

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-107-113



Современные стратегии лечения пациентов с метастазами рака почки в головной мозг: обзор литературы

К.Е. Рощина¹, А.Х. Бекашев^{1,2}, Д.Р. Насхлеташвили¹, И.К. Осин³, А.Н. Саватеев³, Д.А. Халафян³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Центр «Гамма-нож» ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, стр. 3

Контакты: Кристина Евгеньевна Рощина Roshchina93@list.ru

Метастатическое поражение головного мозга при раке почки, по данным литературы, встречается у 6,5 % пациентов. Внедрение новых методик, связанных с применением таргетных препаратов, ингибиторов контрольных точек иммунитета и инновационных методик лучевой терапии, позволяет значительно увеличить выживаемость пациентов. Эффективная лекарственная терапия и локальный контроль метастазов в головной мозг имеют первостепенное значение для прогноза общей выживаемости и качества жизни больных. В этом обзоре обобщены данные научной литературы о применении локальных и системных методов лечения пациентов с метастазами рака почки в головной мозг.

Ключевые слова: рак почки, метастазы в головной мозг, локальное лечение, таргетная терапия, ингибиторы контрольных точек иммунитета

Для цитирования: Рощина К.Е., Бекашев А.Х., Насхлеташвили Д.Р. и др. Современные стратегии лечения пациентов с метастазами рака почки в головной мозг: обзор литературы. Опухоли головы и шеи 2022;12(1):107–113. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-107-113.

Modern strategies for the treatment of patients with kidney cancer of brain metastases: literature review

K.E. Roshchina¹, A.Kh. Bekyashev^{1,2}, D.R. Naskhletashvili¹, I.K. Osinov³, A.N. Savateev³, D.A. Khalafyan³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³Center "Gamma Knife" of N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery; Bld. 3, 16th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Contacts: Kristina Evgenievna Roshchina Roshchina93@list.ru

According to the literature, metastatic brain damage in kidney cancer occurs in 6.5 % of patients. The introduction of new techniques associated with the use of targeted drugs, immune checkpoint inhibitors and innovative radiation therapy techniques can significantly increase patient survival. Effective drug therapy and local control of brain metastases are of paramount importance for predicting overall survival and quality of life for patients. This literature review summarizes the scientific literature data on the use of local and systemic methods of treatment in patients with metastases of kidney cancer to the brain.

Key words: kidney cancer, brain metastases, local treatment, targeted therapy, immune checkpoint inhibitors

For citation: Roshchina K.E., Bekyashev A.Kh., Naskhletashvili D.R. et al. Modern strategies for the treatment of patients with kidney cancer of brain metastases: literature review. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(1): 107–113. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-107-113.

Введение

Метастазы в головной мозг (МГМ) злокачественных опухолей — наиболее часто встречающиеся интракраниальные образования. Развитие МГМ является неблагоприятным фактором прогноза общей выживаемости (ОВ). В связи с совершенствованием лекарственного лечения и улучшением методов нейровизуализации продолжительность жизни пациентов увеличивается и, следовательно, возрастает частота регистрации МГМ. По данным популяционного канцер-регистра Population-based Maastricht Cancer Registry, у 232 (8,5 %) из 2724 пациентов со злокачественными опухолями, которые получили специфическое лечение в период с 1986 по 1995 г., возникли МГМ. При раке почки (РП) 5-летняя кумулятивная частота развития МГМ составила 7–13 %. Этот показатель значительно возрос в последние 2 десятилетия [1–3].

Лекарственный подход к лечению метастатического РП существенно изменился благодаря внедрению в клиническую практику таргетной терапии и ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТ), что позволило обеспечить увеличение ОВ пациентов с данной патологией. Как правило, большинство больных с МГМ исключались из важных клинических исследований из-за плохого прогноза ОВ. Следовательно, данные с высоким уровнем доказательности клинической эффективности применения таргетной терапии и ИКТ отсутствуют [4].

В настоящее время локальное лечение — стереотаксическая радиотерапия, хирургическое вмешательство, облучение всего головного мозга (ГМ) — является важнейшим компонентом мультидисциплинарного подхода к терапии пациентов с МГМ. В данном обзоре литературы представлен анализ эффективности и безопасности использования локальных и системных методов лечения больных с РП с МГМ.

