

Сунитиниб в терапии метастатического почечно-клеточного рака

А.В. Султанбаев^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, А.Ф. Насретдинов¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, И.А. Меньшикова², Н.И. Султанбаева¹, Ш.И. Мусин^{1,2}, Г.А. Серебренников¹, А.А. Измайллов¹, О.Н. Липатов²

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

² Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

В арсенале современного врача-химиотерапевта имеется большой выбор для терапии метастатического почечно-клеточного рака. Открытие иммунопрепаратов – ингибиторов контрольных точек, новых мультикиназных ингибиторов и их комбинаций позволяет подобрать оптимальное лечение для пациентов любой группы риска. Однако ежегодное увеличение экономической нагрузки на медицинские учреждения в связи с появлением все больших показаний для противоопухолевой терапии является ограничением для полного внедрения современных иммунотаргетных режимов. Именно поэтому необходимо рассматривать возможности применения более доступных лекарственных опций, оптимальных по своему противоопухолевому ответу и значимо не уступающих внедренным схемам. В статье представлен краткий обзор механизма резистентности почечно-клеточной опухоли к лекарственному воздействию, описана эволюция лекарственной терапии метастатического рака почки до появления сунитиниба: попытки применения различных цитотоксических агентов, развитие иммуноопосредованной цитокинотерапии. Также описаны результаты клинических исследований сунитиниба при лечении почечно-клеточного рака, сравнительные исследования RECORD-3 и COMPARZ, а также частные клинические случаи использования сунитиниба в реальной клинической практике. Клинические случаи показывают эффективность и безопасность сунитиниба у представленных пациентов: время без прогрессии составило 30 и 26 мес. Нежелательные явления были контролируемыми и соответствовали проводимым клиническим испытаниям: у пациентов отмечалась гематологическая токсичность в виде нейтропении, анемии, артериальная гипертензия, дерматологическая токсичность в виде обесцвечивания волосяного покрова и ладонно-подошвенного синдрома. Все явления были успешно купированы, только в случае нейтропении прием препарата был отложен до восстановления гематологических показателей. Отмечается, что в настоящее время сунитиниб занимает важное место в терапии метастатического рака почки.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, сунитиниб, цитокинотерапия, интерферон альфа, клинические случаи, COMPARZ, RECORD-3, таргетная терапия

Для цитирования: Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Меньшиков К.В., Меньшикова И.А., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И., Серебренников Г.А., Измайллов А.А., Липатов О.Н. Сунитиниб в терапии метастатического почечно-клеточного рака. *Медицинский совет*. 2023;17(11):178–182. <https://doi.org/10.21518/ms2023-165>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sunitinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma

Alexander V. Sultanbaev^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, Ainur F. Nasretdinov¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Irina A. Menshikova², Nadezda I. Sultanbaeva¹, Shamil I. Musin^{1,2}, Gregory A. Serebrennikov¹, Adel A. Izmailov¹, Oleg N. Lipatov²

¹ Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, October Ave, Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia

Abstract

Arsenal of a modern chemotherapist exists on a wide choice of treatment of metastatic renal cell carcinoma – the discovery of immunodrugs – checkpoint inhibitors, new multikinase inhibitors and their combinations allow choosing the optimal treatment for patients of any risk group. However, the increase in the economic burden on a medical institution, which is observed every year with the emergence of more and more indications for antitumor therapy, is a limitation for the full implementation of modern immuno-targeted regimens. Therefore, it is necessary to consider the possibility of using more affordable drug options that are optimal in their antitumor response and are not significantly inferior to the newly introduced schemes. The article presents a brief overview of the mechanism of resistance of a renal cell tumor to drug exposure, describes the evolution of drug therapy for metastatic kidney cancer before the advent of sunitinib: attempts to use various cytotoxic agents, the development of immune-mediated cytokine therapy. The results of clinical trials of sunitinib in the treatment of renal cell carcinoma, comparative studies of RECORD-3 and COMPARZ, as well as private clinical cases of the use of sunitinib in real clinical practice are described. Clinical cases show the efficacy and safety of sunitinib in the presented patients – the time without progression was 30 and 26 months, and adverse events were controlled and consistent with ongoing clinical trials: patients had hematological toxicity in the form of neutropenia, anemia, arterial hypertension, derma-

tological toxicity in the form of discoloration hairline and palmar-plantar syndrome. All phenomena were successfully stopped, only in the case of neutropenia, the drug was postponed until the restoration of hematological parameters. It is noted that sunitinib occupies an important place in the treatment of metastatic kidney cancer at the present time.

