

## Современные возможности лекарственной терапии больных раком почки с метастатическим поражением головного мозга.

Д.Р. НАСХЛЕТАШВИЛИ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н.Блохина» РАОН, Москва

Частота метастатического поражения головного мозга у больных раком почки 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 раком почки с метастазами в головном мозге. Системная лекарственная терапия играет в последние годы все возрастающую роль в лечении пациентов с прогрессированием опухолевого процесса в головном мозге. При этом отсутствуют точные фармакокинетические данные о лекарственных препаратах, зарегистрированных для лечения диссеминированного рака почки, 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 новых таргетных препаратов не продемонстрировал достоверного преимущества над другими в лечении больных раком почки с метастазами в головном мозге. Все препараты продемонстрировали способность достигать клинического и рентгенологически подтвержденного объективного эффекта (в большинстве случаев, в виде стабилизаций) лечения метастазов в головном мозге. Больше всего данных по эффективности лечения имеется по препаратам сунитиниб и сорафениб. В случае прогрессирования опухолевого процесса в головном мозге лекарственное лечение должно обсуждаться в каждой ситуации индивидуально, в соответствии со стандартными подходами в лечении больных диссеминированным раком почки.

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

Примерно у 2-11% больных раком почки метастатическое поражение головного мозга выявляется или при установлении первичного диагноза опухолевого заболевания, или в процессе лечения (27, 33). Больные с метастазами в головном мозге имеют плохой прогноз, медиана выживаемости в этой группе пациентов не превышает 4-7 месяцев (34). Большинство этих пациентов 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, рака почки, благодаря внедрению в клиническую практику ингибиторов VEGF и mTOR (22).

Системная терапия при лечении больных солидными опухолями с метастазами в головном мозге играет определенную роль, как правило, после локального лечения опухолевого поражения головного мозга, включающего хирургиче-

ское лечение и лучевую терапию. В отдельных случаях химиотерапия позволяет достичь объективных ответов в головном мозге, подтвержденных данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ), а также улучшает соматическое состояние пациентов в случае рецидива/прогрессирования болезни после локального лечения (1). Как правило, пациенты с метастатическим поражением головного мозга исключаются из клинических исследований по лекарственному лечению опухолей.

Большинство больных раком почки с метастатическим поражением головного мозга 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 головном мозге и связанных с этим осложнений (43). Системная терапия играет все возрастающую роль в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга. При

этом больные диссеминированным раком почки 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, 37). 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 раком почки не выявлено биомаркеров с доказанным прогностическим значением в отношении лекарственной терапии.

Современная лекарственная терапия диссеминированного рака почки включает цитокины (интерлейкин-2 и интерферон-альфа), тирозинкиназные ингибиторы рецептора VEGF (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб), антитела к VEGF (бевацизумаб), а также ингибиторы mTOR (темзиролимус, эверолимус) (9, 13, 17, 19, 26, 31, 39). Ранее были опубликованы отдельные клинические наблюдения о регрессии метастазов в головном мозге на фоне иммунотерапии и таргетной терапии (12, 31, 41, 42).

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

Необходимо также учитывать роль транспортной эффлюкс-системы (P-гликопротеин и др.), способной уменьшать концентрацию препаратов в центральной нервной системе (15, 21, 29). У 10% больных с метастазами в головном мозге

судорожные приступы являются первым клиническим проявлением опухолевого поражения головного мозга (4). Большинство пациентов с метастатическим поражением головного мозга нуждается в противоэпилептической терапии. Многие противоэпилептические препараты способны ингибировать или индуцировать систему цитохром P450 (CYP). Это также опосредованно (через систему цитохром P450) влияет на концентрацию противоопухолевых лекарственных препаратов в ЦНС (23, 36). Взаимосвязь между системой цитохром P450 (CYP) и таргетными препаратами представлена в таблице 2.

## ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Сунитиниб обладает как антипролиферативным так антиангиогенным эффектом и зарегистрирован в качестве первой линии лечения метастатического светлоклеточного рака почки. К сожалению, нет данных по концентрации сунитиниба в спинномозговой жидкости у людей. Ранее были опубликованы отдельные клинические наблюдения о регрессии метастазов в головном мозге на фоне лечения сунитинибом. Сунитиниб изучался в ряде исследований у больных диссеминированным почечноклеточным раком с метастазами в головном мозге (5, 11, 14, 25, 40, 46). В одно из исследований по эффективности и безопасности сунитиниба был включен 321 пациент с метастазами в головном мозге. У 92% больных был светлоклеточный рак почки, у 98% были 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/сутки внутрь 1-28 дни, интервал между курсами – 2 недели. У ¼ больных доза сунитиниба была редуцирована в процессе лечения. Сунитиниб как антиангиогенный препарат может повышать риск геморрагических осложнений интракрани-

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
Темзиролимус	1030	5.6
Эверолимус	958	5.9

Таблица 2. Взаимосвязь между таргетными препаратами и системой цитохром P450 (CYP450).

Препарат	CYP метаболизм
Сунитиниб	CYP3A4
Сорафениб	CYP3A4
Пазопаниб	CYP3A4, CYP2C8, CYP1A2
Темзиролимус	CYP3A4
Эверолимус	CYP3A4, CYP2C8

ально. Однако в группе больных раком почки с метастазами в головном мозге был отмечен только один случай кровоизлияния в головном мозге (1-2 степени) на фоне лечения сунитинибом (11). Эффективность лечения была оценена у 213 больных (66%). У 1 пациента была достигнута полная регрессия в головном мозге (0,5%), у 25 больных – частичная регрессия (12%) и у 111 больных (52%) отмечена стабилизация болезни продолжительностью 3 месяца 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-а, интерлейкин-2), где медиана выживаемости больных раком почки с метастазами в головном мозге не превышала 4-6 месяцев. В то же время было показано, что у больных диссеминированным раком почки без метастазов в головном мозге, 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 головного мозга (11).

В другом исследовании сунитиниб назначался больным в качестве второй линии таргетной терапии, после прогрессирования болезни на фоне лечения сорафенибом или бевацизумабом. В исследование всего был включен 71 пациентом диссеминированным раком почки. При ретроспективном анализе было отмечено, что метастазы в головном мозге были у 6 пациентов (8%), получавших лечение сунитинибом (6). Частичная регрессия в головном мозге была достигнута в одном случае (16,7%), в 5 случаях (83,3%) была отмечена стабилизация болезни или прогрессирование. Медиана времени до прогрессирования составила 3,62 мес., медиана общей выживаемости больных раком почки с метастазами в головном мозге составила 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 головного мозга на фоне предшествующей терапии таргетными препаратами.

Анализ данных различных исследований с целью оценки значения сунитиниба в снижении риска появления метастазов в головном мозге показывает одинаковую частоту метастатического поражения головного мозга у больных раком почки, получавших лечение сунитинибом,

в сравнении с группой исторического контроля (14). Однако нет проспективных исследований в этой области.

Сорафениб – это другой мультитаргетный тирозинкиназный ингибитор, обладающий как антапролиферативным, так и антиангиогенным действием. Сорафениб был первым тирозинкиназным ингибитором, внедренным в клиническую практику в лечении больных диссеминированным раком почки. 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 раком почки с метастазами в головном мозге. У 99% были метастазы в других органах. Предшествующее лечение включало в себя нефрэктомию (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 пациентов (4%) была достигнута частичная регрессия в головном мозге. У большинства пациентов (68%) была отмечена стабилизация болезни продолжительностью 8 недель и более (38).

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

При анализе литературных данных по другим лекарственным препаратам, зарегистрированным для лечения больных диссеминированным раком почки, нет данных больших клинических исследований по изучению их эффективности при метастатическом поражении головного мозга. Описаны отдельные клинические случаи по применению бевацизумаба, темзиролимуса у больных с метастазами в головном мозге (2, 3, 7, 16, 20, 28, 32 43).

