

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-44-57>

Особенности системной терапии при метастазах рака почки в головной мозг (обзор литературы)

Д.В. Семенов^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, В.И. Широкопад³, С.В. Кострицкий³¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;²СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;³ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская область, п. Истра, 27**Контакты:** Дмитрий Владимирович Семенов sema.69@mail.ru

В статье представлен обзор современных методов системной терапии у больных с метастазами в головной мозг рака почки на основании анализа современных данных литературы, которые свидетельствуют в пользу мультимодальной стратегии лечения, включающей системную терапию, лучевую терапию и/или хирургическое вмешательство. Основная цель лекарственной терапии – замедление прогрессирования метастатического процесса, повышение показателей выживаемости у данной категории пациентов. В настоящее время оптимальный подход к лечению метастазов в головной мозг при почечно-клеточном раке не определен.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, системная терапия, метастаз в головном мозге**Для цитирования:** Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкопад В.И., Кострицкий С.В. Особенности системной терапии при метастазах рака почки в головной мозг (обзор литературы). Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(1):44–57.DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-44-57>

Features of systemic therapy for treatment of brain metastases of kidney cancer (literature review)

Dmitry V. Semenov^{1,2}, Rashida V. Orlova^{1,2}, Valery I. Shirokorad³, Stanislav V. Kostritsky³¹Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia;²Saint Petersburg City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;³Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra Village, Moscow Region 143423, Russia**Contacts:** Dmitry Vladimirovich Semenov sema.69@mail.ru

The article presents a review of modern methods of systemic therapy in patients with brain metastases of kidney cancer based on analysis of up-to-date literature data which support multimodal treatment strategy including systemic therapy, radiotherapy and/or surgical treatment. The main goal of drug therapy is to slow down metastatic process progression, increase survival of these patients. Currently, the optimal approach to treatment of brain metastases of renal cell carcinoma has not been established.

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, systemic therapy, brain metastases**For citation:** Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostritsky S.V. Features of systemic therapy for treatment of brain metastases of kidney cancer (literature review). Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(1):44–57. (In Russ.).DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-44-57>

Введение

Метастазы в головной мозг (МГМ) ассоциируются с неблагоприятным прогнозом при солидных опухолях [1], включая метастатический почечно-клеточный рак (мПКР) [2]. В настоящее время, согласно мировым данным, МГМ при мПКР составляют 7,3 % на момент начала системной терапии заболевания и связаны с низкими показателями общей выживаемости (ОВ) [3]. По данным крупных популяционных исследований, частота МГМ составляет 5–20 % [4, 5]. Показатель 2-летней ОВ в серии случаев пациентов с МГМ, получавших двойную иммуноонкологическую терапию, составил 68 % [6]. Несмотря на то что системная терапия является основным методом лечения пациентов с почечно-клеточным раком (ПКР) с МГМ, из-за плохого проникновения терапевтических агентов в головной мозг также используют локальную терапию. Основными методами являются стереотаксическая радиохирургия, радиотерапия на весь объем мозга или хирургическая резекция [7, 8], а также комбинация системной и фокальной терапии [9, 10]. В связи с отсутствием стандартизированных скрининговых мероприятий по раннему выявлению МГМ истинная заболеваемость может не включать данные пациентов с бессимптомным течением болезни, которые не проходят обследование.

Метастазы в головной мозг

По данным ряда исследований, у 50 % больных с МГМ наблюдаются множественные поражения, при этом медиана выживаемости без лечения составляет около 3,2 мес [11–16] (данные обобщены в табл. 1). Следует отметить, что в исследования включали пациентов с различными гистологическими подтипами образований, кроме того, только в 3 исследованиях были выявлены синхронные МГМ с частотой 9,8; 10,8 и 12,0 % соответственно.

К сожалению, исключение пациентов с интракраниальными метастазами практически из всех крупных клинических исследований подчеркивает настоятельную необходимость проведения дополнительных исследований. Данные последних публикаций поставили под сомнение убеждение, что головной мозг является иммунологическим убежищем, защищенным гематоэнцефалическим барьером. Молекулярные основы метастазирования в головной мозг при ПКР плохо изучены из-за отсутствия крупных когортных исследований с молекулярным анализом тканей. Однако на основании небольших когортных исследований были выявлены несколько геномных и транскриптомных различий, которые позволяют предположить механизмы миграции, колонизации и роста метастатических клеток в головном мозге. Биологические пути метастазирования ПКР в головной мозг представлены на рис. 1.

Установлено, что другие иммунные клетки, включая активированные лимфоциты CD8⁺ и регуляторные Т-клетки, могут мигрировать через барьеры центральной нервной системы (ЦНС) и играть решающую роль в возникновении и развитии МГМ [17, 18]. Однако МГМ ассоциируются со сложным микроокружением опухоли, характеризующимся плотной инфильтрацией опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, экспрессирующих ингибирующие факторы иммунного ответа, такие как PD-1 и PD-L1. Таким образом, существует потенциал для применения иммуномодулирующих препаратов у пациентов с МГМ и первичными опухолями ЦНС [19, 20].

Эффективность ингибиторов тирозинкиназ у больных почечно-клеточным раком с метастазами в головной мозг

В настоящее время ингибиторы тирозинкиназ (tyrosine kinase inhibitors, TKI) могут преодолевать гематоэнцефалический барьер и оказывать воздействие на ЦНС [21]. Исследования по оценке TKI у пациентов с ПКР и МГМ представлены в табл. 2.

В частности, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб или кабозантиниб считаются безопасными и эффективными препаратами для лечения МГМ ПКР [22–25]. Несмотря на это, в исследовании III фазы METEOR (кабозантиниб во 2-й линии) 264 (28,6 %) из 922 пациентов не смогли принять участие в исследовании на этапе скрининга из-за наличия МГМ [26]. Ограниченный ретроспективный анализ проведен для изучения влияния TKI на МГМ у пациентов с ПКР [23, 24]. Результаты применения TKI в дополнение к локальному лечению МГМ были ассоциированы со значительным улучшением показателей выживаемости пациентов (отношение рисков 0,60 [0,52, 0,69]; $p < 0,00001$). Другой субанализ исследования III фазы TARGET показал, что частота развития новых вторичных поражений головного мозга у пациентов, получавших сорафениб, была ниже, чем у пациентов в группе плацебо (3 % против 12 %; $p < 0,05$). Таким образом, авторы пришли к выводу, что сорафениб может снизить риск появления новых МГМ, даже если он не улучшает показатели ОВ [22]. Еще одним TKI, продемонстрировавшим эффективность при МГМ, является сунитиниб. М.Е. Gore и соавт. по результатам крупного исследования с расширенным доступом при мПКР сообщили, что у пациентов, получавших сунитиниб, клиническая польза (преимущество) составила 42 %, а стабилизация заболевания наблюдалась в 33 % случаев [25]. Более того, несколько сообщений подтверждают использование пазопаниба и кабозантиниба как мощных TKI для лечения больных ПКР с МГМ [27–31]. В частности, М. Hingorani и соавт. представили случай регрессии МГМ при комбинации пазопаниба и паллиативной лучевой терапии всего мозга у пациента с ПКР [32]. В ретроспективном когортном

Таблица 1. Частота метастазов в головной мозг при метастатическом почечно-клеточном раке по данным исследований [11–16]
Table 1. Incidence of brain metastasis in metastatic renal cell carcinoma according to research data [11–16]