Keywords: renal cell carcinoma, sunitinib, cytokine therapy, interferon alfa, clinical cases, COMPARZ, RECORD-3, targeted therapy

For citation: Sultanbaev A.V., Nasretudinov A.F., Menshikov K.V., Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I., Musin Sh.I., Serebrennikov G.A., Izmailov A.A., Lipatov O.N. Sunitinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(11):178–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-165>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Еще в начале 90-х годов XX века было отмечено, что почечно-клеточный рак (ПКР) обладает повышенной экспрессией MDR1 (ген множественной лекарственной устойчивости); это позволило отнести его к химиорезистентным опухолям [1]. Попытки введения цитостатиков, даже в комбинации с химиосенсибилизаторами типа дексверапамила, ингибирующего продукцию Р-гликопротеина, не увенчались успехом: винбластин, гемцитабин, фторурацил и их комбинации, FOLFOX4, капецитабин, иринотекан – все проводимые исследования указывали на неэффективность либо ограниченное влияние на статистические данные у пациентов с метастатическим ПКР (мПКР) [2–5].

Дальнейшие научные поиски выявили случаи спонтанной регрессии опухоли, что совместно с присутствием опухоль-инфильтрирующих иммунных клеток в неопластической ткани натолкнуло исследователей на мысль о важной роли адаптивного иммунитета при развитии ПКР [6, 7]. Последующие 20 лет стали эрой испытаний цитокинотерапии – высокими дозами интерлейкина 2 (ИЛ-2) и/или интерферона $\alpha 2b$ (ИФН), тем не менее частота объективных ответов (ЧОО) не превышала 10–30%, а 5-летняя общая выживаемость оказалась менее 10% [7, 8].

Одним из первых вызовов устоявшейся практике цитокинотерапии стало появление сунитиниба – перорального ингибитора тирозинкиназ рецепторов эндотелиального фактора роста и тромбоцитарного фактора роста [9]. Считается, что именно эти рецепторные тирозинкиназы через инактивацию гена *VHL* играют критически важную роль в патогенезе ПКР [10, 11]. *VHL* отвечает за деградацию транскрипционных факторов гипоксии, регулирующих транскрипцию генов, вовлеченных в ангиогенез, метаболизм и ремоделирование хроматина, совместно с повышенной транскрипцией проангиогенных факторов, таких как VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), значительно усиливает неоангиогенез [12, 13]. Сунитиниб в двух исследованиях 2-й фазы показал эффективность в терапии второй линии у предлеченных ИФН пациентов, а затем выиграл в прямом сравнительном исследовании 3-й фазы у интерферона альфа при метастатическом раке почки в первой линии [14]. Частота объективных ответов в группе сунитиниба составила 36% против 6% в группе интерферона (по данным центрального пересмотра), выживаемость без прогрессирования – 11 и 5 мес. соответственно, риск

прогрессирования или смерти снизился на 58% [15]. Сунитиниб долгое время являлся препаратом первого выбора при терапии мПКР. При сравнении его с другими представителями класса мультикиназных ингибиторов последние не показали особых преимуществ. Например, пазопаниб в исследовании COMPARZ по эффективности оказался равнозначным в т. ч. и в оценке безопасности: частота редукции доз и отмены препарата в связи с нежелательными явлениями была схожа в обеих группах [16]. В исследовании RECORD-3, в котором определялась оптимальная последовательность терапии «сунитиниб – эверолимус» или «эверолимус – сунитиниб», было отмечено оптимальное место сунитиниба в первой линии и m-TOR-ингибиторов – в последующей [17].

