришедших на смену цитокинам, произвело революционный эффект. Затем терапевтический арсенал был расширен за счет введения дублетов, состоящих из комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек или ингибиторов иммунных контрольных точек и ингибиторов тирозинкиназ. Сегодня ведущие позиции по эффективности лечения метастатического ПКР (мПКР) занимает двойная терапия – преимущественно сочетание иммунных и таргетных препаратов, однако по ряду причин монотерапия ингибиторами тирозинкиназ сохраняет актуальность. Ингибиторы тирозинкиназ по-прежнему представляют собой действенный вариант лечения мПКР, сохраняя свои позиции в первой линии терапии пациентов благоприятного прогноза. По данным исследования CheckMate, таргетная терапия обладает высокой эффективностью, а частота развития осложнений, как правило, ниже, чем при терапии комбинацией ниволумаба и ипилимумаба. В отличие от двойной иммунотерапии, сунитиниб не подвергает пациентов благоприятного прогноза неоправданному риску нежелательных побочных явлений, при этом оставляет больше вариантов для последующих линий терапии, обладает фармакоэкономическим преимуществом. Представленное клиническое наблюдение является примером успешной монотерапии сунитинибом ранее не леченного пациента с мПКР благоприятного прогноза. Данный случай представляет особый интерес в связи с поражением единственной почки и полиморбидностью пациента. Эффективная таргетная терапия в послеоперационном периоде благоприятно повлияла на качество и продолжительность жизни.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, сунитиниб, таргетная терапия, иммунотерапия, двойная терапия

Для цитирования: Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Попов А.Ю., Русаков И.Г., Карельская Н.А., Чевина А.А., Жолболду П. Реактуализация сунитиниба в терапии метастатического почечно-клеточного рака. *Медицинский совет.* 2022;16(22):65–72. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-65-72>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Reactualization of sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma

Alexander A. Gritskevich^{1,2}, Tatiana P. Baitman^{1✉}, bit.t@mail.ru, Anatoly Yu. Popov¹, Igor G. Rusakov³, Natalia A. Karelskaya¹, Alina A. Chevina¹, Polotbek uulu Zholboldu¹

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

Abstract

In recent years, the approach to the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) has undergone significant changes. The introduction of targeted drugs in the systemic therapy of RCC in the 2000s began with tyrosine kinase inhibitors that replaced cytokines and had a revolutionary effect. Then the therapeutic arsenal was expanded with the introduction of doublets consisting of a combination of immune checkpoint inhibitors or immune checkpoint inhibitors and tyrosine kinase inhibitors. Tyrosine kinase inhibitors continue to represent an effective treatment option for metastatic RCC (mRCC), maintaining their position as first-line therapy in patients with a favorable prognosis. According to the CheckMate study, targeted therapy is highly effective, and the incidence of complications is generally lower than with nivolumab/ipilimumab combination therapy. Unlike dual immunotherapy, sunitinib does not expose patients with a favorable prognosis to undue risk of adverse events, while leaving more options for subsequent lines of therapy, and it's also often more cost-effective. The presented clinical observation is an example of successful monotherapy with sunitinib in a previously untreated mRCC patient with a favorable prognosis. This case is of particular interest due to the lesion of a single kidney and the patient's polymorbidity. Effective targeted therapy in the postoperative period had a positive effect on the quality and life expectancy.

Keywords: renal cell carcinoma, sunitinib, targeted therapy, immunotherapy, dual therapy

For citation: Gritskevich A.A., Baitman T.P., Popov A.Yu., Rusakov I.G., Karelskaya N.A., Chevina A.A., Zholboldu P. Reactualization of sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):65–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-65-72>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема злокачественных новообразований (ЗНО) почки актуальна как во всем мире, так и в России: они входят в десятку наиболее распространенных ЗНО, и заболеваемость продолжает расти. В частности, в России в 2020 г. почечно-клеточный рак (ПКР) занял 10-е место в структуре заболеваемости, составив 3,8% от всех ЗНО. 11 922 случая ЗНО почки были выявлены впервые, а стандартизированный показатель заболеваемости ПКР в течение последних 4 лет стабильно составлял 10 на 100 тыс. населения [1].

ПКР не случайно называют инцидентальным: отсутствие выраженной симптоматики особенно характерно для этого новообразования, а потому в 25–40% случаев заболевание выявляют случайно. Вследствие длительного бессимптомного течения около 25–30% случаев впервые выявленного ПКР характеризуется отдаленным метастазированием, в 2/3 случаев впервые выявленного метастатического ПКР (мПКР) имеется множественное метастазирование. Наиболее частой локализацией отдаленных метастазов являются легкие (у 45–60% пациентов), кости (30–40%), юкстарегинарные лимфатические узлы (20–30%), печень (20–30%), надпочечники (8–10%), головной мозг (5–10%) [2]. У 1/3 больных мПКР на момент начала лечения имеются жизнеугрожающие клинические проявления первичной опухоли: макрогематурия, паранеопластический синдром, сосудистый опухолевый венозный тромбоз [3, 4].

ПРЕПАРАТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время стандартом лечения мПКР является циторедуктивная нефрэктомия с последующей системной противоопухолевой терапией [5–7]. За последние

15–20 лет произошли существенные изменения в системной терапии мПКР: переход от терапии на основе интерферона и интерлейкинов к таргетным препаратам, затем к иммунотерапии, представленной преимущественно ингибиторами иммунных контрольных точек, и впоследствии к комбинациям из двух иммунотерапевтических препаратов или иммунотаргетной терапии [8–13]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями выбор системной терапии осуществляется в зависимости от принадлежности пациента к определенной прогностической группе (*таблица*). На данный момент наиболее предпочтительной моделью для определения группы прогноза выживаемости при мПКР признана IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), созданная в эру таргетной терапии и применяемая в большинстве современных клинических исследований [5–7].

Сунитиниб – один из наиболее изученных, доказавших свою эффективность препаратов таргетной терапии. Преимущество сунитиниба перед неспецифической иммунотерапией было доказано R.J. Motzer et al. [14, 15]. 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 [16–18]. 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. [19]. В целом и сейчас, несмотря на успехи иммунотерапевтического направления, сунитиниб сохраняет свою значимость в первой линии терапии мПКР при благоприятном

● **Таблица.** Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у пациентов с мПКР [5]

● **Table.** Algorithm for choosing a drug therapy regimen in patients with mRCC [5]

Предшествующая терапия	Группа прогноза IMDC	Режимы предпочтения (уровень рекомендаций)	Альтернативные режимы (уровень рекомендаций)	Отдельные случаи (уровень рекомендаций)
Не было	Хороший	Пембролизумаб + акситиниб (А) Пазопаниб (А) Сунитиниб (А)	Бевацизумаб + интерферон-α (А) Авелумаб + акситиниб (А)	–
	Промежуточный	Ниволумаб + ипилимумаб (А) Пембролизумаб + акситиниб (А)	Кабозантиниб (В) Авелумаб + акситиниб (А)	–
	Плохой	Ниволумаб + ипилимумаб (А) Пембролизумаб + акситиниб (А)	Кабозантиниб (В) Темсирилизумаб (В) Авелумаб + акситиниб (А)	–
Антиангиогенная	Все	Ниволумаб (А) Кабозантиниб (А)	Ленватиниб + эверолимус (А) Акситиниб (А)	Эверолимус (В) Сунитиниб (В) Пазопаниб (В)
Иммунотерапия цитокинами	Все	Акситиниб (А) Пазопаниб (А)	Сунитиниб (С)	Сорафениб (С)

прогнозе, а также в исключительных случаях применяется в последующих линиях терапии.

Исследования последних лет, посвященные сравнительной эффективности и безопасности сунитиниба и двойной иммунотаргетной терапии (CheckMate 214, CheckMate 9ER, KEYNOTE 426, JAVELIN Renal 101, IMmotion 151), выявили преимущество дублетов перед сунитинибом для пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза. Для пациентов благоприятного прогноза по результатам вышеуказанных работ выбор тактики не столь очевиден: выживаемость без прогрессирования (ВБП) и полный ответ для этой группы пациентов значимо не отличались при монотерапии сунитинибом и комбинацией пембролизумаба и акситиниба [13, 20–24].

При более подробном изучении когорты пациентов благоприятного прогноза были выделены подгруппы, для которых монотерапия сунитинибом, вероятно, является оптимальным вариантом первой линии лечения: пациенты с бессимптомным течением мПКР и с наличием симптоматики при противопоказаниях к применению ингибиторов иммунных контрольных точек [25]. Если во второй подгруппе (при противопоказаниях к иммунотерапии) выбор относительно стандартизирован, то для больных мПКР благоприятного прогноза и бессимптомного течения оптимальная терапевтическая тактика еще не вполне обоснована. Как правило, благоприятный прогноз и бессимптомное течение мПКР обусловлены биологическими особенностями опухоли, ее меньшей агрессивностью. Комбинированная иммунотаргетная терапия в таком случае зачастую не способствует улучшению ВБП, при этом подвергая пациента необоснованно высокому риску нежелательных побочных явлений [25]. Более того, для этой когорты пациентов изучается возможность активного наблюдения и при прогрессировании последующей монотерапии сунитинибом или двойной иммунотаргетной терапии. Так, в обсервационном исследовании II фазы, проведенном I. Kushnir et al., среднее время активного наблюдения до начала системной терапии составило 22,2 мес. среди 52 ранее не леченных пациентов с бессимптомным мПКР, у которых не было фактора риска по шкале IMDC или он был единичным [26]. По результатам исследования B.I. Rini et al., примерно 86% пациентов группы активного наблюдения, у которых произошло прогрессирование и которым проводилась системная терапия, достигли медианы общей выживаемости 38,6 мес. При этом 57% (493/863) пациентов, находившихся под активным наблюдением, системная терапия не потребовалась, а ВБП превышала 12 мес. [27].

