

Роль таргетной терапии в комплексном лечении больных раком почки с метастатическим поражением головного мозга

Д.Р. Насхлеташвили, В.А. Горбунова, А.Х. Бекашев, В.Б. Карахан, Е.А. Москвина, Е.В. Прозоренко
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Давид Романович Насхлеташвили nas-david@yandex.ru

Частота метастатического поражения головного мозга (ГМ) у больных раком почки (РП) составляет 2–11%, постоянно растет и является одной из важных причин неудач в лечении этих пациентов. Хирургическое лечение и лучевая терапия, в том числе радиохирургическое лечение, должны рассматриваться как оптимальные методы лечения больных РП с метастазами в ГМ. Системная лекарственная терапия играет в последние годы все большую роль в лечении пациентов с прогрессирующим опухолевым процессом в ГМ. При этом отсутствуют точные фармакокинетические данные о лекарственных препаратах, зарегистрированных для лечения диссеминированного РП, в отношении их концентрации в центральной нервной системе у людей при применении в терапевтических дозах. Исходя из данных литературного обзора и результатов собственных исследований можно сделать заключение, что пока еще ни один из новых таргетных препаратов не показал достоверного преимущества перед другими в лечении больных РП с метастазами в ГМ. Все препараты продемонстрировали способность достигать клинического и рентгенологически подтвержденного объективного эффекта (в большинстве случаев в виде стабилизаций) лечения метастазов в ГМ. Наибольшие данные по эффективности лечения имеются по препаратам сунитиниб и сорафениб. В случае прогрессирования опухолевого процесса в ГМ лекарственное лечение должно обсуждаться в каждой ситуации индивидуально, в соответствии со стандартными подходами в лечении больных диссеминированным РП.

Ключевые слова: рак почки, метастазы в головном мозге, таргетная терапия

Role of targeted therapy in the combination treatment of patients with kidney cancer and metastatic brain involvement

D.R. Naskhletashvili, V.A. Gorbunova, A.Kh. Bekyashev, V.B. Karakhan, E.A. Moskvina, E.V. Prozorenko
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

In patients with kidney cancer (KC), the rate of metastatic brain involvement is 2–11%, is steadily growing, and is one of the important reasons for treatment failures in these patients. Surgery and radiotherapy, including radiosurgery, must be considered as optimal treatments for patients with KC and brain metastases. Systemic drug therapy has recently played a more and more increasing role in the treatment of patients with a progressive brain tumor process. At the same time, there are no exact pharmacokinetic data on drugs registered for the treatment of disseminated KC in respect to their concentration in the human central nervous when they are used in therapeutic doses. On the basis of the data of the literature review and the results of the authors' studies, it may be concluded that while none of the target agents has still shown any significant advantage over others in treating KC patients with brain metastases. All the drugs have demonstrated their ability to achieve a clinical and X-ray verified objective effect (as stabilizations in most cases) in treating brain metastases. The most data are available on the therapeutic efficacy of sunitinib and sorafenib. In case of progressive brain tumor process, drug treatment should be individually discussed in each situation in accordance with standard approaches to treating patients with disseminated KC.

Key words: kidney cancer, brain metastases, targeted therapy

Примерно у 2–11% больных раком почки (РП) метастатическое поражение головного мозга (ГМ) выявляется или при установлении первичного диагноза опухолевого заболевания, или в процессе лечения [28, 34]. Больные с метастазами в ГМ имеют плохой прогноз, медиана выживаемости в этой группе пациентов не превышает 4–7 мес [35]. Большинство больных имеет плохой соматический статус

вследствие диссеминированного опухолевого процесса [43]. В предыдущие годы лечение этих пациентов ограничивалось только симптоматической терапией [10, 44]. Однако в последнее время произошел прогресс в области лекарственного лечения злокачественных опухолей, в том числе РП, благодаря внедрению в клиническую практику ингибиторов VEGF и mTOR [22].