Спустя 15 лет сунитинибу стало трудно конкурировать с иммунотаргетной или комбинированной иммунотерапией, однако до сих пор препарат входит в клинические рекомендации и довольно часто используется в практике врачей-онкологов. Несмотря на явное преимущество иммунотаргетной или комбинированной иммунотерапии, сунитиниб также способен показывать длительные ремиссии и оптимальный контроль над опухолью. Кроме того, в условиях сужающихся экономических границ применение сунитиниба в 2023 г. позволяет обеспечить таргетной терапией гораздо больше пациентов без ущерба для бюджета учреждения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент В. 1952 г. р. весной 2020 г. обратил внимание на постоянные боли в пояснице. Летом 2020 г. после эпизода гематурии обратился за медицинской помощью по месту жительства. После дообследования пациент был направлен в РКОД с подозрением на опухоль правой почки. Компьютерная томография (КТ) в августе 2020 г. описала субтотальное поражение правой почки опухолью примерными размерами 78*96*158 мм с прорастанием в ЧЛС, частично верхнюю полую вену на уровне L2-позвонка, а также многочисленные очаги в легких. В сентябре 2020 г. была проведена пункционная биопсия под УЗИ-наведением, гистологически получен материал светлоклеточной опухоли почки.

Выставлен окончательный диагноз: «Рак правой почки ст. IV T4M0M1, мтс в легкие, гр. II».

Пациент определен в группу промежуточного прогноза по IMDC [18]. С сентября 2020 г. начал прием сунитиниба в дозе 50 мг 28 дней, 14 дней – перерыв в 42-дневном цикле. Следующий КТ-контроль проведен в марте

2021 г. – отмечается регресс очагов в легких, уменьшение общих размеров опухоли правой почки. Далее, по доступным КТ-обследованиям с контрастированием в июле 2021 г., в декабре 2021 г., в июле 2022 г. отмечалось уменьшение опухоли в почке, затем – без выраженной динамики: все заключения утверждали о стабильной КТ-картине. В марте 2023 г. на очередной КТ отмечено появление метастатических лимфоузлов средостения, в связи с чем препарат был отменен (табл. 1).

Из нежелательных явлений зафиксированы гематологическая, сердечно-сосудистая и дерматологическая токсичность (табл. 2).

За время лечения отмечалась нейтропения максимальной 3-й ст. (1 эпизод). Терапия сунитинибом была временно отменена до восстановления показателей до 1-й ст. токсичности. Другие эпизоды нейтропении коррекции не потребовали и разрешились самостоятельно.

Сердечно-сосудистая система: у пациента были отмечены эпизоды повышения давления до 180/110 мм рт. ст. После коррекции и назначения препаратов антигипертензивного ряда (ингибиторы АПФ, антагонисты кальция) явления разрешились и больше не беспокоили пациента.

Дерматологическая токсичность проявилась в виде обесцвечивания волосного покрова, коррекции не подвергалась.

Общая продолжительность лечения составила 30 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент И. 1950 г. р., без вредных привычек. В 2019 г. при ультразвуковой диагностике обнаружена опухоль левой почки. В марте 2019 г. проведена левосторонняя нефрэктомия. Гистологически: почечно-клеточный рак G3. Выставлен окончательный диагноз: «Рак левой почки, стадия 1b, группа 4 T1bN0M0». Далее пациент наблюдался и проходил обследование до октября 2020 г., когда по результатам КТ были выявлены рецидив в ложе почки и метастазы в мягкие ткани слева на уровне мезогастрия.

Пациент отнесен к группе промежуточного риска по IMDC. С ноября 2020 г. начата терапия сунитинибом 50 мг 28 дней, перерыв – 14 дней. В мае 2021 г. проведена контрольная КТ – отмечена стабилизация заболевания. Дальнейшие исследования КТ – в январе 2022 г., августе 2022 г. В ноябре 2022 г. по результатам КТ отмечено увеличение размеров очагов в левом надпочечнике, мягких тканях, забрюшинном лимфоузле, кроме того, выявлены новые очаги в забрюшинных лимфоузлах, подвздошных лимфоузлах, в большой поясничной мышце, опухолевый тромбоз нижней полой вены (табл. 3).