Эпидемиология метастазов рака почки в головной мозг

Метастатическое поражение головного мозга встречается в 10 раз чаще, чем первичные опухоли центральной нервной системы. Также можно отметить, что частота поражения ГМ при РП значительно увеличивается при наличии метастазов в костях, легких, медиастинальных лимфатических узлах [5]. В ряде исследований изучались факторы риска развития МГМ при РП. Было обнаружено, что возраст ≤ 60 лет, светлоклеточный вариант опухоли, наличие саркоматоидного компонента, стадия T2–4N+, размер первичной опухоли ≥ 10 см и наличие метастазов в легких являлись факторами высокого риска развития МГМ при РП [6–9]. Несмотря на частое возникновение МГМ при данном заболевании, клинические рекомендации исключают рутинное выполнение магнитно-резонансной томографии ГМ у пациентов с отсутствием неврологической симпто-

матики [10, 11]. Поскольку достижения в области как локальной, так и системной терапии метастатического поражения ГМ способствуют улучшению результатов лечения, важной задачей является раннее обнаружение бессимптомных МГМ. В связи с этим систему диагностики пациентов с РП (первоначальный МРТ-скрининг ГМ и периодическое наблюдение в процессе лечения) стоит пересмотреть. Особенно это касается больных с высоким риском развития МГМ.

Факторы прогноза общей выживаемости пациентов с метастазами рака почки в головной мозг

Прогностические факторы ОВ важны для определения оптимального метода лечения пациентов с МГМ. Ранее для прогноза ОВ после нейрохирургического лечения и радиотерапии больных с данной патологией были разработаны несколько прогностических шкал, таких как шкала Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis (RTOG RPA), Graded Prognostic Assessment score (GPA), Score Index for Radiosurgery (SIR) и Basic Score for Brain Metastases (BS-BM) [12, 13]. Однако они использовались в исследованиях, посвященных различным гистологическим типам первичной опухоли и включавших минимальное количество пациентов с МГМ РП. Для получения более точных результатов была разработана шкала прогноза ОВ, используемая для 5 конкретных диагнозов Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA), в том числе для РП. Она включает такие прогностические критерии, как функциональный статус, возраст пациента, экстракраниальное поражение, уровень гемоглобина, возможность контроля первичной опухоли [14].

Для определения оптимальных методов лечения и улучшения прогноза ОВ пациентов с МГМ РП в нескольких ретроспективных исследованиях изучались и другие прогностические факторы. М. Ali и соавт. предложили модифицировать шкалу DS-GPA для РП с учетом суммарного объема МГМ [15]. Затем Z. Ali и соавт. разработали новую прогностическую шкалу (CERENAL), предполагающую оценивание таких клинических факторов, как функциональный статус по шкале Карновского (>70 или ≤ 70 баллов), возраст пациента на момент выявления первичных МГМ (≤ 50 или > 50 лет), прогрессирование или стабилизация онкологического заболевания, включая первичный очаг, наличие экстракраниальных метастазов (да/нет) и радиохирургия в анамнезе, число МГМ (1 или 2 и более) [16]. М. Vickers и соавт. проанализировали результаты лечения 106 пациентов с МГМ РП и обнаружили, что их функциональный статус по шкале Карновского < 80 , время развития МГМ от момента постановки диагноза < 12 мес и наличие более 4 МГМ были предикторами более низкой медианы ОВ с момента выявления метастазов [17].

Локальное лечение метастазов рака почки в головной мозг

При выборе лечения пациентов с МГМ важен мультидисциплинарный подход, предполагающий привлечение различных специалистов (онколога, нейрохирурга, радиолога). Также необходимо учитывать соматическое состояние пациента, количество и размеры метастатических очагов в ГМ, наличие и контроль экстракраниальных метастазов. Только при учете всех факторов можно выбрать оптимальную тактику терапии этой когорты пациентов. Задачами нейрохирургического лечения являются обеспечение быстрого симптоматического эффекта, проведение гистологической верификации диагноза, достижение локального контроля МГМ, а также продление и улучшение качества жизни больных.