Таблица 1. Молекулярный вес и липофильность таргетных препаратов

Препарат	Молекулярный вес (г/моль)	Липофильность (за единицу принимается липофильность октанола к воде)
Сунитиниб	398	2,6
Сорафениб	465	4,1
Пазопаниб	474	3,1
Темсиролимус	1030	5,6
Эверолимус	958	5,9

Системная терапия при лечении больных солидными опухолями с метастазами в ГМ играет определенную роль, как правило, после локального лечения опухолевого поражения ГМ, включающего хирургическое лечение и лучевую терапию. В отдельных случаях химиотерапия позволяет достичь объективных ответов в ГМ, подтвержденных данными магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии, а также улучшает соматическое состояние пациентов в случае рецидива / прогрессирования болезни после локального лечения [1]. Как правило, пациенты с метастатическим поражением ГМ исключаются из клинических исследований по лекарственному лечению опухолей.

Большинство больных РП с метастатическим поражением ГМ умирают из-за прогрессирования болезни в экстракраниальных очагах (метастазы в других органах), и только небольшая часть больных умирает из-за прогрессирования опухолевого процесса непосредственно в ГМ и связанных с этим осложнений [43]. Системная терапия приобретает все большее значение в лечении пациентов с метастатическим поражением ГМ. При этом больные диссеминированным РП имеют прогностические параметры, влияющие на выживаемость при проведении лечения. В соответствии с этими параметрами пациенты делятся на различные группы в зависимости от прогноза выживаемости: благоприятная, неблагоприятная и промежуточная [4, 38]. Одним из важнейших параметров является функциональное состояние пациентов, улучшение которого во время проведения лекарственной терапии позволяет увеличить продолжительность жизни больных и повысить качество жизни. У больных диссеминированным РП не выявлено биомаркеров с доказанным прогностическим значением в отношении лекарственной терапии.

Современная лекарственная терапия диссеминированного РП включает цитокины (интерлейкин-2 и интерферон-альфа), тирозинкиназные ингибиторы

рецептора VEGF (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб), антитела к VEGF (бевацизумаб), а также ингибиторы mTOR (темсиролимус, эверолимус) [9, 13, 17, 19, 26, 31, 40]. Ранее были опубликованы отдельные клинические наблюдения о регрессии метастазов в ГМ на фоне иммунотерапии и таргетной терапии [12, 30, 31, 33, 42].

У большинства противоопухолевых лекарственных препаратов ограничена способность проникать через гематоэнцефалический барьер в связи с их низкой липофильностью и/или высокой молекулярной массой. В табл. 1 представлены данные о молекулярной массе и липофильности лекарственных препаратов, применяемых в лечении диссеминированного РП.

Необходимо также учитывать роль транспортной эффлюкс-системы (Р-гликопротеин и др.), способной уменьшать концентрацию препаратов в центральной нервной системе (ЦНС) [15, 21, 29]. У 10% больных с метастазами в ГМ судорожные приступы являются первым клиническим проявлением опухолевого поражения ГМ [4]. Большинство пациентов с метастатическим поражением ГМ нуждается в противоэпилептической терапии. Многие противоэпилептические препараты способны ингибировать или индуцировать систему цитохром Р450 (СYP). Это также опосредованно (через систему цитохром Р450) влияет на концентрацию противоопухолевых лекарственных препаратов в ЦНС [23, 37]. Взаимосвязь между системой цитохром Р450 (СYP) и таргетными препаратами представлена в табл. 2.

Таблица 2. Взаимосвязь между таргетными препаратами и системой цитохром Р450 (СYP450)

Препарат	СYP метаболизм
Сунитиниб	СYP3A4
Сорафениб	СYP3A4
Пазопаниб	СYP3A4, СYP2C8, СYP1A2
Темсиролимус	СYP3A4
Эверолимус	СYP3A4, СYP2C8

Таргетные препараты

Сунитиниб обладает как антипролиферативным, так антиангиогенным эффектом и зарегистрирован в качестве первой линии лечения метастатического светлоклеточного РП. К сожалению, нет данных по концентрации сунитиниба в спинномозговой жидкости у людей. Ранее были опубликованы отдельные клинические наблюдения о регрессии метастазов в ГМ на