За время лечения отмечалась анемия 2-й ст. токсичности, которая корректировалась введением препаратов железа (табл. 4).

Дерматологическая токсичность 1-й ст., выражающаяся в сухости и шелушении кожных покровов на ладонях и стопах, для коррекции использовались жирные крема (липобейз) (табл. 4).

Общая продолжительность лечения в данном клиническом случае составила 26 мес.

● **Таблица 1.** Динамика опухолевых очагов на фоне лечения сунитинибом у пациента В.

● **Table 1.** Sunitinib-induced changes in tumour foci in patient V.

Локализация очага	08.2020	03.2021	07.2022	03.2023
Первичный очаг	158 мм	140 мм	100 мм	114 мм
Очаг в легком	20 мм	15 мм	15 мм	19 мм
Новые очаги	Нет	Нет	Нет	Да

● **Таблица 2.** Нежелательные явления, регистрировавшиеся на фоне терапии сунитинибом, у пациента В.

● **Table 2.** Adverse events recorded in patient V. on sunitinib

Нежелательное явление	Максимальная регистрируемая степень токсичности	Меры, принятые для коррекции
Нейтропения	3	Введение препарата отложено
Гипертония	2	Антигипертензивная терапия
Обесцвечивание волосного покрова	1	-

● **Таблица 3.** Динамика опухолевых очагов на фоне лечения сунитинибом у пациента И.

● **Table 3.** Sunitinib-induced changes in tumour foci in patient I.

Локализация очага	10.2020	09.2021	01.2022	08.2022	11.2022
Очаг в левом надпочечнике	34 мм	35 мм	37 мм	38 мм	47 мм
Очаг в мягких тканях	74 мм	74 мм	74 мм	74 мм	103 мм
Очаг в забрюшинном лимфоузле	14 мм	16 мм	18 мм	18 мм	28 мм
Очаг в легком	6 мм	6 мм	6 мм	6 мм	6 мм
Новые очаги	Нет	Нет	Нет	Нет	Да

● **Таблица 4.** Нежелательные явления, регистрировавшиеся на фоне терапии сунитинибом, у пациента И.

● **Table 4.** Adverse events recorded in patient I. on sunitinib

Нежелательное явление	Максимальная регистрируемая степень токсичности	Меры, принятые для коррекции
Анемия	2	Прием препаратов железа
Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС)	1	Использовались жирные крема

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении новых терапевтических опций лечения рака почки медиана выживаемости без прогрессирования составила:

Ленватиниб + пембролизумаб – 22,1 мес. [19] в группе промежуточного/плохого прогноза.

Акситиниб + пембролизумаб – 15,4 мес., но не была достигнута медиана выживаемости без прогрессирования в обеих группах в сравнении с сунитинибом; 24 мес. были живы и не прогрессировали 34% и 23% испытуемых

с промежуточным и неблагоприятным прогнозом в соответствующих группах [20, 21].

По результатам исследования CheckMate-9ER, ВБП в комбинации «ниволумаб + кабозантиниб» – 16,6 мес. [22].

В исследовании CheckMate-214 ВБП в комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» составила 11,6 мес. [23].

В исследовании CABOSUN медиана ВБП на кабозантиниб в монорежиме – 8,6 мес., сунитиниб – 5,3 мес. [24].

В каждом из вышеперечисленных исследований было отмечено преимущество представленной комбинации по сравнению с сунитинибом. Тем не менее представленные клинические случаи указывают, что отдельные пациенты получали не худшие результаты. Ремиссия обоих представленных пациентов составила 30 и 26 мес., токсические проявления были ожидаемы и соответствовали данным клиническим исследованиям. Необходимо отметить, что совершенно точно нельзя проводить прямое сравнение отдельных случаев с результатами многоцентровых рандомизированных исследований, однако

изучение указанных примеров, когда результаты лечения доступными препаратами оказываются выше ожидаемых, позволит найти ту когорту пациентов, получающих пользу от применения менее дорогих схем терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сунитиниб остается стандартом лечения распространенного почечно-клеточного рака. Несмотря на существование новых опций лечения, показывающих лучшие результаты в сравнительных исследованиях, применение более простых опций является хорошим шансом для пациентов, которые не могут позволить себе дорогие схемы лечения. При правильном менеджменте нежелательных явлений возможно обеспечить таких пациентов качественным лечением.