В случае единичного и симптоматического МГМ и при отсутствии экстракраниальных метастазов или их удовлетворительном контроле нейрохирургическое лечение является «золотым стандартом», особенно для пациентов моложе 60 лет [18, 19]. Для снижения риска возникновения локального рецидива после такого лечения и для улучшения локального контроля рекомендуется послеоперационная радиотерапия ложа удаленной опухоли [20–24]. Исследование J. Verma и соавт. продемонстрировало, что локальный контроль МГМ после нейрохирургического или радиохирургического лечения значительно лучше, чем у пациентов без проведения локальной терапии ($p = 0,002$ и $p < 0,0001$ соответственно) [25]. В работе F. Irrep и соавт. показано, что у пациентов, получающих комбинированную терапию (радио- и нейрохирургическую), ОВ выше, чем у пациентов, проходящих только радиохирургическое лечение (медиана ОВ 21,9 и 13,9 мес соответственно) [26]. Учитывая радиорезистентность РП и высокий риск возникновения когнитивных нарушений после облучения всего головного мозга, эффективность радиохирургии даже при множественных МГМ возрастает при условии отсутствия или стабилизации экстракраниальных метастазов.

Как правило, у пациентов с ограниченными МГМ (1–4 очага), их максимальным диаметром $\leq 2,5$ см облучение всего ГМ заменяется радиохирургическим лечением, поскольку считается, что локальный контроль с помощью данной терапии снижается по мере увеличения размера метастатического очага. Обычно МГМ диаметром более 2,5–3 см являются слишком большими для проведения радиохирургического лечения. При размере МГМ 2 см и более возрастает риск возникновения как локального рецидива, так и радиационно-индуцированного некроза, который зависит от дозы радиации, которую следует уменьшать по мере увеличения объема облучаемого очага [27–29].

Исследование M. Yamamoto и соавт., в которое были включены 1194 пациента с множественными МГМ

(в том числе 36 — с МГМ РП), продемонстрировало 2-й уровень доказательности эффективности применения только радиохирургического лечения у больных с наличием до 10 МГМ [30]. R. Dirk и соавт. проанализировали дозу лучевой нагрузки при данной терапии и пришли к выводу, что доза 20 Гр обеспечивает значительно лучший локальный контроль по сравнению с дозой 16–18 Гр (81 и 50 % соответственно; $p < 0,001$) [31]. В связи с этим следует рассмотреть возможность применения однократной радиохирургии с использованием высоких доз облучения у пациентов, которые не являются кандидатами на нейрохирургическое лечение с учетом количества метастатических очагов и факторов прогноза ОВ. Что касается облучения всего ГМ, хотя показания к его проведению ограничены в связи с нейротоксичностью и невысокой эффективностью, этот метод может использоваться у пациентов с множественными МГМ, которым нельзя провести нейрохирургическое или радиохирургическое лечение. С развитием новых технологий в будущем показания к локальной терапии, вероятно, будут расширяться [32, 33].

Таргетная терапия пациентов с метастазами рака почки в головной мозг

Интактный гематоэнцефалический барьер препятствует проникновению большинства противоопухолевых препаратов в ГМ [34, 35]. Однако в исследовании S. Hu и соавт. на доклинических моделях животных было продемонстрировано, что ингибиторы тирозинкиназ, такие как сунитиниб, кабозантиниб и сорафениб, способны проникать в ГМ [36]. В отдельных клинических исследованиях продемонстрирована активность этих препаратов у пациентов с МГМ без увеличения риска развития осложнений или внутримозговых кровоизлияний, что лежит в основе их безопасного использования в этой группе больных [37]. В открытое нерандомизированное исследование Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) были включены 2488 пациентов с распространенным РП. Оценивались безопасность и эффективность использования сорафениба. Лечение по поводу МГМ ранее проводилось 65 (2,6 %) больным. У 47 (72,3 %) из них был зафиксирован интракраниальный ответ, у 2 (4,2 %) — частичный ответ и у 33 (70 %) — интракраниальная стабилизация [38].

Для оценки безопасности и эффективности применения сорафениба у пациентов с метастатическим РП в 18 странах проводилось также наблюдательное проспективное исследование PREDICT. В него были включены 113 пациентов с МГМ. Средняя продолжительность терапии этих больных сорафенибом составила 7,0 мес, что совсем немного отличалось от значения этого показателя для всей популяции (7,3 мес) [39]. В рамках глобальной программы расширенного доступа M. Gore и соавт. проанализировали активность сунитиниба в отношении МГМ РП. Из 4371 включенного

в исследование пациента с РП у 321 (7 %) были МГМ. Все больные получили в среднем 3 цикла таргетной терапии. Причинами ее прекращения стали недостаточная эффективность (32 %) и развитие нежелательных явлений (8 %).