Исследование Study	Источник Source	Число пациентов с риском Number of patients at risk	Годы Years	Гистологический тип Histology	Время оценки Time of evaluation	Частота метастазов в головном мозге, % Incidence of brain metastasis, %
Schouten (2002)	MCR	114	1986–1995	н. д. NR	н. д. NR	9,80
Bianchi (2012)	NIS	11,157	1998–2007	н. д. NR	н. д. NR	8,10
Wylter (2014)	Институциональные данные Institutional	246	1967–1995	ccRCC	Аутопсия Autopsy	15,0
Chandrasekar (2017)	SEER	6610	2010–2013	Смешанный (42 % ccRCC, 48 % неизвестно) Mixed (42 % ccRCC, 48 % unknown)	Диагноз метастатического заболевания Diagnosis of metastatic disease	9,80
Cagney (2017)	SEER	7463	2010–2013	н. д. NR	Диагноз метастатического заболевания Diagnosis of metastatic disease	10,80
De Giorgi (2019)	EAP	389	2015–2016	Смешанный (92 % ccRCC) Mixed (92 % ccRCC)	Начало терапии 2-й линии Start of 2 nd line therapy	8,20
Flirpott (2019)	Исследование II фазы Phase 2 trial	729	2016–2017	ccRCC	Начало 2-й линии терапии Start of 2 nd line therapy	10,40
Suarez-Sarmiento (2019)	Институциональные данные Institutional	473	2011–2014	Смешанный (81 % ccRCC) Mixed (81 % ccRCC)	н. д. NR	13,50
Sun (2019)	SEER	NR	2010–2013	Смешанный (78 % ccRCC) Mixed (78 % ccRCC)	Диагноз метастатического заболевания Diagnosis of metastatic disease	12,00
Bowman (2019)	Институциональные данные Institutional	268	2006–2015	Смешанный (94 % ccRCC) Mixed (94 % ccRCC)	До или во время терапии 1-й линии Prior to or during 1 st line therapy	28,4
Dudani (2021)	IMDC	9252	2002–2019	ccRCC	Начало 1-й линии терапии Start of 1 st line therapy	8,0
	IMDC	667	2002–2019	pRCC	Начало 1-й линии терапии Start of 1 st line therapy	3,0
	IMDC	186	2002–2019	chrRCC	Начало 1-й линии терапии Start of 1 st line therapy	2,0

Примечание. н. д. — нет данных; ccRCC — светлоклеточный рак почки; pRCC — папиллярный рак почки; chrRCC — хромобластный рак почки.
Note. NR — not reported; ccRCC — clear cell renal cell carcinoma; pRCC — papillary renal cell carcinoma; chrRCC — chromophobe renal cell carcinoma.

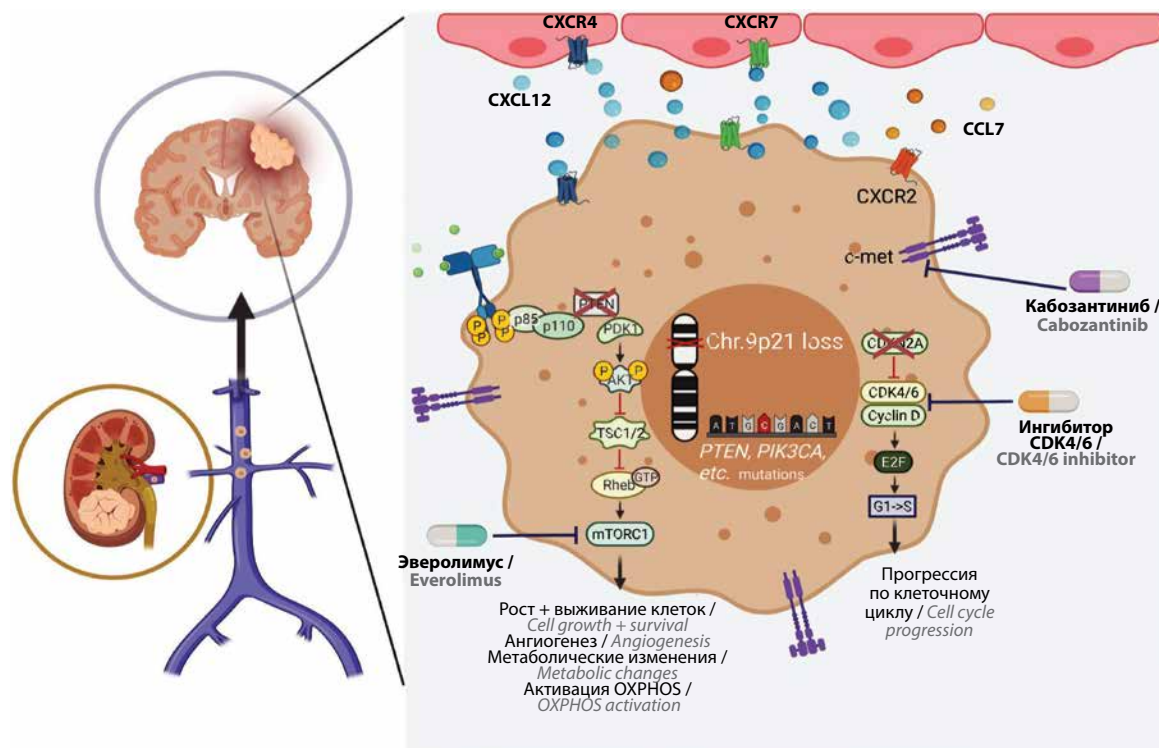


Рис. 1. Биологические пути метастазирования почечно-клеточного рака в головной мозг

Fig. 1. Biological pathways of renal cell carcinoma metastasis to the brain

исследовании, опубликованном в журнале JAMA Oncology, L. Hirsch и соавт. подтвердили безопасность и эффективность кабозантиниба при лечении 88 пациентов с МГМ при ПКР. Полный интракраниальный ответ был отмечен у 10 % пациентов, а стабилизация наблюдалась у 32 % [17].

Эффективность современной иммунотерапии у больных почечно-клеточным раком с метастазами в головной мозг

Современная иммунотерапия кардинально изменила ландшафт системной терапии 1-й линии у больных с мПКР. Исследования по оценке блокаторов иммунных контрольных точек у пациентов с ПКР и МГМ представлены в табл. 3.

К сожалению, в первом исследовании III фазы CheckMate 214, в котором изучали эффективность и безопасность двойной иммунотерапии 1-й линии «ниволумаб + ипилимумаб», были исключены все пациенты с поражением ЦНС [33]. В другом клиническом исследовании CheckMate 920 IIIb/IV фазы оценивали безопасность и эффективность комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» в качестве 1-й линии терапии у пациентов с мПКР. В данный анализ были включены больные с не-светлоклеточным ПКР и МГМ, при этом у 7 (13,5 %) пациентов с МГМ наблюдался частичный ответ, а 2-летняя ОВ составила 63,2 % [34]. В работе Н. Етамеkhoо

и соавт. медиана ОВ не была достигнута, а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 9 мес (рис. 2) [35].

В исследовании II фазы GETUG-AFU 26 NIVOREN были включены 729 пациентов, среди которых 76 (10,4 %) пациентов имели МГМ (рис. 3) [36].

Частота ответов на лечение в данной работе при МГМ составила всего 12 %, а медиана «интракраниальной ВБП» — 2,7 мес (рис. 4, а). Авторы пришли к выводу, что активность ниволумаба при интракраниальных метастазах ограничена по сравнению с экстракраниальными поражениями. Они также подчеркнули важность комплексного подхода к лечению МГМ, который объединяет локальное воздействие и системную противоопухолевую терапию [37]. Медиана ВБП составила 2,8 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,2—4,6 мес) в группе А и 2,6 мес (95 % ДИ 2,3—4,0 мес) — в группе В (рис. 4, б). Медиана общей ВБП составила 2,4 мес (95 % ДИ 2,0—4,2 мес) в группе А и 2,5 мес (95 % ДИ 1,9—2,8 мес) — в группе В. Двенадцатимесячная ОВ составила 66,7 % (95 % ДИ 49,6—79,1 %) и 58,8 % (95 % ДИ 40,6—73,2 %) — в группах А и В соответственно (рис. 4, в) [36].

В работе L. Brown и соавт. [6] изучали эффективность ипилимумаба в комбинации с ниволумабом у пациентов с ПКР и МГМ. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 27,1 мес, а медиана времени терапии — 4,7 мес (диапазон 1—20,3 мес).