Поступила / Received 20.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.05.2023

Принята в печать / Accepted 18.05.2023

Список литературы / References

1. Mickisch G.H. Chemoresistance of renal cell carcinoma: 1986–1994. *World J Urol.* 1994;12(4):214–223. <https://doi.org/10.1007/BF00185677>.
2. Fosså S.D., Droz J.P., Pavone-Macaluso M.M., Debruyne F.J., Vermeulen K., Sylvester R. Vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: EORTC phase II trial 30882. The EORTC Genitourinary Group. *Eur J Cancer.* 1992;28(4–5):878–880. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(92\)90139-s](https://doi.org/10.1016/0959-8049(92)90139-s).
3. Stadler W.M., Huo D., George C., Yang X., Ryan C.W., Karrison T. et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol.* 2003;170(4):1141–1145. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000086829.74971.4a>.
4. Bannoun J., Delva R., Gomez F., Lesimple T., Geoffrois L., Linassier C. et al. A phase II study with 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin (FOLFOX-4 regimen) in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Oncology.* 2003;64(1):25–27. <https://doi.org/10.1159/000066518>.
5. Oevermann K., Buer J., Hoffmann R., Franzke A., Schrader A., Patzelt T. et al. Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2000;83(5):583–587. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1340>.
6. Dickerson E.C., Davenport M.S., Liu P.S. Spontaneous regression of primary renal cell carcinoma following image-guided percutaneous biopsy. *Clin Imaging.* 2015;39(3):520–524. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2014.08.002>.
7. Makhov P., Joshi S., Ghatlalia P., Kutikov A., Uzzo R.G., Kolenko V.M. Resistance to Systemic Therapies in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Mechanisms and Management Strategies. *Mol Cancer Ther.* 2018;17(7):1355–1364. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-1299>.
8. Doehn C., Kausch I., Melz S., Behm A., Jocham D. Cytokine and vaccine therapy of kidney cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2004;4(6):1097–1111. <https://doi.org/10.1586/14737140.4.6.1097>.
9. Mendel D.B., Laird A.D., Xin X., Louie S.G., Christensen J.G., Li G. et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res.* 2003;9(1):327–337. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12538485>.
10. 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>.
11. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Измайлов А.А., Чалов В.С., Меньшикова И.А. и др. Метастатический почечно-клеточный рак, возможности таргетной терапии. *Медицинский совет.* 2021;20(2):138–144. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-138-144>.
Menshikov K.V., Izmailov A.A., Sultanbaev A.V., Musin S.I., Chalov V.S., Menshikova I.A. et al. Metastatic renal cell carcinoma, the possibility of targeted therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;20(2):138–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-138-144>.
12. Jonasch E., Walker C.L., Rathmell W.K. Clear cell renal cell carcinoma ontogeny and mechanisms of lethality. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(4):245–261. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00359-2>.
13. Choueiri T.K., Kaelin W.G.Jr. Targeting the HIF2-VEGF axis in renal cell carcinoma. *Nat Med.* 2020;26(10):1519–1530. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1093-z>.
14. Калинин А.С., Алексеев Б.Я. Эффективность сунитиниба в таргетной терапии метастатического рака почки. *Онкоурология.* 2009;5(3):63–67. Режим доступа: <https://oncourology.abvpress.ru/oncur/article/view/272>.
15. Kalpinsky A.S., Alekseev B.Ya. The effectiveness of sunitinib in targeted therapy of metastatic kidney cancer. *Onkourologiya.* 2009;5(3):63–67. (In Russ.) Available at: <https://oncourology.abvpress.ru/oncur/article/view/272>.
16. 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(2):115–124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044>.
17. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D., Reeves J., Hawkins R., Guo J. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *New Engl J Med.* 2013;369(8):722–731. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989>.
18. Knox J.J., Barrios C.H., Kim T.M., Cosgriff T., Srimuninnimit V., Pittman K. et al. Final overall survival analysis for the phase II RECORD-3 study of first-line everolimus followed by sunitinib versus first-line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1339–1345. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx075>.
19. 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>.
20. Алексеев Б.Я., Шевчук И.М. Новая комбинация левнатиниба с пембролизумабом при метастатическом почечно-клеточном раке в 1-й линии лекарственного лечения: сравнительная эффективность и безопасность. *Онкоурология.* 2022;18(3):51–59. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-3-51-59>.
Alekseev B.Ya., Shevchuk I.M. New lenvatinib and pembrolizumab combination for metastatic renal cell carcinoma in 1st line drug treatment: comparative effectiveness and safety. *Onkourologiya.* 2022;18(3):51–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-3-51-59>.
21. 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. *New Engl J Med.* 2019;380(12):1116–1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>.
22. 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).
23. George D.J., Lee C.H., Heng D. New approaches to first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:17588359211034708. <https://doi.org/10.1177/17588359211034708>.
24. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New Engl J Med.* 2018;378(14):1277–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>.
25. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Измайлов А.А., Меньшикова И.А., Насретдинов А.Ф. и др. Опыт применения тирозинкиназного ингибитора кабозантиниба в Республике Башкортостан. *Поволжский онкологический вестник.* 2022;13(2):7–20. Режим доступа: <http://oncovestnik.ru/archive/zhurnaly-za-2022-god/tom-13-number-2-2022-god/opyt-primeneniya-tirozinkinaznogo-ingibitora-kabozantiniba-v-respublike-bashkortostan>.
Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin S.I., Izmailov A.A., Menshikova I.A., Nasretdinov A.F. et al. Experience of using tyrosine kinase inhibitor kabozantinib in the Republic of Bashkortostan. *Oncology Bulletin of the Volga Region.* 2022;13(2):7–20. (In Russ.) Available at: <http://oncovestnik.ru/archive/zhurnaly-za-2022-god/tom-13-number-2-2022-god/opyt-primeneniya-tirozinkinaznogo-ingibitora-kabozantiniba-v-respublike-bashkortostan>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Султанбаев, Ф.Ф. Насретдинов, К.В. Меньшиков