Эффективность применения сунитиниба при МГМ определялась у 213 (66,4 %) из 321 пациента. У 26 (12 %) больных зарегистрирован объективный ответ на лечение. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,6 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 5,2–6,1), а ОВ – 9,2 мес (95 % ДИ 7,8–10,9). В целом в анализируемой популяции частота объективного ответа была равна 16 % (95 % ДИ 15–17), медианы выживаемости без прогрессирования и ОВ – 9,4 (95 % ДИ 8,8–10,0) и 18,7 (95 % ДИ 17,5–19,5) мес соответственно. Профиль безопасности сунитиниба у пациентов с МГМ РП был сопоставим с таковым в общей популяции метастатического РП. Препарат показал эффективность в отношении МГМ [40]. В рамках глобальной программы расширенного доступа Global Expanded-Access Program (EAP). C.N. Sternberg и соавт. исследовали когорту пациентов с МГМ РП, получавших сунитиниб. Частота объективного ответа МГМ составила 4 %, стабилизация болезни (не менее 3 мес) достигнута у 35 % пациентов. Клиническая эффективность сунитиниба у больных с МГМ РП оказалась равной 39 % [41]. Некоторые исследования показали эффективность пазопаниба в отношении МГМ РП: у 60 % пациентов наблюдалась стабилизация процесса, у 13 % – частичный ответ [42, 43].

Кабозантиниб является ингибитором различных рецепторных тирозинкиназ, участвующих в процессе роста опухоли, ремоделировании костной ткани, ангиогенезе, формировании лекарственной устойчивости [44]. S. Négrier и соавт. описали 2 клинических случая безопасности и эффективности использования кабозантиниба у пациентов с МГМ РП при рецидивах после применения радиохирургии, предполагая его противоопухолевую активность в центральной нервной системе [45]. Позже ретроспективное исследование L. Hirsch и соавт., в которое вошли больные с метастатическим РП и метастазами в ГМ, проходившие лечение в 15 международных учреждениях (США, Бельгии, Франции и Испании) в период с января 2014 г. по октябрь 2020 г., подтвердило эффективность использования данного препарата в отношении МГМ РП [46]. Результаты применения кабозантиниба оценены в 2 когортах больных. В когорте А были включены пациенты с прогрессирующими МГМ без использования локального лечения, а в когорте В – со стабильными или прогрессирующими МГМ, получавшие локальное лечение по поводу МГМ. Все больные получали кабозантиниб. Из 88 пациентов с МГМ РП, включенных в исследование, 33 (38 %) относились к когорте А и 55 (62 %) – к когорте В. Средний срок наблюдения составил 17 мес,

частота объективного ответа МГМ в когортах А и В – 55 и 47 % соответственно.

Кабозантиниб не вызывал побочных эффектов. Летальных исходов, связанных с лечением, также не было. В этом исследовании кабозантиниб продемонстрировал хорошую интракраниальную активность и приемлемый профиль безопасности у пациентов с МГМ РП. Таким образом, поддержка проспективных исследований эффективности данного препарата при МГМ у пациентов с РП имеет большое значение [46, 47]. В целом результаты применения ингибиторов тирозинкиназ 1-го поколения не были обнадеживающими, поэтому не достигнуто единого мнения относительно их включения в лечение пациентов с МГМ. Однако доказательства безопасности этих препаратов оправдывают их использование в качестве терапии 2-й линии при небольших и бессимптомных МГМ в рамках междисциплинарного подхода и, возможно, после проведения радиотерапии.

Кабозантиниб показал интракраниальную активность у пациентов с МГМ РП, но этот факт требует подтверждения, что вызывает необходимость проведения проспективных исследований. К наиболее интересным продолжающимся клиническим испытаниям эффективности кабозантиниба относится многоцентровое открытое проспективное исследование II фазы (NCT03967522), целью которого является оценка эффективности и безопасности использования кабозантиниба у пациентов с МГМ РП.

Применение ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с метастазами рака почки в головной мозг

Внедрение в клиническую практику ИКТ произвело революцию в области лечения пациентов с РП. Однако больные с МГМ РП, как правило, исключались из важных клинических исследований. Данные о безопасности и эффективности применения ИКТ в этой группе пациентов получены в небольших сериях испытаний, которые в целом показали их эффективность, сопоставимую с результатами базовых исследований [48]. Биологическое обоснование использования ИКТ в случае МГМ РП основывается на том, что их воспалительное микроокружение является высокоиммунным, о чем свидетельствует выраженная инфильтрация лимфоцитов стромы опухоли [49].

