

Почечно-клеточный рак с метастазами в наружных половых органах. Обзор литературы и клинический случай

К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, Ш.И. Мусин¹, А.А. Измайлов^{1,2}, Р.Р. Мугинов¹, И.А. Меньшикова², И.А. Шарифгалеев^{1,2}, Д.О. Липатов², Н.И. Султанбаева²

¹ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Республика Башкортостан, 450054 Уфа, проспект Октября, 73/1;

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Константин Викторович Меньшиков kmenshikov80@bk.ru

Ежегодно в мире регистрируют до 300 тыс. новых случаев рака почки и более 134 тыс. смертей, связанных с этим заболеванием. В России в 2019 г. были поставлены на учет 20 758 пациентов с впервые установленным почечно-клеточным раком, на конец 2019 г. на учете состояли 177 755 пациентов с данным диагнозом. Достаточно актуальной является проблема метастазирования почечно-клеточного рака. Наиболее распространенные органы для метастазирования – 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 %). Частота кожных метастазов при почечно-клеточном раке колеблется от 2,8 до 6,8 %, по мнению разных авторов.

В настоящей статье представлен случай лечения пациентки с редкой локализацией метастазов почечно-клеточного рака в наружных половых органах. Пациентка перенесла паллиативную нефрэктомия и вульвэктомия. С учетом данных о распространенности заболевания проводится терапия кабозантинибом. Кабозантиниб – ингибитор тирозинкиназных доменов ряда факторов роста, ангиогенеза, абнормального ремоделирования кости, метастазирования, а также лекарственной устойчивости.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, метастаз в наружные половые органы, санационная вульвэктомия, паллиативная нефрэктомия, тирозинкиназный ингибитор, кабозантиниб

Для цитирования: Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И. и др. Почечно-клеточный рак с метастазами в наружных половых органах. Обзор литературы и клинический случай. Онкоурология 2021;17(2):174–81. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-174-181.

Renal cell carcinoma with metastases to the external genitalia. Literature review and case report

K.V. Menshikov^{1,2}, A.V. Sultanbaev¹, Sh.I. Musin¹, A.A. Izmaylov^{1,2}, R.R. Muginov¹, I.A. Menshikova², I.A. Sharifgaleev^{1,2}, D.O. Lipatov², N.I. Sultanbaeva²

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Republic of Bashkortostan;

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

Contacts: Konstantin Viktorovich Menshikov kmenshikov80@bk.ru

Annually, up to 300 thousand new cases of kidney cancer and more than 134 thousand deaths associated with this disease are registered in the world. In the Russian Federation in 2019, 20,758 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. The issue of renal cell carcinoma metastasis seems to be quite relevant. The most common organs for metastatic renal cell carcinoma are lungs (up to 55 %), lymph nodes (up to 34 %), liver (up to 32 %), bones (up to 32 %), adrenal glands (up to 19 %), contralateral kidney (up to 11 %) and the brain (up to 5.7 %). The incidence of skin metastases in renal cell carcinoma ranges from 2.8 to 6.8 %, according to various authors.

Our publication presents a case of treatment of a patient with a rare localization of renal cell carcinoma metastases in the external genital organs. The patient underwent palliative nephrectomy and vulvectomy. Taking into account the data on the prevalence of the disease, therapy with cabozantinib is carried out. Cabozantinib is an inhibitor of the tyrosine kinase domains of a number of growth factors, angiogenesis, abnormal bone remodeling, metastasis, and drug resistance.

Key words: renal cell carcinoma, metastasis to the external genital organs, sanitation vulvectomy, palliative nephrectomy, tyrosine kinase inhibitor, cabozantinib

For citation: Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin Sh.I. et al. Renal cell carcinoma with metastases to the external genitalia. Literature review and case report. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(2):174–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-174-181.

Введение

Злокачественные новообразования почки являются актуальной проблемой онкоурологии. Ежегодно в мире регистрируют до 300 тыс. новых случаев заболевания раком почки и более 134 тыс. смертей, связанных с этой патологией. В течение последних лет отмечается тенденция к увеличению числа случаев заболевания почечно-клеточным раком (ПКР), однако смертность несколько снижается [1–3]. Заболеваемость среди мужчин в 1,5–2,0 раза выше, чем среди женщин, а ее пик приходится на возраст 60–70 лет вне зависимости от пола [4].