Написание текста – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков

Сбор и обработка материала – Г.А. Серебренников

Обзор литературы – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова

Перевод на английский язык – А.Ф. Насретдинов

Анализ материала – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Н.И. Султанбаева

Редактирование – А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, О.Н. Липатов, А.А. Измаилов

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretdinov, Konstantin V. Menshikov

Text development – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretdinov, Konstantin V. Menshikov

Collection and processing of material – Gregory A. Serebrennikov

Literature review – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretdinov, Konstantin V. Menshikov, Irina A. Menshikova, Shamil I. Musin

Translation into English – Ainur F. Nasretdinov

Material analysis – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretdinov, Konstantin V. Menshikov, Nadezda I. Sultanbaeva

Editing – Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Irina A. Menshikova, Shamil I. Musin

Approval of the final version of the article – Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Adel A. Izmailov, Oleg N. Lipatov

Информация об авторах:

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

Насретдинов Айнур Фанатович, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Меньшикова Ирина Асхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

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

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Серебренников Григорий Андреевич, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-7082-0085>; g.serebrennikov@mail.ru

Измаилов Адель Альбертович, д.м.н., главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Липатов Олег Николаевич, д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8867-504X>; lipatovoleg@bk.ru

Information about the authors:

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

Ainur F. Nasretdinov, Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, October Ave, Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, October Ave, Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with courses in Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.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, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

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

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, October Ave, Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with courses in Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Gregory A. Serebrennikov, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, October Ave, Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7082-0085>; g.serebrennikov@mail.ru

Adel A. Izmailov, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, October Ave, Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Oleg N. Lipatov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology with courses in Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8867-504X>; lipatovoleg@bk.ru