В исследовании II фазы GETUG-AFU 26 NIVOREN оценивались безопасность и эффективность терапии ниволумабом у пациентов с метастатическим РП после неэффективности ингибиторов тирозинкиназ. У 85 из 729 пациентов были бессимптомные МГМ при наличии/отсутствии предшествующей локальной терапии МГМ. Первичной конечной точкой была частота интракраниального ответа у больных с МГМ, не получавших локального лечения. Выявлена ограниченная

интракраниальная активность ниволумаба: только у 4 (12 %) из 34 пациентов зарегистрирован объективный ответ со стороны МГМ. Следует отметить, что у этих больных метастатические очаги были небольшого размера (<1 см в диаметре). У пациентов, которым ранее проводилась локальная терапия, риск интракраниальной прогрессии оказался значительно ниже, чем у пациентов, которые не получали лечение по поводу МГМ. Исследователи пришли к выводу, что больным с МГМ перед терапией ИКТ следует назначать локальное лечение МГМ [50].

Представлены промежуточные результаты клинического исследования CheckMate 920, в котором оценивалась эффективность применения ниволумаба и ипилиумаба у пациентов с метастатическим РП. В него включены больные с первично выявленным РП различной гистологии, бессимптомными метастазами в ГМ (которые не требуют назначения кортикостероидов и проведения радиотерапии) и высоким функциональным статусом (индекс Карновского ≥ 70). Пациентам проводилась терапия ниволумабом (в дозе 3 мг/кг) и ипилиумабом (в дозе 1 мг/кг) каждые 3 нед (4 курса) с последующим введением ниволумаба в дозе 480 мг каждые 4 нед. Больные получали лечение до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или сроком до 2 лет. Всего в группу пациентов с МГМ включены 28 человек. Период наблюдения составил 6,5 мес. У 6 пациентов в течение 100 дней после введения последней дозы препарата зарегистрированы иммуноопосредованные нежелательные явления III–IV степени. Частота объективного ответа, по RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), составила 28,6 % (95 % ДИ 13,2–48,7), медиана выживаемости без прогрессирования – 9,0 мес. Медиана ОВ не была достигнута. Согласно результатам исследования, у пациентов с ранее нелеченными МГМ РП терапия ниволумабом и ипилиумабом показала приемлемый профиль безопасности и минимальную противоопухолевую активность [51].

В настоящее время проводится исследование II фазы (NCT04434560), целью которого является оценка возможности проведения и эффективности неоадьювантной иммунотерапии у пациентов с первично выявленными МГМ солидных опухолей, которым можно выполнять нейрохирургическое лечение.

Основной целью исследования являлась оценка эффективности применения ипилиумаба и ниволумаба в неоадьювантном режиме до нейрохирургического лечения или стереотаксической радиохирургии у пациентов с метастазами солидных опухолей в ГМ (включая метастазы РП). Конечными точками исследования были выживаемость без прогрессирования и ОВ, время до развития локальных рецидивов и дистантных метастазов в ГМ, частота радионекроза в процессе изучения, профили иммунной экспрессии.

Заключение

Прогноз пациентов с МГМ РП обычно неблагоприятный, но проведение комбинированного лечения может обеспечить некоторым больным более длительную выживаемость. Для выбора оптимальной стратегии терапии необходимо знать такие прогностические факторы, как функциональный статус, экстракраниальная распространенность болезни, количество/размер/локализация МГМ). Результаты большинства недавних исследований показывают возможность использования ингибиторов тирозинкиназ или ИКТ при МГМ РП в сочетании с локальной терапией (радиохирургическое или нейрохирургическое лечение) без изменения профилей клинической безопасности. Однако для подтверждения ретроспективных данных необходимы дальнейшие проспективные исследования с более длительным периодом наблюдения, подтверждающие эффективность и безопасность агрессивных комбинированных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schouten L., Rutten J., Huveneers H. et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002;94(10): 2698–705. DOI: 10.1002/cncr.10541.
2. Sun M., Velasco G., Brastianos P., Aizer A. et al. The development of brain metastases in patients with renal cell carcinoma: epidemiologic trends, survival, and clinical risk factors using a population-based cohort. *Eur Urol Focus* 2019;5(3):474–81. DOI: 10.1016/j.euf.2017.12.007.
3. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р. и др. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга. *Злокачественные опухоли* 2014;3:137–40. [Golantov A.V., Banov S.M., Ilyalov S.R. et al. Modern approaches to radiation treatment of metastatic brain damage. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant Tumors* 2014;(3):137–40. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2014-3-137-140.
4. Heng D., Choueiri T., Rini B. et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol* 2014;25(1):149–54. DOI: 10.1093/annonc/mdt492.
5. Bianchi M., Sun M., Jeldres C. et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol* 2012;23(4):973–80. DOI: 10.1093/annonc/mdr362.
6. Sun M., Velasco D.G., Brastianos P. et al. The development of brain metastases in patients with renal cell carcinoma: epidemiologic trends, survival, and clinical risk factors using a population-based cohort. *Eur Urol Focus* 2019;5(3):474–81. DOI: 10.1016/j.euf.2017.12.007.
7. Zhuang W., Li Y., Chen P. et al. Do renal cell carcinoma patients with brain metastases still need nephrectomy? *Int*