Светлоклеточная карцинома почки является наиболее частым (75–80 %) и хорошо изученным подтипом ПКР. Папиллярная форма ПКР и хромофобный ПКР также представляют оставшиеся гистологические подтипы с заболеваемостью 7–14 и 6–11 % соответственно [5]. Метастатический ПКР имеет неблагоприятный прогноз, 5-летнюю планку общей выживаемости удается преодолеть 11,7 % пациентов с распространенным ПКР [6]. Порядка 30 % пациентов с диагнозом ПКР на момент постановки диагноза имеют метастатический процесс [7]. Рецидив после полной первичной резекции опухоли выявляют примерно у 30 % пациентов [8].

Только в 2019 г. в России были поставлены на учет 20 758 пациентов с верифицированным диагнозом ПКР. Необходимо отметить, что на конец 2019 г. на учете

состояли 177 755 пациентов с данным диагнозом. Этот факт свидетельствует о некоторых успехах в лечении данной патологии. На учете более 5 лет находятся 56,7 % пациентов, а одногодичная летальность составила 14,5 % [9].

В Республике Башкортостан в 2019 г. были поставлены на учет 559 пациентов с впервые установленным ПКР. На конец 2019 г. на учете состоял 5091 пациент с данным диагнозом. Более 5 лет на учете находятся 2996 (58,8 %) пациентов, одногодичная летальность составила 16,80 % (средний показатель по Приволжскому Федеральному округу – 14,8 %). Эти цифры свидетельствуют о необходимости улучшать помощь данной категории пациентов [9]. Распределение пациентов с впервые выявленным ПКР по стадиям заболевания в Республике Башкортостан за 2019 г. представлено на рис. 1.

На рис. 1 видно, что у большей части пациентов (64,4 %) ПКР диагностируют на I–II стадиях заболевания, у 35,6 % пациентов – на III–IV стадиях. Таким образом, каждый 5-й пациент (20,8 %) на момент установления диагноза нуждается в системной терапии. По мнению разных авторов, у 20–25 % пациентов первоначально выявляют метастатический ПКР и только 5 % пациентов имеют лишь 1 локализацию метастатического процесса [10].

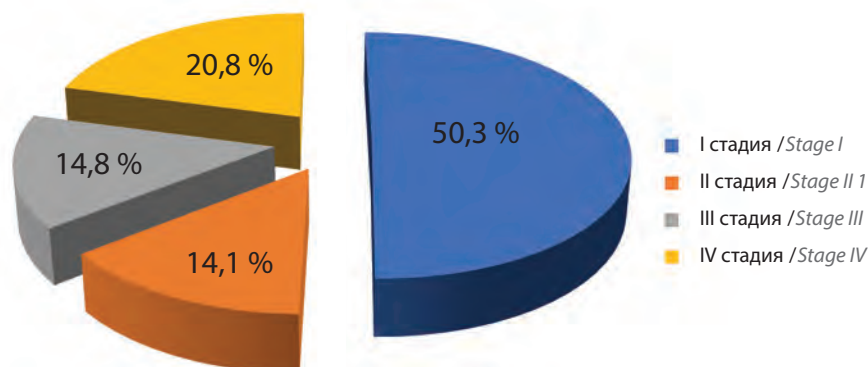


Рис. 1. Распределение пациентов с впервые выявленным почечно-клеточным раком по стадиям заболевания в Республике Башкортостан за 2019 г.
Fig. 1. Distribution of patients with newly diagnosed renal cell carcinoma by their disease stages in the Republic of Bashkortostan in 2019

Достаточно актуальной является проблема метастазирования ПКР. Наиболее распространенные органы для метастазирования ПКР: 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]. В литературе описаны единичные случаи метастазирования ПКР в нетипичные для классической клинической картины органы. С. D'Elia и соавт. 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, и их распространенность составляет примерно 1,6 % [13, 14].