Таблица 2. Краткий обзор исследований влияния ингибиторов тирозинкиназ у пациентов с почечно-клеточным раком и метастазами в головной мозг
Table 2. Studies evaluating tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma and brain metastases

Исследование Study	Тип исследования Type of study	Таргетные агенты Targeted agents	Число пациентов Number of patients	Медиана ОВ, мес OS median, months	Местный ответ Local response	Токсичность Toxicity
Без сопутствующей локальной терапии Without concomitant local therapy						
Chevreau (2014)	Фаза II Phase II	Сунитиниб Sunitinib	16	6,3	ЧОО 0 % ORR 0 %	19 % G ₃ –G ₄ НЯ; без неврологических НЯ 19 % G ₃ –G ₄ AEs; no neurologic AEs
С сопутствующей локальной терапией или без нее With or without concomitant local therapy						
Reverelli (2019)	Ретроспективное Retrospective	Кабозантиниб Cabozantinib	12	8,8	ЧОО 50 % ORR 50 %	36 % G ₃ –G ₄ НЯ; без серьезных неврологических побочных эффектов 36 % G ₃ –G ₄ AEs; no major neurologic side effects
Hirsch (2021)	Ретроспективное Retrospective	Кабозантиниб Cabozantinib	Когорта 1: 33 Cohort 1: 33	15	ЧОО 55 % ORR 55 %	17 % G ₃ –G ₄ НЯ; без неврологических НЯ 17 % G ₃ –G ₄ AEs; no neurologic AEs
			Когорта 2: 55 Cohort 2: 55	16	ЧОО 47 % ORR 47 %	
С локальной терапией With local therapy						
Cochran (2012)	Ретроспективное Retrospective	TKI, mTORi, бевацизумаб TKI, mTORi, bevacizumab	24	16,6	ЧЛК через 12 мес – 93 % Local control rate at 12 mo, 93 %	12,5 % – индуцированный радиацией отек или некроз 12.5 % radiation-induced edema or necrosis
Verma (2013)	Ретроспективное Retrospective	Сорафениб, сунитиниб Sorafenib, sunitinib	40	6,7	ЧЛК через 12 мес – 69 % Local control rate at 12 mo, 69 %	5 % – лучевой некроз 5% radiation necrosis
Seastone (2014)	Ретроспективное Retrospective	Сунитиниб, акситиниб, сорафениб Sunitinib, axitinib, sorafenib	166	н. д. п. а.	ЧЛК через 12 мес – 75 % Local control rate at 12 mo, 75%	н. д. п. а.
Bates (2017)	Ретроспективное Retrospective	Сорафениб, сунитиниб, пазопазаниб, темсиролимус Sorafenib, sunitinib, pazopanib, temsirolimus	25	6,7	ЧЛК через 12 мес – 76 % Local control rate, 76%	н. д. п. а.
Johnson (2015)	Ретроспективное Retrospective	TKI, mTORi, бевацизумаб TKI, mTORi, bevacizumab	24	21	н. д. п. а.	н. д. п. а.
Juloori (2019)	Ретроспективное Retrospective	TKI, mTORi, цитокин TKI, mTORi, cytokine	376	9,7	Частота локальной неэффектив- ности – 15 % Incidence of local failure, 15 %	Суммарная частота лучевого некроза за 12 мес – 8 % 12-mo cumulative incidence of radiation necrosis – 8 %
Klausner (2019)	Ретроспективное Retrospective	TKI, mTORi, иммунотера- пия, химиотерапия TKI, mTORi, immunotherapy, chemotherapy	120	13,5	ЧЛК через 12 мес – 92 % Local control rate at 12 mo, 92%	14 % G ₃ –G ₄ НЯ; 7 % радиационный некроз 14 % G ₃ –G ₄ AEs; 7% radiation necrosis

Примечание. ОВ – общая выживаемость; ЧОО – частота объективного ответа; НЯ – нежелательные явления; ЧЛК – частота локального ответа; TKI – ингибиторы тирозинкиназ; mTORi – ингибиторы рапамицина млекопитающих; н. д. – нет данных.

Note. OS – overall survival; ORR – objective response rate; AEs – adverse event; TKI – tyrosine kinase inhibitors; mTORi – mammalian target of rapamycin inhibitors; mo – months; n. a. – not available.

Таблица 3. Исследования по оценке блокаторов иммунных контрольных точек у пациентов с почечно-клеточным раком и метастазами в головной мозг
Table 3. Studies evaluating tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma and brain metastases

Исследование Study	Популяция пациентов Patient population	Лечение и размер выборки Treatment and sample size	Результаты Results
Мультицентровое исследование фазы II GETUG-AFU 26 NIVOREN (Sun, 2019) GETUG-AFU 26 NIVOREN multicenter phase 2 study (Sun, 2019)	Пациенты с бессимптомными МГМ (коhort A – МГМ без лечения; коhort B – после предшествующей локальной терапии) Patients with asymptomatic BMs (cohort A, untreated BMs; cohort B, underwent prior local therapy)	Ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед (коhort A: n = 39, коhort B: n = 34) Nivolumab 3 mg/kg every 2 week (cohort A: n = 39; cohort B: n = 34)	Интракраниальный ответ: 12,0 % в коhortе A (4/34) Медиана интракраниальной ВВП в коhortе A – 2,7 мес, в коhortе B – 4,8 мес (OR 2,04) 12-месячная ОВ 67,0 % в коhortе A, 59,0 % – в коhortе B Intracranial response: 12,0 % in cohort A (4/34) Median intracranial PFS: 2,7 mo in cohort A, 4,8 mo in cohort B (HR 2,04) 12-mo OS: 67,0 % in cohort A, 59,0 % in cohort B
Промежуточный анализ CheckMate 920 (Enamekhoo, 2022) Interim analysis of CheckMate 920 (Enamekhoo, 2022)	Пациенты с ранее не леченным, распространенным ПКР любого гистологического типа, бессимптомными МГМ (не принимающие кортикостероиды и не получающие лучевую терапию) Patients with previously untreated, advanced RCC of any histology, with asymptomatic BMs (not on corticosteroids or receiving radiation)	Ниволумаб 3 мг/кг + ипили- мумаб 1 мг/кг каждые 3 нед – 4 дозы, затем ниволумаб 480 мг каждые 4 нед (n = 28) Nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg every 3 week for 4 doses, followed by nivolumab 480 mg every 4 week (n = 28)	ЧОО – 32 % Медиана ВПБ – 9 мес Медиана ОВ не достигнута с минимальным сроком наблюдения до 6,5 мес ORR – 32 % Median PFS – 9,0 mo Median OS not reached with a minimum follow-up of 6.5 mo
Итальянская программа расширения доступа к ниволумабу (Cagney, 2017; De Giorgi, 2019) Italian nivolumab-expanded access program (Cagney, 2017; De Giorgi, 2019)	Пациенты с МГМ, которым не требовалась лучевая терапия или стероиды (> 10 мг преднизона) Patients with BMs who did not require radiation therapy or steroids (> 10 mg of prednisone)	Ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед (n = 32) Nivolumab 3 mg/kg every 2 week (n = 32)	ОР для ОВ в однофакторном анализе 1,39 6-месячная ОВ – 87,0 % 12-месячная ОВ – 62,0 % Полный ответ – 3,1 % (1/32) Частичный ответ – 15,6 % (5/32) Стабилизация – 34,4 % (11/32) Прогрессирование – 40,6 % (13/32) Не определено – 6,2 % (2/32) HR for OS in univariate analysis, 1.39 6-mo OS – 87.0 % 12-mo OS – 62.0 % Complete response – 3.1 % (1/32) Partial response – 15.6 % (5/32) Stable disease – 34.4 % (11/32) Progression of the disease – 40.6 % (13/32) Could not be determined, 6.2 % (2/32)
Ретроспективный обзор ингибиторов контрольных точек у пациентов с МГМ от НМКРЛ, ПКР и меланомы (Schouten, 2002) Retrospective review of checkpoint inhibitors in patients with BM from NSCLC, RCC, and melanoma (Schouten, 2002)	Все пациенты, получавшие терапию ниволумабом, пембролизумабом или ипилимумабом, + ЛТВГМ, СРХ или химиотерапия для лечения ПКР и МГМ All patients who had RCC and BMs treated with nivolumab, pembrolizumab, or ipilimumab + WBRT, SRS, or chemotherapy	Иммунотерапия + ЛТВГМ, СРХ или химиотерапия (n = 15) ICB + WBRT, SRS, or systemic chemotherapy (n = 15)	Медиана ОВ не достигнута Медиана ВВП – 5,9 мес 1-годовалая выживаемость – $55,4 \pm 13,9$ % 1-годовалая ВВП – $42,4 \pm 13,5$ % Median OS not reached Median PFS – 5.9 mo 1-y survival rate – $55,4 \pm 13,9$ % 1-y PFS rate – $42,4 \pm 13,5$ %