- Urol Nephrol 2019;51(6):941–9.
DOI: 10.1007/s11255-019-02139-9.
8. Ke Z., Chen S., Chen Y. et al. Risk factors for brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *BioMed Res Int* 2020;2020:6836234.
DOI: 10.1155/2020/6836234.
 9. Tsivian M., Moreira D., Caso Jorge R. et al. Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2027–31.
DOI: 10.1200/JCO.2010.30.9484.
 10. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol* 2019;75(5):799–810.
DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011.
 11. Ward R., Tanaka H., Campbell S. et al. 2017 AUA renal mass and localized renal cancer guidelines: imaging implications. *Radio Graphics* 2018;38(7):2021–33.
DOI: 10.1148/rg.2018180127.
 12. Sperduto P., Kased N., Roberge D. et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012;30(4):419–25.
DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0527.
 13. Gaspar L., Scott C., Rotman M. et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1997;37(4):745–51.
DOI: 10.1016/s0360-3016(96)00619-0.
 14. Алешин В.А., Бекашев А.Х., Белов Д.М. и др. Индивидуализация лечения пациентов с церебральными метастазами злокачественных опухолей. Прогностическая шкала TuNS. Злокачественные опухоли 2017;7(4):48–52.
[Aleshin V.A., Bekashev A.Kh., Belov D.M. et al. Individualization of treatment of patients with cerebral metastases of malignant tumors. The Tunes Predictive Scale. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant Tumors 2017;7(4):48–52. (In Russ.)].
DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-4-48-52.
 15. Ali M., Hirshman B., Wilson B. et al. Improving the prognostic value of disease-specific graded prognostic assessment model for renal cell carcinoma by incorporation of cumulative intracranial tumor volume. *World Neurosurg* 2017;108:151–6.
DOI: 10.1016/j.wneu.2017.07.109.
 16. Ali Z., Rottey S., Barthelemy P. et al. Brain metastasis and renal cell carcinoma: prognostic scores assessment in the era of targeted therapies. *Anticancer Res* 2019;39(6):2993–3002.
DOI: 10.21873/anticancer.13431.
 17. Vickers M., Al-Harbi H., Choueiri T. et al. Prognostic factors of survival for patients with metastatic renal cell carcinoma with brain metastases treated with targeted therapy: results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(3):311–5.
DOI: 10.1016/j.clgc.2013.04.012.
 18. Банов С.М., Голанов А.В., Ильялов С.Р. и др. Результаты радиохирургического и лекарственного лечения пациентов с метастазами в головной мозг. Опухоли головы и шеи 2017;7(3):19–30.
[Banov S.M., Galanov A.V., Iyalov S.R. et al. Results of radiosurgical and drug treatment of patients with brain metastases. *Opuholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2017;7(3):19–30. (In Russ.)].
DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-19-30.
 19. Noordijk E., Vecht C., Naaxma-reekhe H. et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(4):711–6.
DOI: 10.1016/0360-3016(94)90558-4.
 20. Ветлова Е.Р., Банов С.М., Голанов А.В. Современная стратегия комбинации хирургического и лучевого лечения у пациентов с метастазами в головном мозге. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. акад. Н.Н. Бурденко 2017;81(6):108–15. [Vetlova E.R., Barinov S.M., Galanov A.V. Modern strategy of combination of surgical and radiation treatment in patients with brain metastases. *Zhurnal "Voprosy neirohirurgii"* im. akad. N.N. Burdenko = Journal "Questions of Neurosurgery" named after akad. N.N. Burdenko. 2017;81(6):108–15. (In Russ.)].