Д.Е. Крамерг и соавт. описали случай эмболизации метастатического очага ПКР в кожу и подкожную жировую клетчатку задней поверхности шеи. По данным литературы, кожные метастазы из злокачественных новообразований мочеполовой системы встречаются редко, риск развития составляет 0,73–1,3 %, причем наиболее распространенным первичным заболеванием является ПКР [5–17]. В ретроспективном исследовании, в котором изучалось течение злокачественного процесса у 100 453 пациентов, только в 77 случаях были отмечены кожные метастазы. Из них у 8 пациентов локализациями первичной опухоли явились почка и мочевыводящие пути [18]. Частота кожных метастазов при ПКР колеблется от 2,8 до 6,8 %, по мнению разных авторов [19, 20].

Зарубежные коллеги продемонстрировали случай метастатического поражения ПКР молочной железы. По данным литературы, подобные случаи довольно редкие [21, 22]. В работе G. Gravis и соавт. было изучено течение метастатического ПКР у 558 пациентов, только в 2 случаях отмечены метастазы в молочной железе [22]. В приведенном авторами клиническом наблюдении у 68-летней пациентки через 10 лет после нефрэктомии по поводу ПКР был выявлен метастатический очаг в левой молочной железе. Иссечение солитарного метастатического очага позволило достичь хороших отдаленных результатов [22, 23].

Другие редкие локализации метастазов ПКР описаны скудно. Метастатическое поражение наружных половых органов у женщин при распространенном ПКР встречается крайне редко.

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

Клинический случай

Пациентке В., 1961 года рождения, 12.02.2019 была выполнена нефрэктомия слева по поводу рака почки. На момент установления диагноза констатирован распространенный процесс — метастазы в легких, костях (Th12). По результатам морфологического исследования

выявлено наличие светлоклеточной почечно-клеточной карциномы G₂ по Фурману с очаговой инвазией в капсулу опухоли и паренхиме органа. Сопутствующая патология — сахарный диабет 2-го типа в стадии компенсации.

Пациентка получала терапию сунитинибом в дозе 50 мг/сут и бисфосфонаты (золедроновая кислота).

В связи с болевым синдромом в период с 05.08.2019 по 09.08.2019 был проведен паллиативный курс дистанционной лучевой терапии на Th12.

В сентябре 2019 г. пациентка самостоятельно отказалась от приема сунитиниба ввиду нежелательных явлений, в частности артериальной гипертензии. До марта 2020 г. за медицинской помощью в онкологический диспансер больная не обращалась, по месту жительства получала инфузии золедроновой кислоты 1 раз в 28 сут. Состояние оставалось стабильным на протяжении 8 мес.

В марте 2020 г. пациентка отметила рост образования в области наружных половых органов, органов. Опухоль характеризовалась достаточно бурным ростом, в связи с чем больная была госпитализирована для оперативного лечения. Необходимость санационной операции на тот момент вызвана прежде всего продолжающимися кровотечениями из распадающейся метастатической опухоли.

При осмотре в области наружных половых органов наблюдалась экзофитная распадающаяся опухоль с инфильтрацией окружающих тканей (рис. 2). Результат гистологического исследования: светлоклеточный рак метастатического характера.

На момент госпитализации в отделение оперативной гинекологии Республиканского клинического онкологического диспансера соматический статус пациентки соответствовал 2 баллам по шкале ECOG. Больная предъявляла жалобы на слабость и болевой синдром, эпизоды



Рис. 2. Метастатическая опухоль в области наружных половых органов с распадом

Fig. 2. Metastatic tumor in the area of external genitals with destruction

кровотечений из распадающейся опухоли в области наружных половых органов. Болевой синдром был обусловлен метастатическим поражением костей. Хронический болевой синдром имел степень выраженности 3 балла по шкале вербальных оценок. В клинических анализах выявлены умеренная анемия — концентрация гемоглобина 92 г/л, гиперкальциемия средней степени до 3,02 ммоль/л, уровень щелочной фосфатазы в 1,5 раза выше верхней границы нормы.