Окончание табл. 3
End of table 3

Исследование Study	Популяция пациентов Patient population	Лечение и размер выборки Treatment and sample size	Результаты Results
Мультицентровое ретроспективное исследование терапии мПКР и МГМ ипилимумабом и ниволумабом (Suarez-Sarmiento, 2019) Multicenter retrospective study evaluating mRCC and BMs treated with ipilimumab and nivolumab (Suarez-Sarmiento, 2019)	Все пациенты с МГМ, получавшие лечение ниволумабом/ипилимумабом All patients with BMs treated with nivolumab/ipilimumab	Ниволумаб + ипилимумаб (n = 17) Nivolumab + ipilimumab (n = 17)	Среди тех, у кого мог быть оценен ответ: ЧОО — 42,0 % (полных ответов — 0); стабилизация заболевания — 29,0 % Медиана продолжительности терапии — 13 нед 3 (50 %) из 6 пациентов, получавших терапию 2-й или более высокой линии, показали частичный ответ Among those evaluable for response: ORR — 42.0 % (0 complete responses); stable disease — 29.0 % Median duration on therapy — 13 week 3 (50 %) of 6 patients treated in the 2 nd -line setting or higher experienced a partial response
Ретроспективный анализ JAVELIN Renal 101 (Bianchi, 2012) Post-hoc analysis of JAVELIN Renal 101 (Bianchi, 2012)	Пациенты с бессимптомными МГМ в момент включения в исследование Patients with asymptomatic BMs at enrollment	Авелумаб 10 мг/кг каждые 2 нед + акситиниб (n = 23) или сунитиниб (n = 23) Avelumab 10 mg/kg every 2 week + axitinib (n = 23); or sunitinib (n = 23)	ВБП: 4,8 мес для группы авелумаба/акситиниба против 2,8 мес для группы сунитиниба (OR 0,90) PFS 4,9 mo for the avelumab/axitinib arm vs 2.8 mo for the sunitinib arm (HR 0.90)
Ретроспективный анализ JAVELIN Renal 101 (Bianchi, 2012) Post-hoc analysis of JAVELIN Renal 101 (Bianchi, 2012)	Пациенты без МГМ в момент включения в исследование Patients without BMs at enrollment	Авелумаб 10 мг/кг каждые 2 нед + акситиниб (n = 419) или сунитиниб (n = 421) Avelumab 10 mg/kg every 2 week + axitinib (n = 419); or sunitinib (n = 421)	Суммарная частота МГМ через 18 мес: 2 % в группе авелумаба/акситиниба и 3 % — в группе сунитиниба у 8 пациентов в группе авелумаба/акситиниба и у 10 в группе сунитиниба в ходе исследования развились МГМ 17/18 МГМ развились в течение ≤12 мес после рандомизации Cumulative incidence of BM at 18 mo: 2 % for the avelumab/axitinib arm and 3 % for the sunitinib arm 8 Patients in the avelumab/axitinib arm and 10 in the sunitinib arm developed BM during the trial 17/18 of BMs occurred ≤12 mo from randomization

Примечание. ПКР — почечно-клеточный рак; мПКР — метастатический почечно-клеточный рак; МГМ — метастазы в головной мозг; ЛТВГМ — лучевая терапия всего головного мозга; СРХ — стереотаксическая радиохирургия, ЧОО — частота объективного ответа; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков.

Note. RCC — renal cell carcinoma; mRCC — metastatic renal cell carcinoma; BMs — brain metastases; WBRT — whole brain radiotherapy; SRS — stereotactic radiosurgery; ORR — objective response rate; ICB — immune checkpoint blockade; PFS — progression-free survival; HR — hazard ratio; OS — overall survival; mo — months.

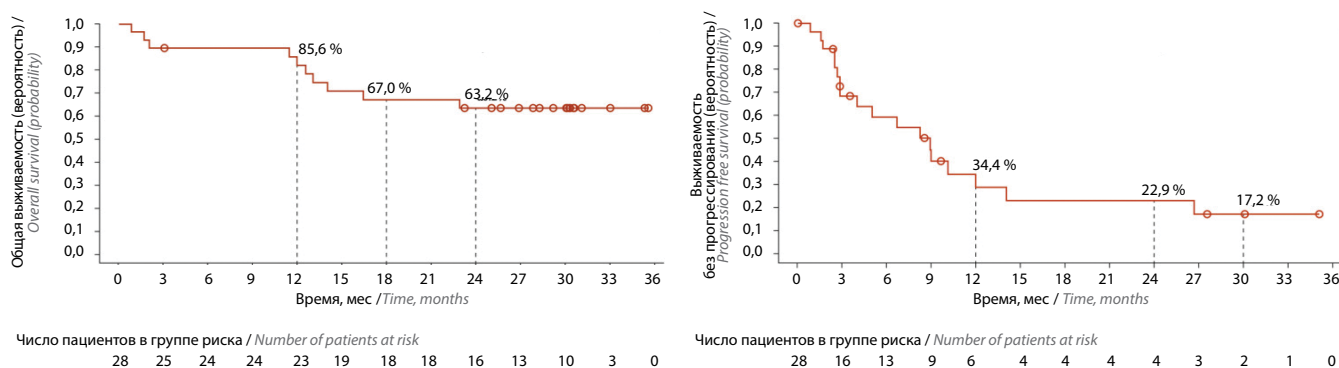


Рис. 2. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования у больных метастатическим почечно-клеточным раком с метастазами в головной мозг (H. Etemekhoo et al. [35])

Fig. 2. Overall survival and progression free survival in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases (H. Etemekhoo et al. [35])