фоне лечения сунитинибом. Сунитиниб изучался в ряде исследований у больных диссеминированным почечно-клеточным раком с метастазами в ГМ [5, 11, 14, 25, 41, 46]. В одно из исследований по эффективности и безопасности сунитиниба был включен 321 пациент с метастазами в ГМ. У 92% больных был светлоклеточный РП, у 98% — метастазы в других органах. Предшествующее лечение включало в себя нефрэктомия (88%) и системную терапию антиангиогенными препаратами (12%) и/или цитокинами (74%). Схема лечения была следующей: сунитиниб — 50 мг/сут внутрь 1–28-й дни, интервал между курсами — 2 нед. У 1/4 больных доза сунитиниба была редуцирована в процессе лечения. Сунитиниб как антиангиогенный препарат может повышать риск геморрагических осложнений интракраниально. Однако в группе больных РП с метастазами в ГМ был отмечен только 1 случай кровоизлияния в ГМ (I–II степени) на фоне лечения сунитинибом [11]. Эффективность лечения была оценена у 213 (66%) больных. У 1 (0,5%) пациента была достигнута полная регрессия в ГМ, у 25 (12%) — частичная регрессия и у 111 (52%) больных отмечена

стабилизация болезни продолжительностью 3 мес и более. Медиана выживаемости без прогрессирования и медиана общей выживаемости составили 5,6 мес и 9,2 мес соответственно, что превосходит результаты предшествующих исследований с изучением эффективности иммунотерапии (интерферон-альфа, интерлейкин-2), где медиана выживаемости больных РП с метастазами в ГМ не превышала 4–6 мес. В то же время было показано, что у больных диссеминированным РП без метастазов в ГМ, получавших лечение сунитинибом, медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,9 мес, а медиана общей выживаемости — 18,4 мес, что намного выше, чем у больных с метастатическим поражением ГМ [11].

В другом исследовании сунитиниб назначался больным в качестве 2-й линии таргетной терапии, после прогрессирования болезни на фоне лечения сорафенибом или бевацизумабом. В исследование всего был включен 71 больной диссеминированным РП. При ретроспективном анализе было отмечено, что метастазы в ГМ были у 6 (8%) пациентов, получавших лечение сунитинибом [6]. Частичная регрессия в ГМ

Таблица 3. Суммарные данные по эффективности лекарственных препаратов в лечении больных РП с метастатическим поражением ГМ

Исследование	Число больных	Схема лечения	Объективный ответ (по критериям RECIST)	Выживаемость без прогрессирования, мес	Выживаемость, мес
Проспективное [11]	213	Сунитиниб	1 (0,5%) — полный эффект 25 (12%) — частичный эффект 111 (52%) — стабилизация 3 мес и более	5,6	9,2
Проспективное [38]	50	Сорафениб	2 (4%) — частичный эффект 34 (68%) — стабилизация 8 нед и более	Нет данных	Нет данных
Ретроспективное [6]	6	Сунитиниб (после прогрессирования на фоне бевацизумаба или сорафениба)	1 (17%) — частичный эффект 5 (83%) — стабилизация или прогрессирование	Медиана выживаемости 3,6	Медиана выживаемости 12,5
Ретроспективное [3]	11	Сунитиниб	2 (18%) — частичный эффект	Нет данных	Нет данных
	8	Сорафениб	2 (25%) — частичный эффект		
	4	Бевацизумаб	Нет объективных ответов		
Ретроспективное [43]	2	Бевацизумаб	2 — стабилизация	21,6 и 8,7	46,9 и 36,9
	1	Темсиrolimus	1 — стабилизация	Нет данных	6,0
Ретроспективное [35]	18	Интерлейкин-2	3 (17%) — частичный эффект 15 (83%) — стабилизация или прогрессирование	Нет данных	Нет данных
Ретроспективное [34]	19	Иммунотерапия (интерферон-альфа, интерлейкин-2)	Нет данных	Нет данных	Медиана выживаемости 6,1
Ретроспективное [45]	5	Интерферон-альфа	4 (80%) — прогрессирование (клинически) 1 — стабилизация (клинически)	Нет данных	От 1 до 4 мес

была достигнута в 1 (16,7%) случае, в 5 (83,3%) случаях была отмечена стабилизация болезни или прогрессирование. Медиана времени до прогрессирования составила 3,62 мес, медиана общей выживаемости больных РП с метастазами в ГМ — 12,47 мес. Результаты этого небольшого исследования позволяют с оптимизмом смотреть на возможность дальнейшего лечения в ситуациях, когда отмечается прогрессирование болезни в виде метастатического поражения ГМ на фоне предшествующей терапии таргетными препаратами.