Отдельного внимания заслуживают и случаи мПКР с преобладанием ангиогенного микроокружения, по объективным причинам более чувствительные к ингибиторам тирозинкиназ [28]. Исследования молекулярно-генетического профиля при ПКР не входят в рутинную практику, однако, как показало исследование BIONIKK, проспективная оценка персонализированных методов лечения с учетом профиля экспрессии генов при мПКР и разделение пациентов на отдельные когорты на основе

различных молекулярных подтипов позволяют определять наиболее эффективное лечение мПКР у ранее не получавших терапию пациентов [29].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 66 лет, обратился на консультацию к урологу Национального медицинского исследовательского центра хирургии имени А.В. Вишневского (НМИЦХ имени А.В. Вишневского) в 2020 г. в связи с наличием объемного образования единственной левой почки.

Ранее, в 2015 г., пациенту выполнена правосторонняя нефрадrenaлэктомия по поводу рака почки IV стадии, pT1bN0M1 (ADR). По данным гистологического исследования от 2015 г. светлоклеточный ПКР правой почки размером 45 × 30 мм, Grade 1.

Проходил регулярное наблюдение. В октябре 2019 г. на контрольной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства обнаружено объемное образование единственной левой почки размерами 13 × 14 мм. Онкологом по месту жительства предложено активное наблюдение. За время наблюдения отмечен рост новообразования, появление новых очаговых образований почки.

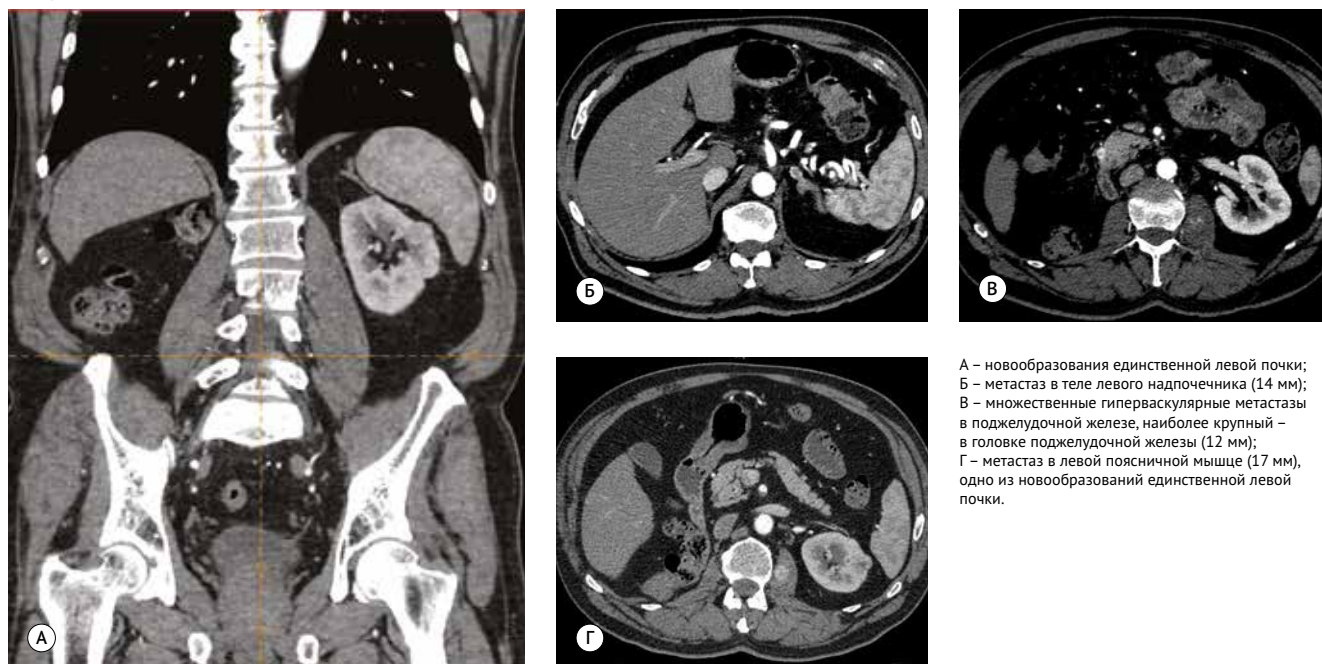
Госпитализирован в удовлетворительном состоянии в НМИЦХ имени А.В. Вишневского с целью дообследования и лечения. По данным МСКТ от 16 ноября 2020 г.: состояние после нефрадrenaлэктомии справа. Множественные опухоли в единственной левой почке: в верхнем сегменте субкапсулярно (13 мм), в передневерхнем сегменте трансмурально (21 мм) и кортикально (12 мм). Мелкие кисты левой почки I категории по Bosniak. Множественные мелкие метастазы в поджелудочной железе, наиболее крупный в головке (12 мм). Метастаз в теле левого надпочечника (14 мм). Метастаз в толще левой поясничной мышцы (17 мм) на уровне тела позвонка L2 (рис. 1).