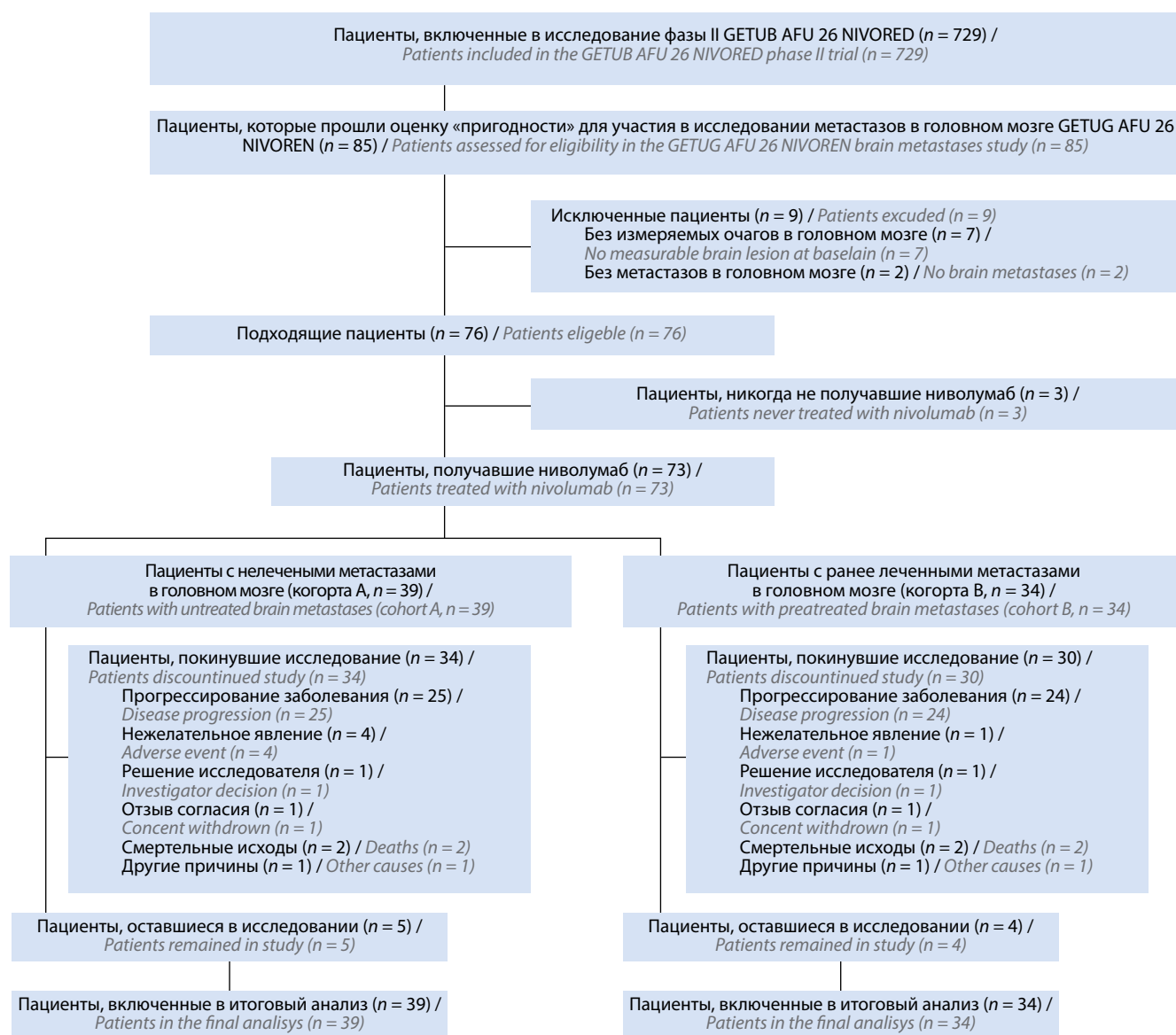


Рис. 3. Характеристики пациентов в исследовании II фазы GETUG-AFU 26 NIVOREN [36]

Fig. 3. Characteristics of the patients in GETUG-AFU 26 NIVOREN study phase II [36]

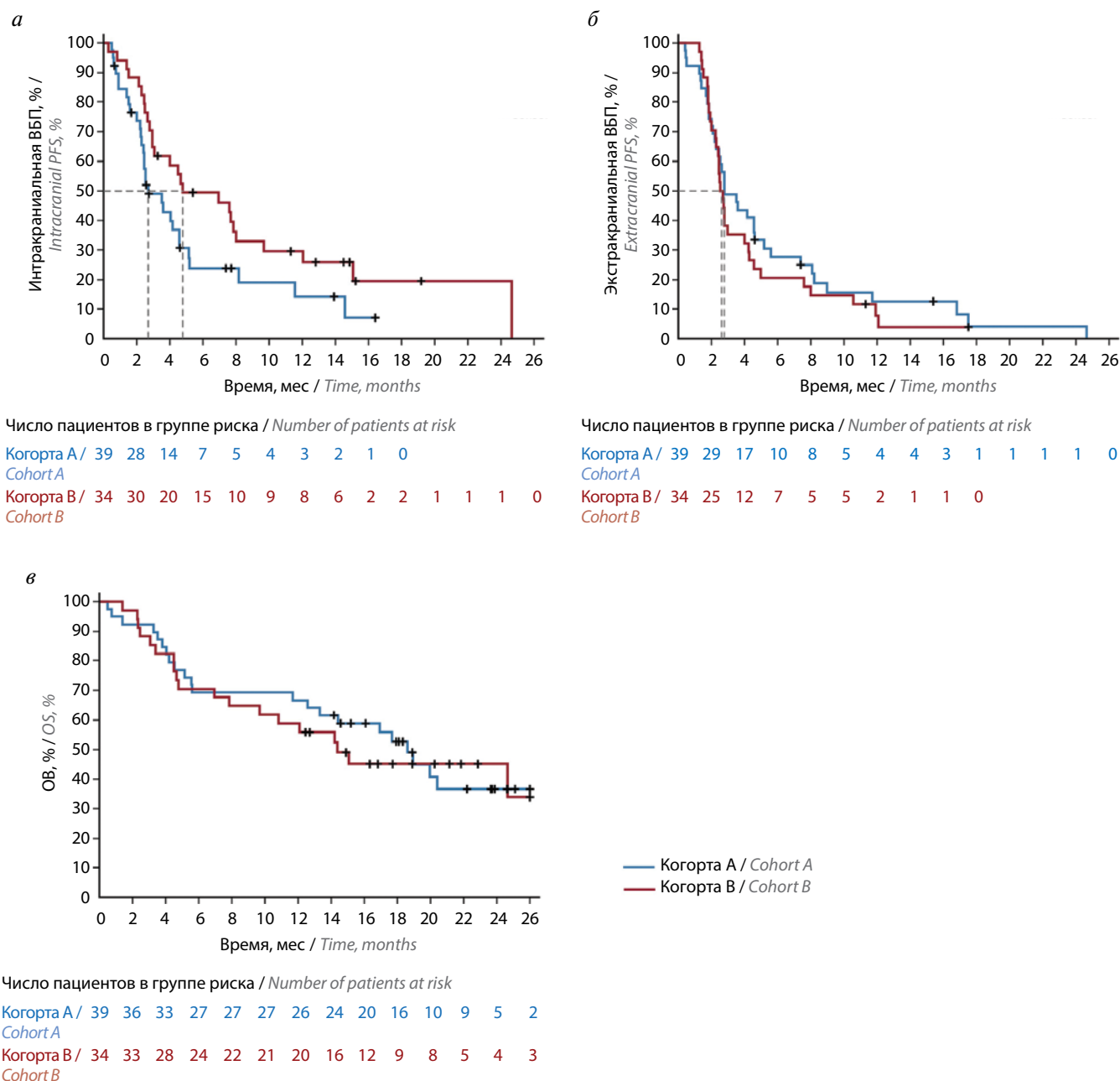


Рис. 4. Анализ выживаемости в когортах А и В в исследовании II фазы GETUG-AFU 26 NIVOREN [36]: а — «интракраниальная выживаемость» без прогрессирования (ВБП); б — «экстракраниальная выживаемость» без прогрессирования (ВБП); в — общая выживаемость (ОВ)

Fig. 4. Survival data in cohorts A and B in GETUG-AFU 26 NIVOREN study phase II [36]: а — intracranial progression free survival (PFS); б — extracranial progression free survival (PFS); в — overall survival (OS)

У 18 (95 %) из 19 пациентов было отмечено прогрессирование заболевания. Кривые Каплана—Майера ВБП и ОВ представлены на рис. 5. Медиана ВБП составила 7,6 мес, а 12-месячный показатель ВБП — 26 %. Медиана «интракраниальной ВБП» составила 4,7 мес, 12-месячная «интракраниальная ВБП» — 53 % (95 % ДИ 34–81 %), а медиана «экстракраниальной ВБП» — 8,5 мес. Медиана

ОВ не была достигнута, при этом показатели 1- и 2-годичной ОВ составили 74 и 68 % соответственно.

Не было отмечено ни одного случая полного ответа. Частичный ответ наблюдался в 44 % случаев (8/18), при этом на фоне 1-й линии терапии — в 42 % случаев (5/12), а при 2-й и последующих линиях — в 50 % (3/6) (табл. 4) [6].