Анализ данных различных исследований с целью оценки значения сунитиниба в снижении риска появления метастазов в ГМ показывает одинаковую частоту метастатического поражения ГМ у больных РП, получавших лечение сунитинибом, в сравнении с группой исторического контроля [14]. Однако проспективных исследований в этой области нет.

Сорафениб — это другой мультитаргетный тирозинкиназный ингибитор, обладающий как антипролиферативным, так и антиангиогенным действием. Сорафениб был первым тирозинкиназным ингибитором, внедренным в клиническую практику в лечении больных диссеминированным РП. Он показал свою эффективность как после иммунотерапии, так и после терапии другими тирозинкиназными ингибиторами [8]. Нет точных данных о концентрации сорафениба в спинномозговой жидкости у людей [18]. В одно из исследований по сорафенибу было включено 70 больных диссеминированным РП с метастазами в ГМ. У 99% были метастазы в других органах. Предшествующее лечение включало в себя нефрэктомия (79%), лучевую терапию (81%) и системную терапию (49%) антиангиогенными препаратами (бевацизумаб, талидомид) и/или цитокинами. Не было отмечено случаев геморрагических осложнений интракраниально. Эффективность сорафениба была оценена у 50 (71%) больных. У 2 (4%) пациентов была достигнута частичная регрессия в ГМ. У большинства пациентов (68%) была отмечена стабилизация болезни продолжительностью 8 нед и более [39].

В другом исследовании, где группа больных диссеминированным РП, получавших лечение сорафенибом (70 пациентов), сравнивалась с группой пациентов, получавших плацебо (69 пациентов), было показано снижение частоты метастатического поражения ГМ у больных в группе с сорафенибом [24]. Так, в группе с сорафенибом метастатическое поражение ГМ в течение первых 2 лет от начала лечения выявлено у 2 (2,8%) пациентов, а в группе с плацебо — у 8 (11,6%).

При анализе литературных данных по другим лекарственным препаратам, зарегистрированным для лечения больных диссеминированным РП, нет данных больших клинических исследований по изучению их эффективности при метастатическом поражении ГМ.

Описаны отдельные клинические случаи по применению бевацизумаба, темсиролимуса у больных с метастазами в ГМ [2, 3, 7, 16, 20, 27, 32, 43].

В табл. 3 представлены суммарные данные по эффективности лекарственных препаратов в лечении больных РП с метастатическим поражением ГМ.

Результаты собственных исследований

В нейрохирургическом (онкологическом) отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина лечение таргетными препаратами было проведено 11 больным диссеминированным РП с метастазами в ГМ. Шести больным проводилось лечение сунитинибом, 4 — сорафенибом и 1 пациент проходил терапию пазопанибом. Нефрэктомия ранее была выполнена у 5 больных из 6 в группе с сунитинибом, всем 4 пациентам в группе с сорафенибом и 1 больному, получившему лечение пазопанибом. В группе с сунитинибом 2 больных ранее получали цитокины и 3 больных получали лечение таргетными препаратами. В группе с сорафенибом 3 больных получали ранее цитокины и 1 больной получал лечение препаратом сунитиниб. Пациент, получивший лечение пазопанибом, ранее получал лечение цитокинами. Характеристика больных представлена в табл. 4, 5 и 6.

Эффект оценен у 11 больных, получивших лечение ингибиторами тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб). Достигнуто 3 (27,3%) частичных регрессии в ГМ (во всех случаях таргетная терапия сочеталась со стереотаксической радиохирургией на область очагов в ГМ) и 6 (54,5%) стабилизаций в ГМ (в 1 случае таргетная терапия сочеталась со стереотаксической радиохирургией на область очагов в ГМ). Эффект лечения метастазов в других органах оценен у 10 больных из 11. Достигнуто 2 (20%) частичные регрессии, 5 (50%) стабилизаций длительностью 3 мес и более. У всех пациентов ($n = 7$) контроль роста опухоли в других органах сочетался с контролем опухолевого процесса в ГМ. Частичные регрессии в ГМ достигнуты только в группе больных, получавших стереотаксическую радиохирургию в сочетании с таргетной терапией. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6 мес, медиана общей выживаемости не достигнута. Один год и более прожили 4 (36,3%) больных. Результаты лечения представлены в табл. 7.