Пациентке 07.07.2020 была проведена санационная вульвэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. При морфологическом исследовании операционного материала констатирован светлоклеточный ПКР (рис. 3).

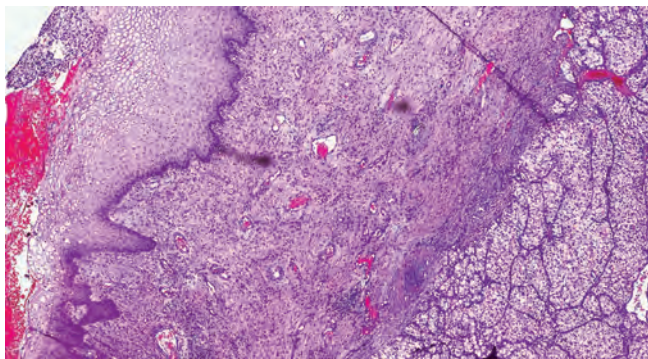


Рис. 3. Микрпрепарат. Метастаз светлоклеточного рака в мягких тканях вульвы (окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Fig. 3. Histological examination. Metastasis of clear cell carcinoma in soft tissues of the vulva (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$)

С 22.07.2020 больная получает терапию кабозантинибом в дозе 60 мг/сут. Согласно клиническим рекомендациям лечение предполагается до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

По данным контрольного обследования (компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза от 28.11.2020) подтверждена стабилизация заболевания. В настоящее время по данным контрольной компьютерной томографии (от 28.05.2021) зарегистрирован частичный ответ. Клинически состояние с положительной динамикой. Болевой синдром сохраняется, но имеет тенденцию к снижению. Пациентка в настоящее время не регулярно получает нестероидные противовоспалительные препараты. Хронический болевой синдром в настоящее время соответствует 1 баллу по шкале вербальных оценок. Динамика по костным метастазам оценивалась дважды на протяжении лечения радиоизотопным методом — сцинтиграфией скелета. Картина стабильная. Отсутствие постоянных кровотечений положительно сказывается на общем статусе. Функциональный статус по шкале ECOG соответствует 1 баллу; пациентка активна, обслуживает себя самостоятельно. Таким образом, эффективность терапии кабозантинибом сохраняется в течение 11 мес.

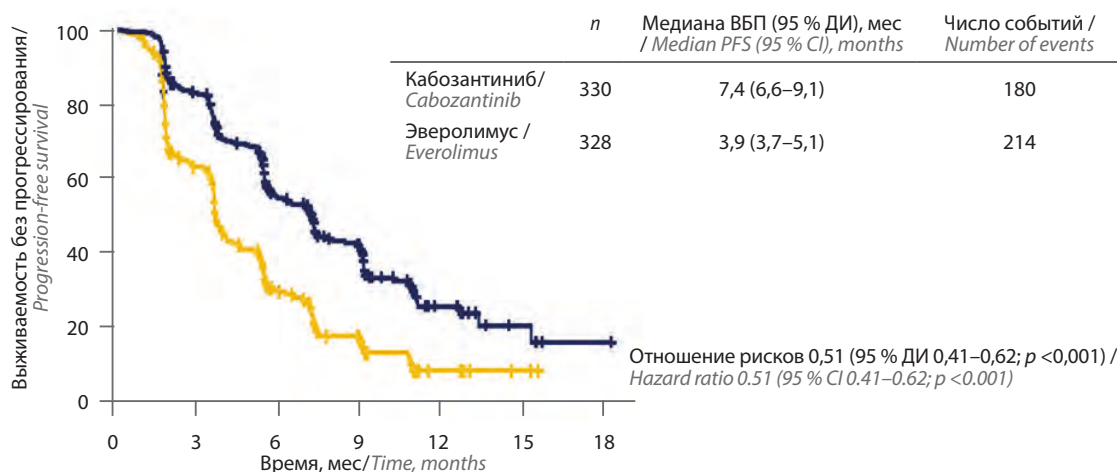
Пациентка продолжает терапию кабозантинибом в дозе 60 мг/сут и золедроновой кислотой 1 раз в 28 сут. Нежелательные явления, требующие редукции дозы или отмены кабозантинибом, не отмечены. У пациентки наблюдались эпизоды артериальной гипертензии I–II степени по СТСАЕ v5.0, которые купировались антигипертензивной терапией.