Пациенту запланировано хирургическое органосохраняющее лечение в объеме циторедуктивной резекции единственной левой почки, по возможности метастазэктомии с учетом соотношения риска прогрессирования онкологического заболевания, операционного и анестезиологического рисков с последующим решением вопроса о противоопухолевой терапии.

Помимо основного заболевания, пациент страдает язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (стадия ремиссии), артериальной гипертензией 3-й ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 4, сахарным диабетом 2-го типа.

18 ноября 2020 г. выполнена циторедуктивная резекция единственной левой почки, резекция левой поясничной мышцы под ультразвуковым (УЗ) контролем. В положении пациента на спине с валиком под реберной дугой выполнена L-образная лапаротомия. В брюшной полости выпота не было. Вскрыто забрюшинное пространство по линии Тольда слева. Визуализирована клетчатка левой почки. Выполнена мобилизация левой почки с паранефрием. Паранефральная клетчатка удалена от левой почки с отсепаровкой клетчатки левого надпочечника. Выделена почечная вена и почечная артерия. В верхнем полюсе левой

- **Рисунок 1.** Мультиспиральная компьютерная томография пациента К., артериальная фаза контрастного усиления
 ● **Figure 1.** Multi-slice spiral CT of patient K., arterial phase enhancement



А – новообразования единственной левой почки;
 Б – метастаз в теле левого надпочечника (14 мм);
 В – множественные гипervasкулярные метастазы в поджелудочной железе, наиболее крупный – в головке поджелудочной железы (12 мм);
 Г – метастаз в левой поясничной мышце (17 мм), одно из новообразований единственной левой почки.

- **Рисунок 2.** Удаленные новообразования единственной левой почки пациента К.
 ● **Figure 2.** Removed neoplasms of the only left kidney of patient K.



почки, на границе передних и заднего сегментов, определяется округлая опухоль до 13 мм в диаметре, расположенная преимущественно экзоорганно. В передневерхнем сегменте трансмурально аналогичное образование диаметром около 21 мм. С помощью интраоперационного УЗ-контроля в средней трети почки визуализировано кортикально расположенное округлое образование диаметром до 12 мм, в левой поясничной мышце, на уровне L2 – округлый вторичный очаг поражения диаметром около 10 мм.

Почечные сосуды взяты на резиновые «держалки». Остро, отступая на 2 мм от границ опухоли, последовательно выполнена резекция новообразований почки в условиях нулевой ишемии с восстановлением целостности паренхимы, затем – резекция поясничной мышцы под УЗ-контролем (рис. 2). Гемостаз. В области резекции уложен и подшит жировой лоскут, уложена гемостатическая губка. Гемостаз. Сухо. Дренажирование забрюшинного пространства двумя силиконовыми дренажами (вдоль передней и задней поверхностей почки, к области резекции). Восстановление целостности забрюшинного пространства. Ревизия раны. Послойное ушивание операционной раны.

На самостоятельном дыхании пациент переведен в отделение реанимации. Время операции составило 230 мин, кровопотеря – 200 мл.

По данным гистологического исследования от 19 ноября 2020 г. морфологическая картина мультифокального светлоклеточного ПКР единственной левой почки размером от 1,3 × 1,2 × 0,6 см до 2 × 1,4 × 1,3 см, Grade 1 с очаговыми кровоизлияниями и некрозами. Фрагмент скелетной мышцы с опухолевым ростом светлоклеточного ПКР почки, pT1a(3) cN0 pM1 (ADR, PANC, ОН); M8310/3, G2; Pn0, L0, V0, R0.