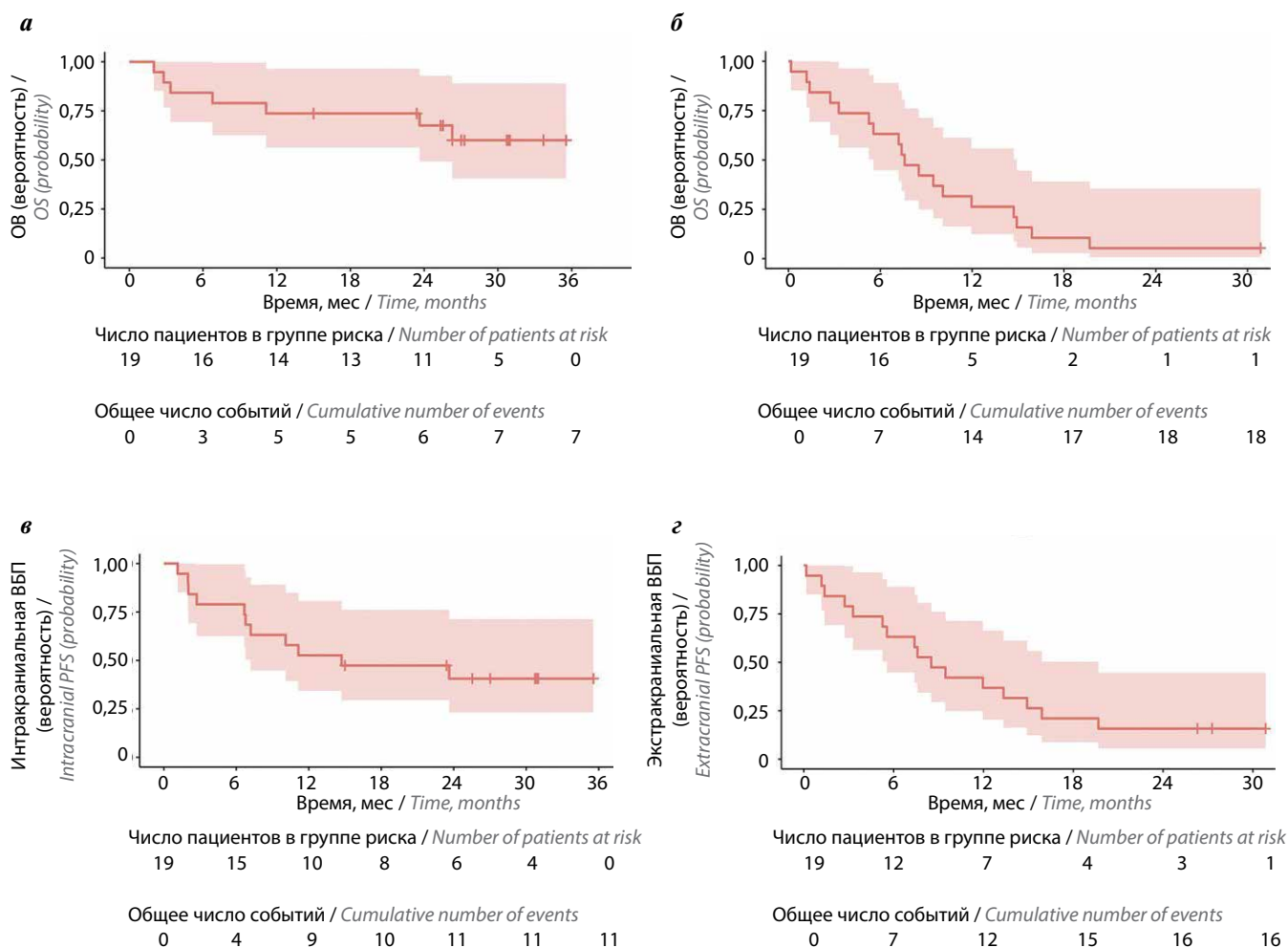


Рис. 5. Анализ выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг почечно-клеточного рака (L. Brown et al. [6]): а — общая выживаемость (ОВ); б — выживаемость без прогрессирования (ВБП); в — «интракраниальная ВБП»; г — «экстракраниальная ВБП»

Fig. 5. Survival data in patients with metastatic renal cell carcinoma and brain metastases (L. Brown et al. [6]): а — overall survival (OS); б — progression free survival (PFS); в — intracranial PFS; г — extracranial PFS

Эффективность комбинаций ингибиторов контрольных точек и ингибиторов тирозинкиназ у больных почечно-клеточным раком с метастазами в головной мозг

В большинстве основных клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибиторов контрольных точек и ТКІ обычно исключали пациентов с МГМ, однако несколько исследований позволили включить таких пациентов. В частности, в исследовании III фазы Javelin 101, в котором применялся авелумаб с акситинибом в сравнении с сунитинибом в монорежиме, у 5,2 % пациентов были выявлены бессимптомные МГМ. В этом анализе у пациентов, получавших комбинированную терапию, ВБП была выше, чем у пациентов, получавших сунитиниб (4,9 мес (95 % ДИ 1,6–5,7) против 2,8 мес (95 % ДИ 2,3–5,6)) [38]. В ходе исследова-

ния среди больных, не имевших МГМ при поступлении, метастазы возникли у 8 пациентов из группы комбинированной терапии и у 10 пациентов — из группы сунитиниба [37, 39]. В работе С. Baston и соавт. было показано, что комбинация ниволумаба с ипили-мумабом является наиболее эффективным методом лечения метастазов в легких и лимфатических узлах [40]. В то же время кабозантиниб в виде монотерапии или в комбинации с ниволумабом являются эффективными вариантами лечения пациентов с метастазами в кости ПКР [40]. В работе Е. Hasanov и соавт. разработан алгоритм лечения одиночных и множественных МГМ (рис. 6, 7) [41].

Кандидатами на хирургическое лечение одиночных МГМ считаются пациенты с баллом по шкале Карновского >70; отсутствием органотрожающих состояний,

Таблица 4. Ответ на терапию «ипилимумаб + ниволумаб» у пациентов с почечно-клеточным раком с метастазами в головной мозг

Table 4. Response to ipilimumab + nivolumab therapy in renal cell carcinoma patients with brain metastases

Ответ на терапию Response to therapy	Число пациентов (n = 19) Number of patients (n = 19)	1-я линия терапии (n = 13) 1 st therapy line (n = 13)	2-я и последующие линии терапии (n = 6) 2 nd and subsequent therapy lines (n = 6)
Полный ответ, n (%) Complete response, n (%)	0	0	0
Частичный ответ, n (%) Partial response, n (%)	8 (42)	5 (38,5)	3 (50)
Стабилизация заболевания, n (%) Stable disease, n (%)	6 (32)	5 (38,5)	1 (17)
Прогрессирование, n (%) Progression, n (%)	4 (21)	2 (15)	2 (33)
Не поддается оценке, n (%) Not evaluable, n (%)	1 (5)	1 (8)	0