Обсуждение

Почечно-клеточный рак — достаточно распространенное заболевание. По данным разных авторов, 20–25 % пациентов на момент установления диагноза имеют метастатический процесс. Чаще всего ПКР метастазирует в легкие, кости, лимфатические узлы и другие органы. В литературе описаны редкие локализации метастазов ПКР, такие как кожа, скелетная мускулатура. Метастатическое поражение наружных половых органов при ПКР встречается крайне редко. В приведенном клиническом наблюдении у пациентки на момент установления диагноза и проведения нефрэктомии был констатирован распространенный ПКР, имелись метастазы в костях и легких, что является типичной картиной при данном заболевании.

Пациентка получала терапию сунитинибом в стандартной дозе 50 мг/сут. Сунитиниб и пазопаниб одобрены для лечения метастатического ПКР в 1-й линии [24]. Сунитиниб — один из наиболее изученных, доказавших свою эффективность препаратов таргетной терапии. Сунитиниб входит в группу ингибиторов рецепторов тирозинкиназ. Он обладает сродством к рецепторам VEGFR1, 2 и 3, PDGFR, рецепторам c-KIT, EGFR, FGFR, RET [25–27]. Также сунитиниб стимулирует рост и развитие лимфатических сосудов, благодаря чему происходит «доставка» иммунцитов к опухоли [25, 28, 29]. К наиболее часто регистрируемым негематологическим нежелательным явлениям относят диарею (47 %), утомляемость (40 %), тошноту (36 %) и снижение аппетита (31 %), гипотиреоз любой степени тяжести отмечают у 11 % больных. Наиболее частыми нежелательными эффектами III–IV степеней тяжести являются утомляемость (9 %), тромбоцитопения (10 %), астения, ладонно-подошвенный синдром и нейтропения (для каждого 7 %), а также артериальная гипертензия (6 %) и диарея (5 %) [30]. В приведенном клиническом случае на 2-й месяц терапии у пациентки развилась артериальная гипертензия. К сожалению, пациентка самостоятельно отменила прием сунитинибом, не обратившись к онкологу для коррекции нежелательного явления.

Прогрессирование заболевания в виде появления и увеличения размера метастаза в области наружных половых органов было зарегистрировано через 15 мес после установления диагноза и нефрэктомии. Следует отметить, что в этот период пациентка в течение 2 мес получала сунитиниб, инфузии золедроновой кислоты



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Кабозантиниб / Cabozantinib	330	261	148	88	20	6	2
Эверолимус / Everolimus	328	174	72	37	10	2	0

Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в исследовании METEOR [31]. ДИ – доверительный интервал
 Fig. 4. Progression-free survival (PFS) in the METEOR study [31]. CI – confidence interval

и паллиативный курс дистанционной лучевой терапии на Th12. Образование на наружных половых органах, вероятно, можно расценить как метастазирование в кожу и подкожную жировую клетчатку, но следует принять во внимание особенности кровоснабжения и лимфооттока в этой зоне. Данные особенности описаны многими авторами [32, 33].

Пациентке была выполнена санационная операция. Цель вульвэктомии в этом случае – улучшение качества жизни, устранение источника кровотечения и возможность проведения противоопухолевой терапии. Санационные операции при опухолях наружных половых органов у женщин не увеличивают общую выживаемость, но, в свою очередь, улучшают качество жизни и позволяют предложить какой-либо метод терапии [34, 35].