Послеоперационный период осложнился развитием острого повреждения почки I ст., разрешившегося консервативной терапией. Проводилась инфузионная, анальгетическая, антиэметическая терапия, антибактериальная, противоязвенная профилактика и профилактика тромбоэмболических осложнений.

Выписан на 8-е сутки после операции с восстановленным диурезом в удовлетворительном состоянии под наблюдением онколога, уролога, нефролога, кардиолога по месту жительства.

Пациент соответствовал группе благоприятного прогноза: индекс Карновского > 80%, время от установки диагноза до начала лечения > 1 года, гемоглобин 130 г/л, уровень нейтрофилов $6,2 \times 10^9/\text{л}$, уровень тромбоцитов 327 000 Ед/мкл, скорректированный кальций 9,4 мг/дл. Через 10 дней после операции начата таргетная терапия сунитинибом 50 мг 1 р/сут, 4 цикла по 6 нед.

По данным контрольных исследований размер метастаза в левом надпочечнике остается стабильным (рис. 3).

По данным контрольных исследований размер метастаза в головке поджелудочной железы уменьшается: на МСКТ от 21 января 2022 г. – 10 мм (рис. 4).

Как известно, наиболее часто встречающимися (отмечены более чем у 20% пациентов) нежелательными побочными явлениями при применении сунитиниба являются усталость, диарея, тошнота, стоматит, диспепсия и рвота, нарушение пигментации кожи, сыпь, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, сухость кожи, изменение окраски волос, воспаление слизистых оболочек, астения, нарушение вкуса и анорексия. Среди наиболее тяжелых нежелательных побочных явлений, связанных с лечением сунитинибом, – легочная эмболия (1%), тромбоцитопения (1%), опухолевое кровотечение (0,9%), фебрильная нейтропения (0,4%) и артериальная гипертензия (0,4%)¹.

¹ Реестр лекарственных средств России. Сутент® (Sutent®). Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/sutent-32293#pobocnye-deistviya>.

В связи с сопутствующими заболеваниями пациент был амбулаторно консультирован кардиологом и эндокринологом. Ранее проводившаяся по поводу гипертонической болезни и сахарного диабета терапия была скорректирована. В настоящее время пациент получает комбинацию антигипертензивных препаратов, антиагрегантную, гипогликемическую терапию, противовоспалительную профилактику, регулярно проходит контрольные обследования. В ходе 4-го цикла терапии у пациента развился ладонно-подошвенный синдром II ст. тяжести, купированный местной противовоспалительной и анальгетической терапией. Редукция дозы или отмена таргетной терапии не потребовались.

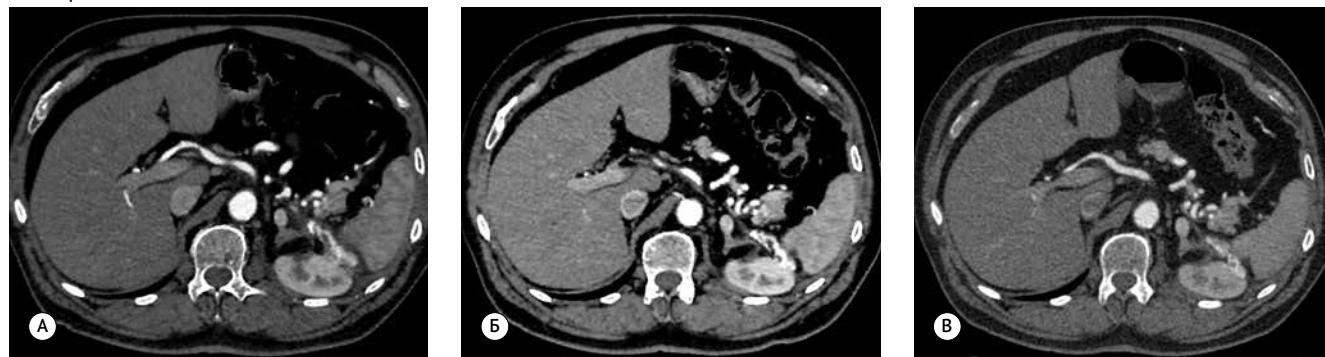
В настоящее время состояние пациента стабильное, удовлетворительное. По данным МСКТ имеет место стабилизация метастатических очагов. Продолжается динамическое наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным метаанализа N.A. Bosma et al. (2022), наибольшей эффективностью в первой линии терапии обладают комбинации таргетной и иммунологической противоопухолевой терапии: взаимодействие между иммунной системой и ангиогенезом обеспечивает значимую биологическую валидацию использования таких дублетов [30, 31].