Таким образом, таргетная терапия позволяет в большинстве случаев добиться контроля опухолевого процесса у больных диссеминированным РП с метастазами в ГМ. При этом эффективность терапии выше при сочетании с локальными методами лечения метастазов в ГМ (хирургия и стереотаксическая радиохирургия).

Заключение

Частота метастатического поражения ГМ у больных РП постоянно растет и является одной из важных причин неудач в лечении этих пациентов. Хирургичес-

Таблица 4. Характеристика больных в группе с сунитинибом

Больной	Возраст (лет)	Пол	Предшествующее лечение	Прогностическая группа	Локальный контроль метастазов в ГМ
№ 1	74	Муж.	Нефрэктомия	Промежуточная	Удален 1 метастаз из 2
№ 2	44	Муж.	Нет	Плохая	Нет
№ 3	58	Муж.	Нефрэктомия, цитокины, таргетный препарат	Промежуточная	Удален 1 метастаз, на 2 узла проведена СРХ
№ 4	65	Муж.	Нефрэктомия, цитокины, таргетный препарат	Промежуточная	Удален 1 метастаз из 4
№ 5	52	Муж.	Нефрэктомия	Промежуточная	СРХ на солитарный метастаз
№ 6	67	Муж.	Нефрэктомия, таргетный препарат	Плохая	СРХ на 4 метастаза

Примечание (здесь и в табл. 5 и 7). СРХ — стереотаксическая радиохирurgia.

Таблица 5. Характеристика больных в группе с сорафенибом

Больной	Возраст (лет)	Пол	Предшествующее лечение	Прогностическая группа	Локальный контроль метастазов в ГМ
№ 1	55 лет	Муж.	Нефрэктомия, цитокины	Промежуточная	СРХ на 7 очагов
№ 2	56 лет	Муж.	Нефрэктомия, цитокины	Плохая	Удален 1 метастаз и на 1 проведена СРХ
№ 3	50 лет	Муж.	Нефрэктомия, цитокины	Плохая	Нет
№ 4	69 лет	Муж.	Нефрэктомия, таргетный препарат	Плохая	СРХ на 4 метастаза

Таблица 6. Характеристика пациента, получавшего лечение пазопанибом

Больной	Возраст	Пол	Предшествующее лечение	Прогностическая группа	Локальный контроль метастазов в ГМ
№ 1	61 год	Жен.	Нефрэктомия, цитокины	Промежуточная	Удален 1 метастаз из 2

Таблица 7. Эффективность лечения и выживаемость

Препарат	Больной	Объективный ответ (в ГМ)	Объективный ответ (экстракраниально)	Выживаемость без прогрессирования, мес	Выживаемость, мес
Сунитиниб	№ 1	Прогрессирование	Прогрессирование	2	3 +
	№ 2	Стабилизация	Стабилизация	3 +	3 +
	№ 3	Стабилизация в сочетании с СРХ	Частичный эффект	5 +	5 +
	№ 4	Прогрессирование	Прогрессирование	2	3 +
	№ 5	Частичный эффект в сочетании с СРХ	—	12	20 +
	№ 6	Частичный эффект в сочетании с СРХ	Частичный эффект	13	19
Сорафениб	№ 1	Частичный эффект в сочетании с СРХ	Стабилизация	10 +	10 +
	№ 2	Стабилизация	Прогрессирование	8	20
	№ 3	Стабилизация	Стабилизация	13 +	13 +
	№ 4	Стабилизация	Стабилизация	3	5
Пазопаниб	№ 1	Стабилизация	Стабилизация	6 +	6 +

Примечание. + — прогрессирования не отмечено, пациент жив.