Костные метастазы выявляют у 30–35 % пациентов с метастатическим ПКР. Наличие костных метастазов считается отрицательным прогностическим фактором, ассоциированным с уменьшением общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Кабозантиниб для лечения ПКР с метастазами в костях является методом выбора. Кабозантиниб – ингибитор тирозинкиназных доменов ряда факторов роста, ангиогенеза, абnormallyного ремоделирования кости, метастазирования, а также лекарственной устойчивости. Кабозантиниб способен эффективно блокировать ряд мишеней при раке почки, таких как VEGFR1, 2 и 3, AXL и MET (рецептор фактора роста гепатоцитов), а также RET, рецептор фактора роста стволовых клеток KIT, FLT3, ROS1, MER, TYRO3, TRKB и TIE-2 [36–38].

В исследование III фазы METEOR были включены 658 пациентов с местно-распространенным или метастатическим ПКР, ранее получавших системную терапию и имеющих прогрессирование на фоне или после предшествующей анти-VEGF-терапии. Статус по шкале Карновского составлял ≥ 70 %. Рандомизация проводилась 1:1 в группы кабозантиниб 60 мг перорально ежедневно и эверолимус перорально ежедневно в стандартном режиме приема. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, вторичными точками – общая выживаемость, частота объективных ответов и безопасность. Кабозантиниб достоверно увеличивал выживаемость без прогрессирования по сравнению с эверолимусом (7,4 мес против 3,9 мес) (рис. 4) [31]. После ингибиторов тирозинкиназных ингибиторов доказана эффективность монотерапии кабозантинибом (режим предпочтения), ниволумабом (режим предпочтения), акситинибом (альтернативный режим) и ленватинибом в комбинации с эверолимусом (альтернативный режим) [39].

Также показано, что преимущество кабозантиниба сохранялось независимо от демографических характеристик, соматического статуса, времени от постановки диагноза до лечения, предшествующей нефрэктомии, количества, размеров и локализации опухолевых очагов, а также от группы прогноза по шкале IMDC [38, 40].

Следует отметить эффективность кабозантиниба при костных метастазах ПКР. В развитии костных метастазов важную роль играет рецептор MET. Он обеспечивает взаимодействие между опухолевыми клетками и мезенхимальными клетками костного

микроокружения, также может способствовать миграции циркулирующих клеток (включая опухолевые клетки) из крови в костную ткань и помогает дифференцировке CD14⁺-моноцитов в зрелые остеокласты [41]. Кабозантиниб непосредственно действует на опухолевые клетки, ингибируя пролиферацию и способствуя клеточной гибели, а также может оказывать прямое действие на клетки костной ткани [36, 42]. Таким образом, назначение кабозантиниба пациентке с костными метастазами ПКР группы плохого прогноза в 1-й и 2-й линиях терапии – одна из наиболее оправданных опций.