● **Рисунок 3.** Мультиспиральная компьютерная томография пациента К., артериальная фаза контрастного усиления, метастаз в левом надпочечнике при контрольных исследованиях

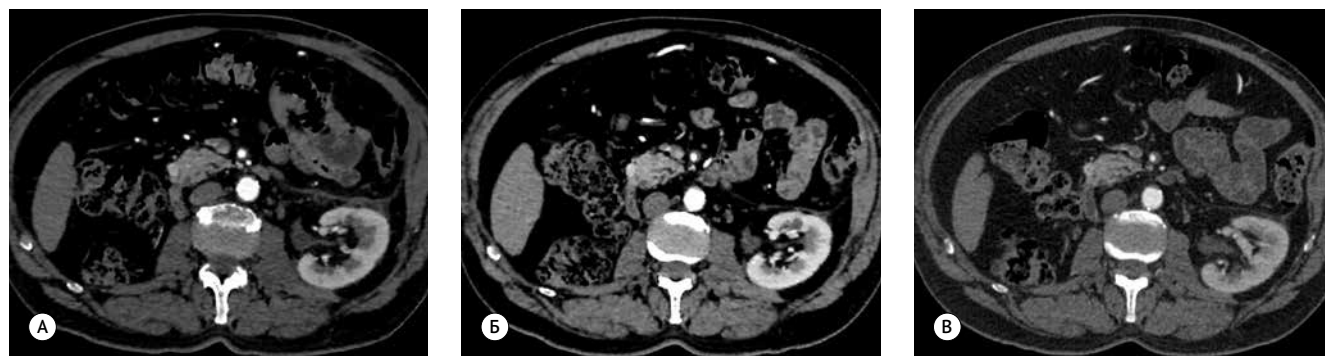
● **Figure 3.** Multi-slice spiral CT of patient K., arterial phase enhancement, left adrenal gland metastasis identified during follow-up examinations



А – через 6 месяцев, Б – через 12 месяцев, В – через 24 месяца

● **Рисунок 4.** Мультиспиральная компьютерная томография пациента К., артериальная фаза контрастного усиления, метастаз в головке поджелудочной железы при контрольных исследованиях

● **Figure 4.** Multi-slice spiral CT of patient K., arterial phase enhancement, pancreatic head metastasis identified during follow-up examinations



А – через 6 месяцев, Б – через 12 месяцев, В – через 24 месяца

Однако, несмотря на формирование новых трендов в лечении мПКР, монотерапия ингибиторами ангиогенеза в настоящее время не должна расцениваться как неактуальная. За долгое время применения сунитиниб хорошо зарекомендовал себя в качестве препарата первой линии терапии мПКР. По данным исследований последних лет медиана ВБП при мПКР для этого препарата составляет 8–12,3 мес., медиана ОВ – 34,9–38,4 мес. [13, 21–24].

Применение комбинаций противоопухолевых препаратов зачастую связано с большей частотой развития нежелательных побочных явлений: сунитиниб может стать терапией выбора при противопоказаниях к двойной противоопухолевой терапии. Следует учитывать и то, что группа благоприятного прогноза мПКР неоднородна по молекулярно-генетическому профилю, и персонализированный подход позволяет выделить пациентов, для которых монотерапия сунитинибом является оптимальным вариантом лечения [25]. Зачастую монотерапия сунитинибом обладает меньшей финансовой нагрузкой и более доступна в клинической практике [32–34], а также оставляет больше вариантов для последующих линий терапии².

Представленный нами случай является примером успешной монотерапии сунитинибом ранее не леченного больного мПКР группы благоприятного прогноза. Достигнута стабилизация метастатических очагов, про-

должительность ВБП на данный момент составляет 24 мес., что соответствует достаточным высоким показателям, описанным в литературе. Кроме того, продемонстрирован контролируемый профиль токсичности сунитиниба: нежелательные побочные явления, возникшие на фоне терапии, были купированы консервативным путем, не потребовав отмены или снижения дозы препарата.

В описанном случае таргетная терапия позволила сохранить единственную почку и надпочечник, таким образом избежать ренопривного состояния и пожизненной заместительной гормональной терапии у коморбидного пациента, что, в свою очередь, благоприятно повлияло на качество и продолжительность жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное нами клиническое наблюдение, как и результаты исследований последних лет, подтверждает, что в настоящее время сунитиниб наряду с двойной терапией занимает законное место в первой линии лечения мПКР при благоприятном прогнозе, а также является допустимой опцией с контролируемым профилем токсичности при противопоказаниях к другим методам терапии.