кое лечение и лучевая терапия, в том числе радиохирургическое лечение, должны рассматриваться как оптимальные методы лечения больных РП с метастазами в ГМ. Системная лекарственная терапия играет в последние годы все большую роль в лечении пациентов с прогрессированием опухолевого процесса в ГМ. При этом отсутствуют точные фармакокинетические данные о лекарственных препаратах, зарегистрированных для лечения диссеминированного РП, в отношении их концентрации в ЦНС при применении в терапевтических дозах. Исходя из данных литературного обзора и результатов собственных исследований можно сделать заключение, что пока еще ни один из тар-

гетных препаратов не продемонстрировал достоверного преимущества перед другими в лечении больных РП с метастазами в ГМ. Все препараты продемонстрировали способность достигать клинического и рентгенологически подтвержденного объективного эффекта (в большинстве случаев в виде стабилизаций) лечения метастазов в ГМ. Наибольшие данные по эффективности лечения имеются по препаратам сунитиниб и сорафениб. В случае прогрессирования опухолевого процесса в ГМ лекарственное лечение должно обсуждаться в каждой ситуации индивидуально, в соответствии со стандартными подходами в лечении больных диссеминированным РП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ammirati M., Cobbs C.S., Linskey M.E. et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:85–96.
2. Besse B., Lasserre S.F., Compton P. et al. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res* 2010;16:269–78.
3. Choueiri T.K., Duh M.S., Clement J. et al. Angiogenesis inhibitor therapies for metastatic renal cell carcinoma: effectiveness, safety and treatment patterns in clinical practice-based on medical chart review. *BJU Int* 2009;105:1247–54.
4. Culine S., Bekradda M., Kramar A. et al. Prognostic factors for survival in patients with brain metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 1998;83:2548–53.
5. Dalhaug A., Haukland E., Nieder C. Leptomeningeal carcinomatosis from renal cell cancer: treatment attempt with radiation and sunitinib. *World J Surg Oncol* 2010;8:36.
6. Elfiky A.A., Cho D.C., McDermott D.F. et al. Predictors of response to sequential sunitinib and the impact of prior VEGF-targeted drug washout in patients with metastatic clear cell renal carcinoma. *Urol Oncol* 2010; doi:10.1016/j.urolonc.2010.01.008; [Epub ahead of print].
7. Escudier B., Bellmunt J., Negrier S. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alpha-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28:2144–50.
8. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cell cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3312–8.
9. Feldman D.R., Baum M.S., Ginsberg M.S. et al. Phase 1 trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Genitourinary Cancer* 2009;27:1432–9.
10. Gleave M.E., Elhilali M., Fradet Y. et al. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 1998;338:1265–71.
11. Gore M.E., Hariharan S., Porta C. et al. Sunitinib in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011; 117:501–9.
12. Guirgis L.M., Yang J.C., White D.E. et al. Safety and efficacy of high dose IL-2 therapy in patients with brain metastasis. *J Immunother* 2002;25:82–7.
13. Haznedar J., Patyna S., Bello C.L. et al. Single and multiple dose disposition kinetics of sunitinib malate, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor: comparative plasma kinetics in non-clinical species. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:691–706.
14. Helgason H.H., Mallo H.A., Droogendijk H. et al. Brain metastases in patients with renal cell cancer new targeted treatment. *J Clin Oncol* 2008;26:152–4.
15. Hu S., Chen Z., Franke R. et al. Interaction of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib with solute carriers and ATP-binding cassette transporters. *Clin Cancer Res* 2009;15:6062–9.
16. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alpha, or both for advanced renal cell carcinoma. *New Engl J Med* 2007;356:2271–81.
17. Iwamoto F.M., Lamborn K.R., Robins I.H. et al. Phase II trial of pazopanib (GW786034), an oral multi-targeted angiogenesis inhibitor, for adults with recurrent glioblastoma (North American Brain Tumor Consortium Study 06–02). *Neuro Oncol* 2010;12:855–61.
18. Kim A., McCully C., Cruz R. et al. The plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of sorafenib after intravenous administration in non-human primates. *Invest New Drugs* 2010; doi:10.1007/s10637-010-9585-1; [Epub ahead of print].
19. Kirchner H., Strumberg D., Bahl A. et al. Patient based strategy for systemic treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:585–96.
20. Kuhn J.G., Chang S.M., Wen P.Y. et al. Pharmacokinetic and tumor distribution characteristics of temsirolimus in patients with recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13:7401–6.
21. Lagas J.S., van Waterschoot R.A., Sparidans R.W. et al. Breast cancer resistance protein and p-glycoprotein limit sorafenib brain accumulation. *Molec Cancer Ther* 2010;9:319–26.
22. Larkin J., Gore M. Is advanced renal cell carcinoma becoming a chronic disease? *Lancet* 2010;376:574–5.
23. Lukas R.V., Chmura S., Nicholas M.K. Management of central nervous system metastases from renal cancer. *Emerg Cancer Therap* 2011;2:157–68.
24. Massard C., Zonierek J., Gross-Goupil M. et al. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2010; 21:1027–31.
25. Medioni J., Cojocarasu O., Belcaceres J.L. et al. Complete cerebral response with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2007;18:1282–3.
26. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. *New Engl J Med* 2007;356:115–24.
27. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for

- metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256–65.
28. Muacevic A., Siebels M., Tonn J.C. et al. Treatment of brain metastases in renal cell carcinoma: radiotherapy, radiosurgery, or surgery? *World J Urol* 2005;23:180–4.
29. Muldoon L.L., Soussain C., Jahnke K. et al. Chemotherapy delivery issues in central nervous system malignancy: a reality check. *J Clin Oncol* 2007;25:2295–305.
30. Murata J.I., Sawamura Y., Terasaka S. et al. Complete response of a large brain metastasis of renal cell cancer to interferon-alpha: case report. *Surg Neurol* 1999;51:289–91.
31. Nicholas M.K., Lukas R. Immunologic privilege and the brain. In: Arnason B.G., ed. *NeuroImmune Biology: The Brain and Host Defense*, Vol. 9. London, UK: Elsevier; 2010. P. 169–181.
32. O'Reilly T., McSheehy P., Kawai R. et al. Comparative pharmacokinetics of RAD001 (everolimus) in normal and tumor-bearing rodents. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;54:625–39.
33. Ranze O., Hoffman E., Distelrath A. et al. Renal cell cancer presented with leptomeningeal carcinomatosis effectively treated with sorafenib. *Onkologie* 2007; 30:450–1.
34. Saitoh H. Distant metastases from renal carcinoma. *Cancer* 1988;48:1487–91.
35. Samlowski W.E., Majer M., Boucher K.M. et al. Multidisciplinary treatment of brain metastases derived from clear cell renal cancer incorporating stereotactic radiosurgery. *Cancer* 2008; 113:2539–48.
36. Shuch B., LaRochelle J.C., Klatte T. et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer* 2008;113:1641–8.
37. Shukla S., Robey R.W., Bates S.E. et al. Sunitinib (Sutent, SU11248), a small-molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, blocks function of the ATP-binding cassette (ABC) transporters p-glycoprotein (ABCB1) and ABCG2. *Drug Metab Dispos* 2009; 37:359–65.
38. Sperduto P.W., Chao S.T., Sneed P.K. et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77:655–61.
39. Stadler W.M., Figlin R.A., McDermott D.F. et al. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer* 2010;116:1272–9.
40. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061–8.
41. Thibault F., Billemonet B., Rixe O. Regression of brain metastases of renal cell carcinoma with antiangiogenic therapy. *J Neurooncol* 2008;86:243–4.
42. Valcamonico F., Ferrari V., Amoroso V. et al. Long lasting successful cerebral response with sorafenib in advanced renal cell carcinoma. *J Neurooncol* 2009; 91:47–50.
43. Vogl U.M., Bojic M., Lamm W. et al. Extracerebral metastases determine the outcome of patients with brain metastases from renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2010;10:480.
44. Vredenburgh J.J., Cloughesy T., Samant M. et al. Corticosteroid use in patients with glioblastoma at first or second relapse treated with bevacizumab in the BRAIN study. *Oncologist* 2010;15:1329–34.
45. Yamanaka K., Gohji K., Hara I. et al. Clinical study of renal cell carcinoma with brain metastasis. *Int J Urol* 1998;5:124–8.
46. Zeng H., Li X., Yao J. et al. Multifocal brain metastases in clear cell renal cell carcinoma with complete response to sunitinib. *Urol Int* 2009;83:482–5.