DOI: 10.17116/neiro2017816108-115.
 21. Hara W., Tran P., Li G. et al. Cyberknife for brain metastases of malignant melanoma and renal cell carcinoma. *Neurosurgery* 2009;64 (2 Suppl):A26–32.
DOI: 10.1227/01.NEU.0000339118.55334.EA.
 22. Sheehan J., Sun M., Kondziolka D. et al. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J Neurosurg* 2003;98(2):342–9.
DOI: 10.3171/jns.2003.98.2.0342.
 23. Soltys S., Adler J., Lipani J. et al. Stereotactic radiosurgery of the post-operative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):187–93.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.068.
 24. Chang E., Selekl U., Hassenbusch S. et al. Outcome variation among "radioresistant" brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2005;56(5):936–45.
DOI: 10.1227/01.NEU.0000158324.20757.AC.
 25. Verma J., Jonasch E., Allen P. et al. The impact of tyrosine kinase inhibitors on the multimodality treatment of brain metastases from renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2013;36(6):620–4.
DOI: 10.1097/COC.0b013e31825d59db.
 26. Ippen F., Mahadevan A., Wong E. et al. Stereotactic radiosurgery for renal cancer brain metastasis: prognostic factors and the role of whole-brain radiation and surgical resection. *J Oncol* 2015;2015:636918.
DOI: 10.1155/2015/636918.
 27. Бекашев А.Х., Голанов А.В., Древал О.Н. и др. Рак почки с метастазами в головной мозг. Факторы прогноза и результаты лечения. Опухоли головы и шеи 2016;6(3):53–60. [Bekashev A.Kh., Golanov A.V., Dreval O.N. et al. Kidney cancer with brain metastases. Prognostic factors and treatment results. *Opuholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2016;6(3):53–60. (In Russ.)].
DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-53-60.
 28. Molenaar R., Wiggelaar R., Kanter A. et al. Relationship between volume, dose and local control in stereotactic radiosurgery of brain metastasis. *Br J Neurosurg* 2009;23(2):170–8.
DOI: 10.1080/02688690902755613.
 29. Vogelbaum M., Angelov L., Lee S. et al. Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin. *J Neurosurg* 2006;104(6):907–12.
DOI: 10.3171/jns.2006.104.6.907.
 30. Yamamoto M., Kawabe T., Sato Y. et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2–9 versus 10 or more tumors. *J Neurosurg* 2014;121:16–25.
DOI: 10.3171/2014.8.GKS141421.
 31. Dirk R., Stefan R., Volker R. Radiosurgery with 20 Gy provides better local control of 1–3 brain metastases from breast cancer than with lower doses. *Anticancer Res* 2015;35(1):333–6.
 32. Алешин В.А., Карахан В.Б., Бекашев А.Х., Белов Д.М. Метастазы рака легкого в головной мозг — роль нейрохирургического этапа лечения. Опухоли головы и шеи 2016;6(2):42–9. [Aleshin V.A., Karakhan V.B., Bekashev A.Kh., Belov D.M. Lung cancer metastases to the brain — the role of the neurosurgical stage of treatment. *Opuholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2016;6(2):42–9. (In Russ.)].
DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-42-49.
 33. Белов Д.М., Карахан В.Б., Бекашев А.Х., Алешин В.А. Хирургический этап в комплексном лечении пациентов с церебральными метастазами рака молочной железы. Злокачественные опухоли 2014;3:110–5. [Belov D.M., Karakhan V.B., Bekashev A.Kh., Aleshin V.A. Surgical stage in the complex treatment of patients with cerebral metastases of breast cancer. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant

- Tumors 2014;3:110–5. (In Russ.)). DOI: 10.18027/2224-5057-2014-3-110-115.
34. Soffietti R., Ahluwalia M., Lin N. et al. Management of brain metastases according to molecular subtypes. *Nat Rev Neurol* 2020;16(10):557–74. DOI: 10.1038/s41582-020-0391-x.
 35. Pardridge W. Drug and gene delivery to the brain. *Neuron* 2002;36(4):555–8. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)01054-1.
 36. Hu S., Chen Z., Franke R., Orwick S. et al. Interaction of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib with solute carriers and ATP-binding cassette transporters. *Clin Cancer Res* 2009;15(19):6062–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0048.
 37. Beck J., Procopio G., Bajetta E. et al. Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse. *Ann Oncol* 2011;22(8):1812–23. DOI: 10.1093/annonc/mdq651.
 38. Henderson C., Bukowski R., Stadler W. et al. The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial: subset analysis of patients (pts) with brain metastases (BM). *J Clin Oncol* 2007;25(18_suppl.):15506. DOI: 10.1200/jco.2007.25.18_suppl.15506.
 39. Jäger D., Ma J., Mardiak J. et al. Sorafenib treatment of advanced renal cell carcinoma patients in daily practice: the large international PREDICT study. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(2):156–64.e1. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.07.007.
 40. Gore M., Hariharan S., Porta C. et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011;117(3):501–9. DOI: 10.1002/cncr.25452.
 41. Sternberg C., Calabrò F., Bracarda S. et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients from Italy with metastatic renal cell carcinoma: final results from an expanded-access trial. *Oncology* 2015;88(5):273–80. DOI: 10.1159/000369256.
 42. Jacobs C., Kim D., Straka C. et al. Prolonged survival of a patient with papillary renal cell carcinoma and brain metastases using pazopanib. *J Clin Oncol* 2013;31(7):e114–7. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.0501.
 43. Matrana M., Duran C., Shetty A. et al. Outcomes of patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with pazopanib after disease progression with other targeted therapies. *Eur J Cancer* 2013;49(15):3169–75. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.003.
 44. 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 research to real clinical practice. *Onkourologiya = Oncourology* 2019;15(3):28–41. In Russ.]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-28-41.
 45. Négrier S., Moriceau G., Attignon V. et al. Activity of cabozantinib in radioresistant brain metastases from renal cell carcinoma: two case reports. *J Med Case Rep* 2018;12(1):351. DOI: 10.1186/s13256-018-1875-9.
 46. Hirsch L., Chanza N., Farah S. et al. Clinical activity and safety of cabozantinib for brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *JAMA Oncol* 2021;7(12):1815–23. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.4544.
 47. Hirsch L., Chanza N., Farah S. et al. Activity and safety of cabozantinib (cabo) in brain metastases (BM) from metastatic renal cell carcinoma (mRCC): an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl.):310. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.310.
 48. Kattan J., Rassy E., Assi T. et al. A comprehensive review of the role of immune checkpoint inhibitors in brain metastasis of renal cell carcinoma origin. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;130:60–9. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.08.001.
 49. Berghoff A., Venur V., Preusser M., Ahluwalia M. Immune checkpoint inhibitors in brain metastases: from biology to treatment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:e116–22. DOI: 10.1200/EDBK_100005.
 50. Flippot R., Dalban C., Laguerre B. et al. Safety and efficacy of nivolumab in brain metastases from renal cell carcinoma: results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2019;37(23):2008–16. DOI: 10.1200/JCO.18.02218.
 51. Emamekhoo H., Olsen M., Carthon B. et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) with brain metastases: interim analysis of CheckMate 920. *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl.):4517. DOI: 10.1002/cncr.34016.

Вклад авторов

К.Е. Рощина: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование;
А.Х. Бекашев, Д.Р. Насхлеташвили, И.К. Осин, А.Н. Саватеев, Д.А. Халафян: научное редактирование.

Authors' contribution

K.E. Roshchina: literature review on the topic of the article, article writing, scientific editing;
A.Kh. Bekyashev, D.R. Naskhletashvili, I.K. Osinov, A.N. Savateev, D.A. Khalafyan: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Е. Рощина / K.E. Roshchina: <https://orcid.org/0000-0002-6792-967X>
А.Х. Бекашев / A.Kh. Bekyashev: <https://orcid.org/0000-0002-4160-9598>
Д.Р. Насхлеташвили / D.R. Naskhletashvili: <https://orcid.org/0000-0002-4218-9652>
И.К. Осин / I.K. Osinov: <https://orcid.org/0000-0003-0747-9037>
А.Н. Саватеев / A.N. Savateev: <https://orcid.org/0000-0001-6433-1202>
Д.А. Халафян / D.A. Khalafyan: <https://orcid.org/0000-0001-5261-9014>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 11.01.2022. Принята к публикации: 07.02.2022.

Article submitted: 11.01.2022. Accepted for publication: 07.02.2022.