Поступила / Received 14.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2022
Принята в печать / Accepted 11.10.2022

² Targeted Oncology. Case 2: Favorable-Risk First-Line Treatments in mRCC. Available at: <https://www.targetedonc.com/view/case-2-favorable-risk-first-line-treatments-in-mrcc>.

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ; 2021. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2020_Электр.pdf.
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow: MNIIOI; 2021. 252 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2020_Электр.pdf.
- Adashek J., Aydin A., Kim P., Spiess P. The role of metastasectomy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *AME Med J*. 2019;(4):30–41. <https://doi.org/10.21037/amj.2019.06.02>.
- Martínez-Salamanca J.I., Linares E., González J., Bertini R., Carballido J.A., Chromiecki T. et al. Lessons learned from the International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC). *Curr Urol Rep*. 2014;15(5):404. <https://doi.org/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;(4s1):115–118. Режим доступа: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/299>.
- Volkova M.I., Klimov A.V., Chernyaev V.A. Palliative nephrectomy: do all patients need surgery? *Malignant Tumors*. 2016;(4s1):115–118. (In Russ.) Available at: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/299>.
- Алексеев Б.Я., Болотина Л.В., Бежанова С.Д., Волкова М.И., Говоров А.В., Горбань Н.А. и др. *Рак паренхимы почки: клинические рекомендации*. М.; 2021. 108 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10_3.
- Alekseev B.Ya., Bolotina L.V., Bezhanova S.D., Volkova M.I., Govorov A.V., Gorban N.A. et al. *Cancer of the parenchyma of the kidney: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 108 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10_3.
- Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N., Alva A., Baine M., Beckermann K. et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(1):71–90. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0001>.
- Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y., Bedke J., Capitanio U., Dabestani S. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol*. 2022;82(4):399–410. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.03.006>.
- Choueiri T.K., Tomczak P., Park S.H., Venugopal B., Ferguson T., Chang Y.H. et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;385(8):683–694. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106391>.
- Massari F., Mollica V. Personalizing immunotherapy for renal cell carcinoma: how far have we come? *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22(10):1221–1225. <https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2122809>.
- Massari F., Nunno V.D., Mollica V., Montironi R., Cheng L., Cimadamore A. et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma from poverty to the spoiled of choice. *Immunotherapy*. 2019;11(17):1507–1521. <https://doi.org/10.2217/imt-2019-0115>.
- Motzer R.J., Powles T., Atkins M.B., Escudier B., McDermott D.F., Alekseev B.Y. et al. Final Overall Survival and Molecular Analysis in IMmotion151, a Phase 3 Trial Comparing Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2022;8(2):275–280. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5981>.
- Motzer R.J., Powles T., Burotto M., Escudier B., Bourlon M.T., Shah A.Y. et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):888–898. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00290-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00290-X).
- 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>.
- 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>.
- 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., 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(8):722–731. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989>.
- Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L., Deen K., Choueiri T.K. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1769–1770. <https://doi.org/10.1056/NEJMcl1400731>.
- 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx075>.
19. 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. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-9-136-145>.
 - Rusakov I.G., Gritskevich 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.* 2020;(9):136–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-9-136-145>.
 20. Powles T., Plimack E.R., Soulières D., Waddell T., Stus V., Gafanov R. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1563–1573. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30436-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30436-8).
 21. Choueiri T.K., Powles T., Buratto M., Escudier B., Bourlon M.T., Zurawski B. et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(9):829–841. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982>.
 22. Choueiri T.K., Motzer R.J., Rini B.I., Haanen J., Campbell M.T., 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>.
 23. Rini B.I., Powles T., Atkins M.B., Escudier B., McDermott D.F., Suarez C. et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10189):2404–2415. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30723-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30723-8).
 24. 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>.
 25. Kartolo A., Procopio G., Vera-Badillo F.E. Management of Favorable-risk Advanced Renal Cell Carcinoma: Is Dual Therapy the Answer? *Eur Urol Open Sci.* 2021;30:44–46. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2021.06.006>.
 26. Kushnir I., Basappa N.S., Ghosh S., Lalani A.A., Hansen A.R., Wood L. et al. Active Surveillance in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From the Canadian Kidney Cancer Information System. *Clin Genitourin Cancer.* 2021;19(6):521–530. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2021.05.004>.
 27. Rini B.I., Dorff T.B., Elson P., Rodriguez C.S., Shepard D., Wood L. et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1317–1324. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30196-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30196-6).
 28. Motzer R.J., Banachereau R., Hamidi H., Powles T., McDermott D., Atkins M.B. et al. Molecular Subsets in Renal Cancer Determine Outcome to Checkpoint and Angiogenesis Blockade. *Cancer Cell.* 2020;38(6):803–817.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.10.011>.
 29. Vano Y.A., Elaidi R., Benmamoun M., Chevreau C., Borchelli D., Pannier D. et al. Nivolumab, nivolumab-ipilimumab, and VEGFR-tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment for metastatic clear-cell renal cell carcinoma (BIONIKK): a biomarker-driven, open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(5):612–624. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00128-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00128-0).
 30. Bosma N.A., Warkentin M.T., Gan C.L., Karim S., Heng D.Y.C., Brenner D.R., Lee-Ying R.M. Efficacy and Safety of First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci.* 2022;37:14–26. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2021.12.007>.
 31. Motz G.T., Coukos G. The parallel lives of angiogenesis and immunosuppression: cancer and other tales. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(10):702–711. <https://doi.org/10.1038/nri3064>.
 32. Vuorinen R.L., Paunu N., Turpeenniemi-Hujanen T., Reunamo T., Jekunen A., Kataja V. et al. Sunitinib First-line Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Costs and Effects. *Anticancer Res.* 2019;39(10):5559–5564. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13749>.
 33. Wang H., Wang Y., Li L., Zhou H., Lili S., Li L. et al. Economic evaluation of first-line nivolumab plus cabozantinib for advanced renal cell carcinoma in China. *Front Public Health.* 2022;10:954264. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.954264>.
 34. Liu R., Qiu K., Wu J., Jiang Y., Wu P., Pang J. Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib as first-line therapy in advanced renal cell carcinoma. *Immunotherapy.* 2022;14(11):859–869. <https://doi.org/10.2217/imt-2021-0156>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Русаков И.Г., Грицкевич А.А.
 Концепция и дизайн исследования – Грицкевич А.А., Попов А.Ю., Байтман Т.П.
 Написание текста – Байтман Т.П.
 Сбор и обработка материала – Карельская Н.А., Байтман Т.П.
 Обзор литературы – Байтман Т.П.
 Перевод на английский язык – Байтман Т.П.
 Анализ материала – Грицкевич А.А., Попов А.Ю., Байтман Т.П.
 Статистическая обработка – Чевина А.А., Жолболду П.
 Редактирование – Грицкевич А.А., Попов А.Ю.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Грицкевич А.А., Попов А.Ю.