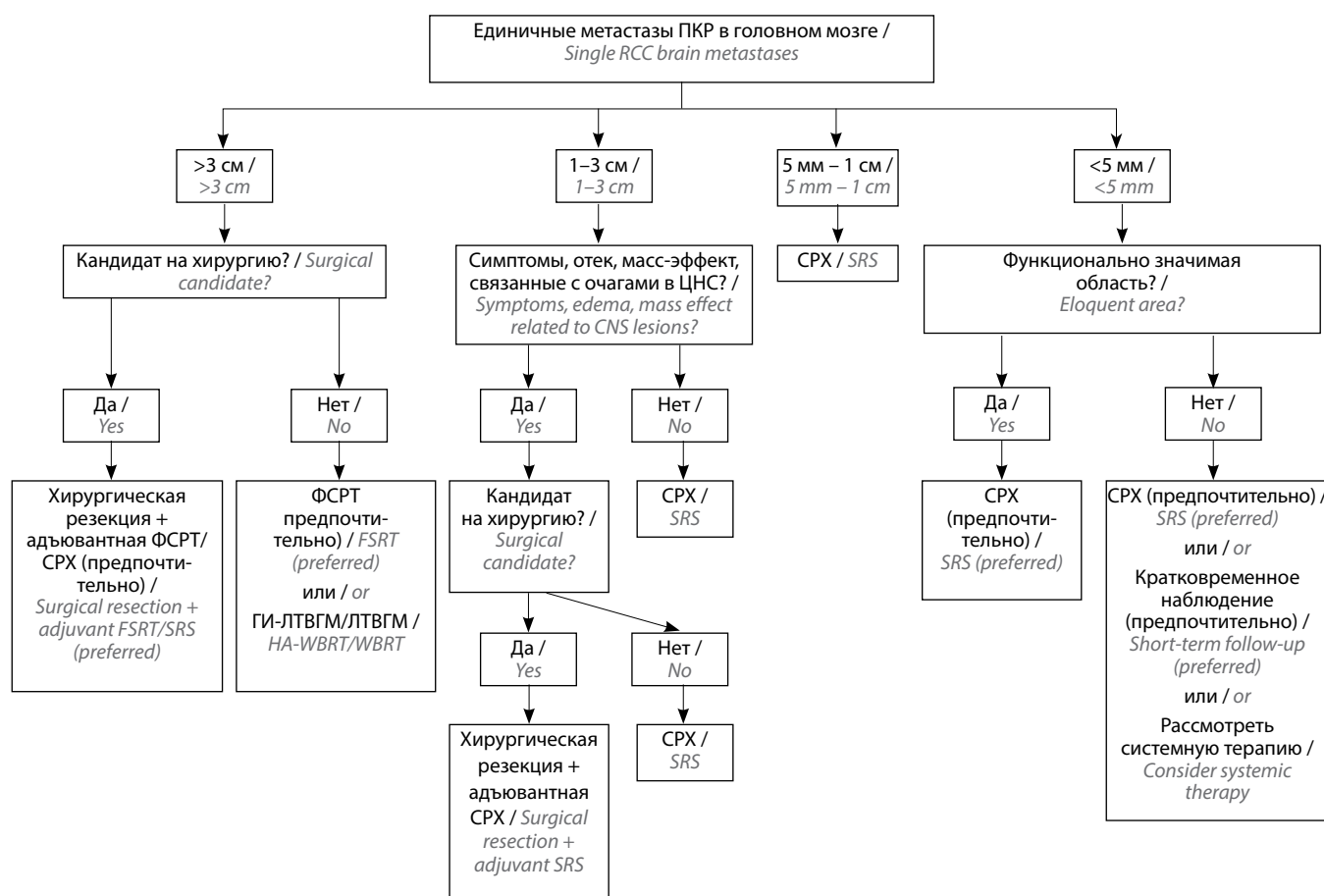


Рис. 6. Алгоритм лечения одиночных метастазов в головной мозг почечно-клеточного рака (E. Hasanov et al. [41]). Здесь и на рис. 7: ПКР – почечно-клеточный рак; ФСРТ – фракционированная стереотаксическая радиотерапия; CPX – стереотаксическая радиохирurgia; ГИ-ЛТВГМ – гиппокамп-избегающая лучевая терапия всего головного мозга; ЛТВГМ – лучевая терапия всего головного мозга; ЦНС – центральная нервная система

Fig. 6. Algorithm of treatment of single metastasis to the brain of renal cell carcinoma (E. Hasanov et al. [41]). Here and on Fig. 7: RCC – renal cell carcinoma; FSRT – fractionated stereotactic radiotherapy; SRS – stereotactic radiosurgery; HA-WBRT – hippocampal avoidance whole brain radiotherapy; WBRT – whole brain radiotherapy; CNS – central nervous system

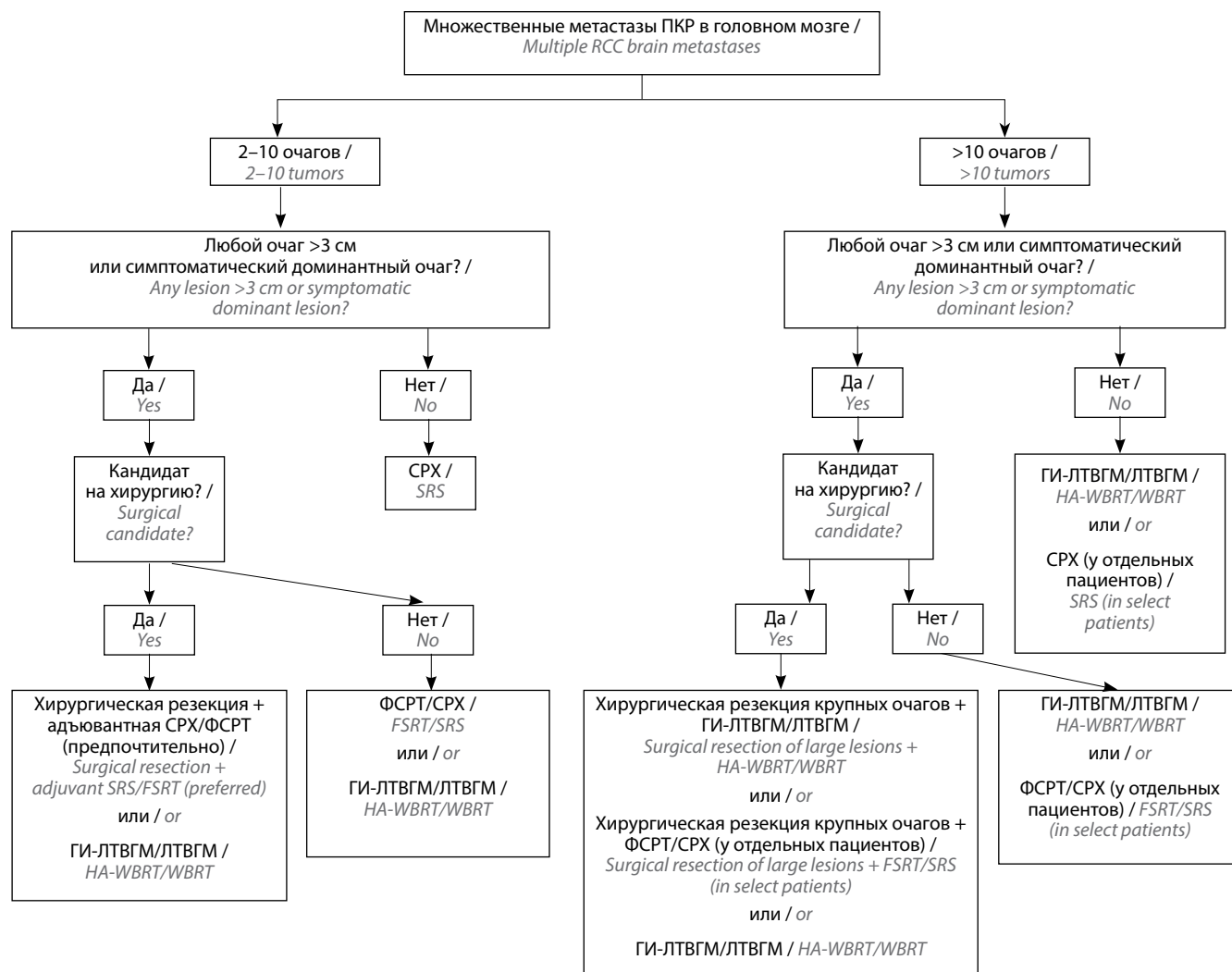


Рис. 7. Алгоритм лечения множественных метастазов в головной мозг почечно-клеточного рака (E. Hasanov et al. [41])

Fig. 7. Algorithm for the treatment of multiple metastasis to the brain of renal cell carcinoma (E. Hasanov et al. [41])

вызывающих высокий риск осложнений; ожидаемой продолжительностью жизни >6 мес; без сопутствующих заболеваний, ограничивающих операцию, и с хирургически доступным очагом в головном мозге.

При наличии множественных МГМ следует рассмотреть возможность проведения радиотерапии всего мозга с возможной стереотаксической радиохирургией в качестве спасательной терапии в случае прогрессирования заболевания.