В таблице 3 представлены суммарные данные по эффективности лекарственных препаратов в лечении больных раком почки с метастатическим поражением головного мозга.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В отделении нейрохирургическом (онкологическом) РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН лечение таргетными препаратами было проведено 11 больным диссеминированным раком почки с метастазами в головном мозге. 6 пациентам проводилось лечение сунитинибом, 4 пациентам – сорафенибом и один 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 таблицах 4, 5 и 6.

Эффект оценен у 11 больных, получивших лечение ингибиторами тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб). Достигнуто 3 частичных регрессии (27,3%) в головном мозге (во всех случаях таргетная терапия сочеталась со стереотаксической радиохирургией на область очагов в головном мозге) и 6 стабилизаций (54,5%) в головном мозге (в 1 случае таргетная терапия сочеталась со стереотаксической радиохирургией на область очагов в головном мозге). Эффект лечения метастазов в других органах оценен у 10 больных из 11. Достигнуто 2 частичные регрессии (20%), 5 стабилизаций (50%) длительностью 3 месяца и более. У всех больных (7) контроль роста опухоли в других органах сочетался с контролем опухолевого процесса в головном мозге. Частичные регрессии в головном мозге достигнуты только в группе больных, получивших сте-

Таблица 3

Исследование	Число больных	Схема лечения	Объективный ответ (по критериям RECIST)	Выживаемость без прогрессирования (в месяцах)	Выживаемость (в месяцах)
Проспективное (11)	213	Сунитиниб	1 (0,5%) – ПЭ 25 (12%) – ЧЭ 111 (52%) – Стабил. 3 месяца и более	5,6	9,2
Проспективное (38)	50	Сорафениб	2 (4%) – ЧЭ 34 (68%) – стабил 8 недель и более	Нет данных	Нет данных
Ретроспективное (6)	6	Сунитиниб (после прогрессирования на фоне бевацизумаба или сорафениба)	1 (17%) – ЧЭ 5 (83%) – Стабил. или прогрессирующее	Медиана выживаемости 3,6	Медиана выживаемости 12,5
Ретроспективное (3)	11 8 4	Сунитиниб Сорафениб Бевацизумаб	2 (18%) – ЧЭ 2 (25%) – ЧЭ Нет объективных ответов	Нет данных	Нет данных
Ретроспективное (43)	2 1	Бевацизумаб Темзиролимус	2 стабил. 1 стабил.	21,6 и 8,7 Нет данных	46,9 и 36,9 6,0
Ретроспективное (35)	18	Интерлейкин-2	3 (17%) – ЧЭ 15 (83%) – стабил. или прогрессирующее	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 месяцев

ЧЭ – частичный эффект, стабил. – стабилизация

Таблица 4. Характеристика больных в группе, получавшей сунитиниб

Больной	Возраст	Пол	Предшествующее лечение	Прогностическая группа	Локальный контроль метастазов в головном мозге
№1, Ч.	74 года	Муж.	Нефрэктомия	промежуточная	Удален 1 метастаз из 2
№2, Б.	44 года	Муж.	Нет	плохой прогноз	Нет
№3, М.	58 лет	Муж.	Нефрэктомия, цитокины, таргетный препарат	промежуточная	1 метастаз удален, на 2 узла проведена СРХ
№4, Н.	65 лет	Муж.	Нефрэктомия, цитокины, таргетный препарат	промежуточная	1 метастаз из 4 удален
№5, У.	52 года	Муж.	Нефрэктомия	Промежуточная	СРХ на солитарный метастаз
№6, Л.	67 лет	Муж.	Нефрэктомия, таргетный препарат	Плохой прогноз	СРХ на 4 метастаза

СРХ – стереотаксическая радиохирургия, муж. - мужской

реотаксическую радиохирургию в сочетании с таргетной терапией. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6 месяцев, медиана общей выживаемости не достигнута. Один год и более прожили 4 больных (36,3%). Результаты лечения представлены в таблице 7.