Contribution of authors:

Concept of the article – Igor G. Rusakov, Alexander A. Gritskevich
 Study concept and design – Alexander A. Gritskevich, Anatoly Yu. Popov, Tatiana P. Baitman
 Text development – Tatiana P. Baitman
 Collection and processing of material – Natalia A. Karelskaya, Tatiana P. Baitman
 Literature review – Tatiana P. Baitman
 Translation into English – Tatiana P. Baitman
 Material analysis – Alexander A. Gritskevich, Anatoly Yu. Popov, Tatiana P. Baitman
 Statistical processing – Alina A. Chevina, Polotbek uulu Zholboldu
 Editing – Alexander A. Gritskevich, Anatoly Yu. Popov
 Approval of the final version of the article – A.A. Gritskevich, Anatoly Yu. Popov

Информация об авторах:

Грицкевич Александр Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>; grekaa@mail.ru

Байтман Татьяна Павловна, научный сотрудник отделения урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>; bit.t@mail.ru

Попов Анатолий Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-6267-8237>; popov_63@mail.ru

Русаков Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-0945-2498>; igorrusakov@mail.ru

Карельская Наталья Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лучевой диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-8723-8916>; karelskaya.n@yandex.ru

Чевина Алина Андреевна, врач – анестезиолог-реаниматолог, отдел анестезиологии-реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-8066-2626>; a.chevina@mail.ru

Жолболду Полотбек уулу, младший научный сотрудник, врач-уролог отделения урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-2424-0493>; jolboldu94.01@gmail.com

Information about the authors:

Alexander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Urology, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with a Course of Oncourology at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>; grekaa@mail.ru

Tatiana P. Baitman, Researcher, Department of Urology, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>; bit.t@mail.ru

Anatoly Yu. Popov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, A Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6267-8237>; popov_63@mail.ru

Igor G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Oncology, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0945-2498>; igorrusakov@mail.ru

Natalia A. Karelskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Radiation Diagnostics, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8723-8916>; karelskaya.n@yandex.ru

Alina A. Chevina, Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Anesthesiology-Resuscitation, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8066-2626>; a.chevina@mail.ru

Zholboldu Polotbek uulu, Junior Researcher, Urologist, Department of Urology, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2424-0493>; jolboldu94.01@gmail.com