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение ПКР с множественными метастазами демонстрирует эффективность терапии мультикиназным ингибитором кабозантинибом во 2-й линии после сунитиниба. Следует отметить быстрый эффект на фоне терапии кабозантинибом, уменьшение болевого синдрома и в свою очередь улучшение качества жизни. Также следует отметить редкий случай метастатического поражения ПКР наружных половых органов. Санационная вальвэктомия позволила продолжить терапию метастатического ПКР и устранить угрозу кровотечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
- Scelo G., Larose T.L. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(36):JCO2018791905. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.1905.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
- Bhatt J.R., Finelli A. Landmarks in the diagnosis and treatment of renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol* 2014;11(9):517–25. DOI: 10.1038/nrurol.2014.194.
- Shuch B., Amin A., Armstrong A.J. et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol* 2015;67(1):85–97. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.04.029.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387.
- Motzer R.J., Bukowski R.M., Figlin R.A. et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008;113(7):1552–8. DOI: 10.1002/cncr.23776.
- Nerich V., Hugues M., Paillard M.J. et al. Clinical impact of targeted therapies in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Oncotargets Ther* 2014;7:365–74. DOI: 10.2147/OTT.S56370.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахазадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. SHahazadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NIMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.).]
- Gupta K., Miller J.D., Li J.Z. et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008;34(3):193–205. DOI: 10.1016/j.ctrv.2007.12.001.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5–29. DOI: 10.3322/caac.21254.
- Hanno P., Wein A., Malkowicz S.B. *Clinical Manual of Urology*. 3rd edn. New York: McGraw Hill, 2001. 498 p.
- Vidart A., Fehri K., Pfister C. Unusual metastasis of renal carcinoma. *Ann Urol (Paris)* 2006;40(4):211–9. DOI: 10.1016/j.anuro.2006.03.004.
- D’Elia C., Cai T., Luciani L. et al. Pelvic and muscular metastasis of a renal cell carcinoma: a case report. *Oncol Lett* 2013;5(4):1258–60. DOI: 10.3892/ol.2013.1172.
- Menon A.R., Thomas A.S., Suresh N., Shashidhar S.M. Cutaneous metastasis: an unusual presenting feature of urologic malignancies. *Urol Ann* 2016;8(3):377–80. DOI: 10.4103/0974-7796.184882.
- Mueller T.J., Wu H., Greenberg R.E. et al. Cutaneous metastases from genitourinary malignancies. *Urology* 2004;63(6):1021–6. DOI: 10.1016/j.urology.2004.01.014.
- Kramer D.E., Kerolus M.G., Tan L.A. et al. Embolization of an exophytic posterior neck mass secondary to a cutaneous renal cell carcinoma metastasis. *Neurointervention* 2020;15(3):162–6. DOI: 10.5469/neuroint.2020.00206.
- Saeed S., Keehn C.A., Morgan M.B. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol* 2004;31(6):419–30. DOI: 10.1111/j.0303-6987.2004.00207.x.
- Jin W.W., Chung J.M., Jung K.E. et al. A case of metastatic renal cell carcinoma mimicking granuloma pyogenicum. *Ann Dermatol* 2008;20(4):263–6. DOI: 10.5021/ad.2008.20.4.263.
- Schwartz R.A. Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;33(2 Pt 1):161–82.
- Schlesinger-Raab A., Treiber U., Zaak D. et al. Metastatic renal cell carcinoma: results of a population-based study with 25 years follow-up. *Eur J Cancer* 2008;44(16):2485–95. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.07.039.
- Gravis G., Chanez B., Derosa L. et al. Effect of glandular metastases on overall survival of patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma in the antiangiogenic therapy era. *Urol Oncol* 2016;34(4):167.e17–23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.10.015.
- Xu Y., Hou R., Lu Q. et al. Renal clear cell carcinoma metastasis to the breast ten years after nephrectomy: a case report and literature review. *Diagn Pathol* 2017;12(1):76. DOI: 10.1186/s13000-017-0666-8.
- Motzer R.J., McCann L., Deen K. Pazopanib *versus* sunitinib in renal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(20):1970. DOI: 10.1056/NEJMc1311795.
- Русаков И.Г., Грицкевич А.А., Байтман Т.П. и др. Сунитиниб в терапии метастатического почечно-клеточного рака. Медицинский совет 2020;(9):136–45. [Rusakov I.G., Gritskevich A.A., Baytman T.P. et al. Sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2020;(9):136–45. (In Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2020-9-136-145.
- Qin S., Li A., Yi M. et al. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):27. DOI: 10.1186/s13045-019-0718-5.
- Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. Tumor angiogenesis:

- causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci* 2020;77(9):1745–70. DOI: 10.1007/s00018-019-03351-7.
28. Dufies M., Giuliano S., Ambrosetti D. et al. Sunitinib stimulates expression of VEGFC by tumor cells and promotes lymphangiogenesis in clear cell renal cell carcinomas. *Cancer Res* 2017;77(5):1212–26. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3088.
 29. Deleuze A., Saout J., Dugay F. et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma: the future is now. *Int J Mol Sci* 2020;21(7):2532. DOI: 10.3390/ijms21072532.
 30. Gore M.E., Szczyluk C., Porta C. et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2015;113(1):12–9. DOI: 10.1038/bjc.2015.196.
 31. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib *versus* everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:917–27. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3.
 32. Меньшиков К.В. Определение сторожевого лимфоузла при раке вульвы методами контрастной лимфографии и непрямой интраоперационной радиоизотопной лимфосцинтиграфии. *Академический журнал Западной Сибири* 2018;14(5 (76)):29–30. [Menshikov K.V. Identification of the sentinel lymph node in a patient with vulvar cancer using contrast-enhanced lymphography and indirect intraoperative radioisotope lymphoscintigraphy. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri = Academic Journal of Western Siberia* 2018;14(5 (76)): 29–30. (In Russ.)].
 33. Мухин А.А., Жаров А.В., Чернова Л.Ф. и др. Хирургическое лечение больных раком вульвы. *Вопросы онкологии* 2018;64(2):190–5. [Mukhin A.A., Zharov A.V., Chernova L.F. et al. Surgical treatment of patients with vulvar cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2018;64(2):190–5. (In Russ.)].
 34. Липатов О.Н., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В. и др. Паллиативные операции при раке вульвы. *Паллиативная медицина и реабилитация* 2020;(4):41–5. [Lipatov O.N., Menshikov K.V., Sultanbaev A.V. et al. Palliative surgeries for vulvar cancer. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation* 2020;(4):41–5. (In Russ.)].
 35. Ghebre R.G., Posthuma R., Vogel R.I. et al. Effect of age and comorbidity on the treatment and survival of older patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121(3):595–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.02.005.
 36. Yakes F.M., Chen J., Tan J. et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011;10(12):2298–308. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0264.
 37. Katayama R., Kobayashi Y., Friboulet L. et al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(1):166–74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1385.
 38. Матвеев В.Б., Ольшанская А.С., Волкова М.И. Кабозантиниб: от исследований к реальной клинической практике. *Онкоурология* 2019;15(3):28–41. [Matveev V.B., Olshanskaya A.S., Volkova M.I. Cabozantinib: from studies to clinical practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):28–41. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-28-41.
 39. Носов Д.А., Алексеев Б.Я., Волкова М.И. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-клеточного рака. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10)*. [Nosov D.A., Alekseev B.Ya., Volkova M.I. et al. Practical recommendations for drug treatment of renal cell carcinoma. *Malignant tumors: RUSSCO Practice Guidelines #3s2, 2020 (vol. 10)*. (In Russ.)].
 40. George D.J., Hessel C., Halabi S. et al. Cabozantinib *versus* sunitinib for untreated patients with advanced renal cell carcinoma of intermediate or poor risk: subgroup analysis of the alliance A031203 CABOSUN trial. *Clin Trial Oncol* 2019;24(11):1497–501. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0316.
 41. Di Nunno V., Cimadamore A., Santoni M. et al. Biological issues with cabozantinib in bone metastatic renal cell carcinoma and castration-resistant prostate cancer. *Fut Oncol* 2018;14(25):2559–64. DOI: 10.2217/fo-2018-0158.
 42. Fioramonti M., Santini D., Iuliani M. et al. Cabozantinib targets bone microenvironment modulating human osteoclast and osteoblast functions. *Oncotarget* 2017;8(12):20113–21. DOI: 10.18632/oncotarget.15390.

Вклад авторов

К.В. Меньшиков: разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи;
 А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, А.А. Измайлов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 Р.Р. Мугинов, И.А. Меньшикова: написание текста рукописи;
 И.А. Шарифгалеев, Д.О. Липатов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
 Н.И. Султанбаева: редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

K.V. Menshikov: developing the research design, article editing;
 A.V. Sultanbaev, Sh.I. Musin, A.A. Izmaylov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 R.R. Muginov, I.A. Menshikova: article writing;
 I.A. Sharifgaleev, D.O. Lipatov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
 N.I. Sultanbaeva: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>
 А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>
 Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>
 А.А. Измайлов / A.A. Izmaylov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>
 Р.Р. Мугинов / R.R. Muginov: <https://orcid.org/0000-0003-2760-9863>
 И.А. Меньшикова / I.A. Menshikova: <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>
 И.А. Шарифгалеев / I.A. Sharifgaleev: <https://orcid.org/0000-0002-8334-4639>
 Д.О. Липатов / D.O. Lipatov: <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>
 Н.И. Султанбаева / N.I. Sultanbaeva: <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.