Таким образом, таргетная терапия с/без дополнительного локального воздействия позволяет в большинстве случаев добиться контроля опухолевого процесса у больных диссеминированным раком почки с метастазами в головном мозге. При этом эффективность терапии выше при сочетании с локальными методами лечения метастазов в головном мозге (хирургией и стереотаксической радиохирургией).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота метастатического поражения головного мозга у больных раком почки 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 раком почки с метастазами в головном мозге. Системная лекарственная терапия играет в последние годы все возрастающую роль в лечении пациентов с прогрессированием опухолевого процесса в головном мозге. При этом отсутствуют точные фармакокинетические данные о лекарственных препаратах, зарегистрированных для лечения диссеминированного рака почки, 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 таргетных препаратов не продемонстрировал достоверного преимущества над другими в лечении больных раком почки с метастазами в головном мозге. Все препараты продемонстрировали способность достигать клинического и рентгенологически подтвержденного объективного эффекта (в большинстве случаев, в виде стабилизаций) лечения метастазов в головном мозге. Наибольшее количество данных по эффективности лечения имеется по препаратам сунитиниб и сорафениб. В случае прогрессирования опухоле-

Таблица 5. Характеристика больных в группе, получавшей с сорафениб

Больной	Возраст	Пол	Предшествующее лечение	Прогностическая группа	Локальный контроль метастазов в головном мозге
№1, Г.	55 лет	Муж.	Нефрэктомия, цитокины	Промежуточная	СРХ на 7 очагов
№2, М.	56 лет	Муж.	Нефрэктомия, цитокины	Плохой прогноз	1 метастаз удален и на 1 проведена СРХ
№3, Ч.	50 лет	Муж.	Нефрэктомия, цитокины	Плохой прогноз	Нет
№4, Л.	69 лет	Муж.	Нефрэктомия, таргетный препарат	Плохой прогноз	СРХ на 4 метастаза

Таблица 6. Характеристика пациента, получавшего лечение пазопанибом

Больной	Возраст	Пол	Предшествующее лечение	Прогностическая группа	Локальный контроль метастазов в головном мозге
№1, Т.	61 год	Жен.	Нефрэктомия, цитокины	промежуточная	Удаление 1 метастаза из двух

Жен. – женский

Таблица 7. Эффективность лечения и выживаемость

Препарат	Больной	Объективный ответ (в головном мозге)	Объективный ответ (экстракраниально)	Выживаемость без прогрессирования (в месяцах)	Выживаемость (в месяцах)
Сунитиниб	№1, Ч.	Прогрессир.	Прогрессир.	2 мес.	3 мес.+
	№2, Б.	Стабил.	Стабил.	3 мес.+	3 мес.+
	№3, М.	Стабил.*	ЧЭ	5 мес.+	5 мес.+
	№4, Н.	Прогрессир.	Прогрессир.	2 мес.	3 мес.+
	№5, У.	ЧЭ*	--	12 мес.	20 мес.+
	№6, Л.	ЧЭ*	ЧЭ	13 мес.	19 мес.
Сорафениб	№1, Г.	ЧЭ*	Стабил.	10 мес.+	10 мес.+
	№2, М.	Стабил.	Прогрессир.	8 мес.	20 мес.
	№3, Ч.	Стабил.	Стабил.	13 мес.+	13 мес.+
	№4, Л.	Стабил.	Стабил.	3 мес.	5 мес.
Пазопаниб	№1, Т.	Стабил.	Стабил.	6 мес.+	6 мес.+

ЧЭ – частичный эффект, стабил. – стабилизация, прогрессир. – прогрессирование, \* - в сочетании со стереотаксической радиохирургией, + - прогрессирования не отмечено, пациент жив.

вого процесса в головном мозге лекарственное лечение должно обсуждаться в каждой ситуации индивидуально, в соответствии со стандартными подходами в лечении больных диссеминированным раком почки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, 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 SF, Compton P, et al. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res.* 2010; 16:269-278.
3. Choueiri TK, Duh MS, 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;105:1247-1254.
4. Culine S, Bekradda M, Kramar A, et al. Prognostic factors for survival in patients with brain metastases from renal cell carcinoma. *Cancer.* 1998;83:2548-2553.
5. Dalhaug A, Haukland E, Nieder C. Leptomenigeal carcinomatosis from renal cell cancer: treatment attempt with radiation and sunitinib. *World J Surg Oncol.* 2010;8:36.
6. Elfiky AA, Cho DC, McDermott DF, 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.

uro Oncol.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; 28:2144-2150.

8. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, 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;27:3312-3318.

9. Feldman DR, Baum MS, Ginsberg MS, et al. Phase 1 trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Genitourinary Cancer.* 2009;27:1432-1439.

10. Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y, et al. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. *New Engl J Med.* 1998;338:1265-1271.

11. Gore ME, Hariharan S, Porta C, et al. Sunitinib in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases. *Cancer.* 2011;117:501-509.

12. Guirgis LM, Yang JC, White DE, et al. Safety and efficacy of high dose IL-2 therapy in patients with brain metastasis. *J Immunother.* 2002;25:82-87.

13. Haznedar J, Patyna S, Bello CL, 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 HH, Mallo HA, Droogendijk H, et al. Brain metastases in patients with renal cell cancer new targeted treatment. *J Clin Oncol.* 2008;26:152-154.

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;15:6062-69.
16. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alpha, or both for advanced renal cell carcinoma. *New Engl J Med.* 2007;456:2271-2281.
17. Iwamoto FM, Lamborn KR, Robins IH, 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;12:855-861.
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;10:585-596.
20. Kuhn JG, Chang SM, Wen PY, et al. Pharmacokinetic and tumor distribution characteristics of temsirolimus in patients with recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 2007;13:7401-7406.
21. Lagas JS, van Waterschoot RA, Sparidans RW, et al. Breast cancer resistance protein and p-glycoprotein limit sorafenib brain accumulation. *Molec Cancer Ther.* 2010;9:319-326.
22. Larkin J, Gore M. Is advanced renal cell carcinoma becoming a chronic disease? *Lancet.* 2010;376:574-575.
23. Lukas RV, Chmura S, Nicholas MK. Management of central nervous system metastases from renal cancer. *Emerg Cancer Therap.* 2011;2:157-168.
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 JL, et al. Complete cerebral response with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2007;18:1282-1283.
26. Motzker RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. *New Engl J Med.* 2007;356:115-24.
27. Muacevic A, Siebels M, Tonn JC, et al. Treatment of brain metastases in renal cell carcinoma: radiotherapy, radiosurgery, or surgery? *World JUrol.* 2005;23:180-184.
28. Motzer RJ, 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;116:4256-4265.
29. Muldoon LL, Soussain C, Jahnke K, et al. Chemotherapy delivery issues in central nervous system malignancy: a reality check. *J Clin Oncol.* 2007;25:2295-2305.
30. Murata JI, 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;51:289-291.
31. Nicholas MK, Lukas R. Immunologic privilege and the brain. In: Arnason BG, ed. *NeuroImmune Biology: The Brain and Host Defense*, Vol. 9. London, UK: Elsevier; 2010: 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;54:625-639.
33. Saitoh H. Distant metastases from renal carcinoma. *Cancer.* 1988;48:1487-1491.
34. Samlowski WE, Majer M, Boucher KM, et al. Multidisciplinary treatment of brain metastases derived from clear cell renal cancer incorporating stereotactic radiosurgery. *Cancer.* 2008;113: 2539-2548.
35. Shuch B, LaRochelle JC, Klatter T, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer.* 2008; 113:1641-1648.
36. Shukla S, Robey RW, Bates SE, 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;37:359-365.
37. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, 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;77:655-661.
38. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, et al. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer.* 2010;116:1272-1279.
39. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:1061-1068.
40. Thibault F, Billefont B, Rixe O. Regression of brain metastases of renal cell carcinoma with antiangiogenic therapy. *J Neurooncol.* 2008; 86:243-244.
41. Ranze O, Hoffman E, Distelrath A, et al. Renal cell cancer presented with leptomeningeal carcinomatosis effectively treated with sorafenib. *Onkologie.* 2007;30:450-451.
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 UM, 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 JJ, 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;15:1329-1334.
45. Yamanaka K, Gohji K, Hara I, et al. Clinical study of renal cell carcinoma with brain metastasis. *Int J Urol.* 1998;5:124-128.
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;83:482-485.