Заключение

Несмотря на то что, как правило, пациентов с МГМ исключали из основных клинических исследований,

необходима мультидисциплинарная оценка в зависимости от размера и расположения метастазов, наличия или отсутствия симптомов, связанных с поражением ЦНС, статуса по шкале Карновского, ожидаемой продолжительности жизни и интра- или экстракраниального расположения опухоли. Для разработки более эффективных опций лечения, включая системную терапию и локальные методы лечения, необходимо проведение многоцентровых исследований. Персонализированный подход к комплексному лечению больных с метастазами ПКР в головной мозг приведет к улучшению качества жизни больных и повышению показателей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Achrol A.S., Rennert R.C., Anders C. et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):5. DOI: 10.1038/s41572-018-0055-y
- Dudani S., de Velasco G., Wells J.C. et al. Evaluation of clear cell, papillary, and chromophobe renal cell carcinoma metastasis sites and association with survival. *JAMA Netw Open* 2021;4(1):e2021869. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.21869
- Gore M.E., 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
- Daugherty M., Daugherty E., Jacob J. et al. Renal cell carcinoma and brain metastasis: questioning the dogma of role for cytoreductive nephrectomy. *Urol Oncol* 2019;37(3):182.e9–182.e15. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.10.021
- Hanzly M., Abbotoy D., Creighton T. et al. Early identification of asymptomatic brain metastases from renal cell carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2015;32(8):783–8. DOI: 10.1007/s10585-015-9748-8
- Brown L., Desai K., Wei W. et al. Clinical outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma and brain metastasis treated with ipilimumab and nivolumab. *J Immunother Cancer* 2021;9(9):e003281. DOI: 10.1136/jitc-2021-003281
- Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322(8):494–500. DOI: 10.1056/nejm19900223220802
- Lamba N., Muskens I.S., DiRisio A.C. et al. Stereotactic radiosurgery *versus* whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 2017;12(2):106. DOI: 10.1186/s13014-017-0840-x
- Yomo S., Oda K., Oguchi K. et al. Effectiveness of immune checkpoint inhibitors in combination with stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from renal cell carcinoma: inverse probability of treatment weighting using propensity scores. *J Neurosurg* 2022;138(6):1591–9. DOI: 10.3171/2022.9.jns221215
- Huntoon K., Damante M., Wang J. et al. Survival benefit with resection of brain metastases from renal cell carcinoma in the setting of molecular targeted therapy and/or immune therapy. *Curr Probl Cancer* 2022;46(2):100805. DOI: 10.1016/j.cuprob.2021.100805
- Verma J., Jonasch E., Allen P.K. et al. The impact of tyrosine kinase inhibitors on the multimodality treatment of brain metastases from renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2013;36:620–624. DOI: 10.1097/COC.0b013e31825d59db
- Barata P.C., Mendiratta P., Kotecha R. et al. Effect of switching systemic treatment after stereotactic radiosurgery for oligoprogressive, metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(5):413–419.e1. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.07.018
- Kim D.W., Mehra R., Tan D.S.W. et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):452–63. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00614-2
- Reungwetwattana T., Nakagawa K., Cho B.C. et al. CNS response to Osimertinib *versus* standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated *EGFR*-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(3):3290–7. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.3118
- Chevreau C., Ravaud A., Escudier B. et al. A phase II trial of sunitinib in patients with renal cell cancer and untreated brain metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(1):50–4. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.09.008
- Peeverelli G., Raimondi A., Ratta R. et al. Cabozantinib in renal cell carcinoma with brain metastases: safety and efficacy in a real-world population. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(4):291–8. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.05.002
- Hirsch L., Martinez 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
- Cochran D.C., Chan M.D., Aklilu M. et al. The effect of targeted agents on outcomes in patients with brain metastases from renal cell carcinoma treated with gamma knife surgery. *J Neurosurg* 2012;116(5):978–83. DOI: 10.3171/2012.2.JNS111353
- Khan I.M., Khan S.U., Sala H.S.S. et al. TME-targeted approaches of brain metastases and its clinical therapeutic evidence. *Front Immunol* 2023;14:1131874. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1131874
- Daneman R., Prat A. The Blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7(1):a020412. DOI: 10.1101/cshperspect.a020412
- Achar A., Myers R., Ghosh C. Drug delivery challenges in brain disorders across the blood-brain barrier: novel methods and future considerations for improved therapy. *Biomedicines* 2021;9(12):1834. DOI: 10.3390/biomedicines9121834
- 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 cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3312–8. DOI: 10.1200/jco.2008.19.5511
- Khan M., Zhao Z., Arooj S. et al. Impact of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) combined with radiation therapy for the management of brain metastases from renal cell carcinoma. *Front Oncol* 2020;10:1246. DOI: 10.3389/fonc.2020.01246
- Dudek A.Z., Raza A., Chi M. et al. Brain metastases from renal cell carcinoma in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(2):155–60. DOI: 10.1016/j.clgc.2012.11.001
- 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
- Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib *versus* everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814–23. DOI: 10.1056/nejmoa1510016
- Méndez-Vidal M.J., Molina Á., Anido U. et al. Pazopanib: evidence review and clinical practice in the management of advanced renal cell carcinoma. *BMC Pharmacol Toxicol* 2018;19(1):77. DOI: 10.1186/s40360-018-0264-8
- Roberto M., Bassanelli M., Iannicelli E. et al. Clinical outcome of third-line pazopanib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Case Rep Oncol Med* 2015;2015:629046. DOI: 10.1155/2015/629046
- Gooch M.E., Nader K., Kubicek G.J., Somer R.A. Brain metastasis responsive to pazopanib in renal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(4):e401–e4. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.01.005
- Mojica C.V., Aguas G.V.A., Cornelio G.T.H., Damian L.F. Prolonged survival using first-line pazopanib in a Filipino male with renal cell carcinoma and brain metastasis: a case report. *Case Rep Oncol* 2021;14(3):1516–21. DOI: 10.1159/000519745
- Buti S., Bersanelli M., Massari F. et al. First-line pazopanib in patients with advanced non-clear cell renal carcinoma: an Italian case series. *World J Clin Oncol* 2021;12:1037–46. DOI: 10.5306/wjco.v12.i11.1037
- Hingorani M., Dixit S., Maraveyas A. Pazopanib-induced regression of brain metastasis after whole brain palliative radiotherapy in metastatic renal cell cancer progressing on first-line sunitinib: a case report. *World J Oncol* 2014;5(5–6):223–7. DOI: 10.14740/wjon843w
- Albiges L., Tannir N.M., Burotto M. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5(6):e001079. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-001079
- Tykodi S.S., Gordan L.N., Alter R.S. et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 3b/4 CheckMate 920 trial. *J Immunother Cancer* 2022;10(2):e003844. DOI: 10.1136/jitc-2021-003844

35. Enamekhoo H., Olsen M., Carthon B.C. et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced renal cell carcinoma with brain metastases: CheckMate 920. *Cancer* 2021;128(5):966–74. DOI: 10.1002/cncr.34016
36. 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
37. Courcier J., Dalban C., Laguerre B. et al. Primary renal tumour response in patients treated with nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results from the GETUG-AFU 26 NIVOREN trial. *Eur Urol* 2021;80(3):325–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.05.020
38. Choueiri T.K., Motzer R.J., Rini B.I. et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2020;31(8):1030–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.010
39. Jonasch E., Hasanov E., Hariharan S. et al. Evaluation of brain metastasis in JAVELIN Renal 101: efficacy of avelumab + axitinib (A+Ax) versus sunitinib (S). *J Clin Oncol* 2020;38(6 suppl):687. DOI: 10.1200/jco.2020.38.6_suppl.687
40. Baston C., Parosanu A., Stanciu I.M., Nitipir C. Metastatic kidney cancer: does the location of the metastases matter? Moving towards personalized therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Biomedicine* 2024;12(5):1111. DOI: 10.3390/biomedicine12051111
41. Hasanov E., Yeboa D., Tucker M.D. An interdisciplinary consensus on the management of brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2022;72(5):454–89. DOI: 10.3322/caac.21729

Вклад авторов

Д.В. Семенов: сбор материала, разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Р.В. Орлова, В.И. Широкоград: разработка дизайна статьи, редактирование текста рукописи;
С.В. Кострицкий: анализ полученных данных.

Authors' contributions

D.V. Semenov: collecting material, article design development, reviewing publications on the topic of the article, article writing;
R.V. Orlova, V.I. Shirokorad: article design development, manuscript text editing;
S.V. Kostritsky: analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Семенов / D.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>
Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>
В.И. Широкоград / V.I. Shirokorad: <https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>
С.В. Кострицкий / S.V. Kostritsky: <https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 19.02.2025. Принята к публикации: 24.03.2025. Опубликовано онлайн: 14.04.2025.

Article submitted: 19.02.2025. Accepted for publication: 24.03.2025. Published online: 14.04.2025.