

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s1-57-61

Цитирование: Степанович Е. А., Демешко П. Д., Поляков С. Л., Минайло И. И. Стереотаксическая лучевая терапия при почечно-клеточном раке. Опыт и непосредственные результаты. Злокачественные опухоли 2022 ; #3s1 : 57–61.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ. ОПЫТ И НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Е. А. Степанович, П. Д. Демешко, С. Л. Поляков, И. И. Минайло

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь

Для корреспонденции: Lstepanovich@tut.by

Цель: Оценить выживаемость пациентов, страдающих почечно-клеточным (ПКР) раком I ст., подвергнутых стереотаксической абляционной лучевой терапии (САЛТ).

Материал и методы: В исследование включены 22 пациента, которым в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период 2018–2022 гг. была проведена САЛТ по поводу впервые выявленной опухоли почки. Общее число облученных опухолей составило 25. Критериями включения в исследования явились: рак почки I стадии, наличие противопоказаний к хирургическому лечению, или отказ от хирургического лечения, а также высокий риск развития послеоперационных осложнений. В исследование включались пациенты с размером образований ≤ 5 см. Лечение осуществлялось на аппарате TrueBeam STx (Varian Medical Systems, США). Предписанная доза составила 48 Гр за 4 фракции, биологически эффективная доза (BED) $\alpha/\beta = 240$ Гр, BED $\alpha/\beta = 105$ Гр. Конечными точками исследования являлись кумулятивная инцидентность (КИ), скорректированная (СВ) и общая выживаемость (ОВ).

Результаты: В 24 случаях при первичном контроле был достигнут локальный контроль заболевания (в 2 в виде полной регрессии, в 15 в виде стабилизации заболевания, в 7 случаях — частичная регрессия опухоли). У 1 пациента был отмечен продолженный рост опухоли и дальнейшее системное прогрессирование заболевания. При оценке локального контроля, медиана наблюдения которого составила 24 месяца, 4-летняя кумулятивная инцидентность составила 4,2%. Вместе с тем, у 2 пациентов имело место прогрессирование заболевания с развитием отдаленных метастазов, безметастатическая выживаемость составила 86,2%. За период наблюдения (медиана 24 месяца) умерло 3 человека, все — от причин, не связанных с раком почки. 4-летняя скорректированная выживаемость составила 100%, общая выживаемость — 85,2%.

Выводы: Полученные предварительные результаты свидетельствуют о том, что стереотаксическая лучевая терапия может быть использована у неоперабельных пациентов, однако необходимо более глубокое изучение отдаленных результатов после проведенного лечения на большей когорте пациентов.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, стереотаксическая лучевая терапия, общая выживаемость

ВВЕДЕНИЕ

Стандартом лечения рака почки I стадии в настоящее время является хирургический метод, позволяющий достигнуть 95% безрецидивной выживаемости при медиане наблюдения 5 лет и более. Для неоперируемых пациентов с небольшими первичными опухолями альтернативным подходом является абляция опухоли, а также стереотаксическая абляционная лучевая терапия (САЛТ) [1, 2, 3]. Стереотаксическая лучевая терапия или стереотаксическая лучевая терапия — метод крупнофракционной (гипофракционированной) дистанционной лучевой терапии, заключающийся в высокоточной доставке дозы излучения к мишени внутри тела пациента за одну или несколько

фракций и характеризующийся резким спадом (градиентом) дозы на границе облучаемого объема [4].

Хотя радиочастотная абляция и криоабляция являются альтернативными вариантами локального лечения, САЛТ может быть предпочтительным подходом при лечении более крупных (до 5 см в диаметре), центрально расположенных опухолей с близким прилеганием к сосудам или мочеточнику, поскольку инвазивные методы местной абляции в указанной ситуации могут приводить к образованию стриктур, свищей и кровотечениям [5]. Более того, поскольку САЛТ является неинвазивным методом лечения, то может иметь преимущества перед другими альтернативными местными методами лечения у пациентов с наличием противопоказаний к проведению оперативного лечения.

Безопасная реализация данной методики возможна при наличии соответствующего современного радиологического оборудования, включая возможность изготовления фиксирующих устройств, предлучевой подготовки с использованием 4-D компьютерной томографии (КТ) для оценки смещения мишени во время дыхания или синхронизации с ним, а также специализированных стереотаксических линейных ускорителей электронов с возможностью проведения облучения с управлением по изображениям (стереоскопический рентгеновский контроль за позиционированием пациента/мишени или компьютерная томография в коническом пучке).

Целью настоящего исследования явилось оценка непосредственных и отдаленных результатов применения САЛТ у неоперируемых пациентов с локализованным раком почки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включено 22 пациента в возрасте от 60 до 80 лет (медиана возраста — 70 лет), которым в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в период 2018–2022 гг. была проведена САЛТ по поводу впервые выявленной опухоли почки. Общее число облученных опухолей составило 25. Критериями включения в исследования явились: рак почки I стадии, наличие противопоказаний к хирургическому лечению, или отказ от хирургического лечения, а также высокий риск развития послеоперационных осложнений. В исследования включались пациенты с размером образований ≤ 5 см.

У шестерых пациентов диагноз почечно-клеточного рака был верифицирован гистологически после проведения трепан-биопсии образования под ультразвуковым контролем. У 16 пациентов верификация не выполнялась ввиду отсутствия технической возможности проведения биопсии (высокий риск повреждения прилегающих органов), в указанных случаях диагноз новообразования устанавливался мультидисциплинарным консилиумом на основе типичной картины при КТ-ангиографии.

Предлучевая подготовка пациентов заключалась в изготовлении фиксирующего устройства в виде вакуумного матраца с применением пневмокомпрессии для уменьшения подвижности органов брюшной полости во время дыхания.

4-D КТ, совмещенная с КТ-ангиографией проводилась на сканере DISCOVERY IQ (GE, США) с применением методики Real-time Position Management (RPM) system (Varian, США), заключающейся в получении серий синхронизованных по дыханию изображений, отражающих все фазы дыхательного цикла.

Клинический объем облучения (CTV) включал макроскопическую опухоль, определяемую на сгенерированной из 4-D изображений композитной серии, отражающей амплитуду движения опухоли во время дыхания (внутренний целевой объем [internal target volume, ITV]). Планируемый объем облучения (PTV) получали изометрическим расширением CTV на 3 мм (рис. 1).

Предписанная доза составила 48 Гр за 4 фракции, биологически эффективная доза (BED) $\alpha/\beta = 10$ Гр = 240 Гр, BED $\alpha/\beta = 10$ Гр = 105 Гр.

Дозиметрическое планирование проводилось с помощью системы «ECLIPSE», ARIA (Varian Medical System, США) по методике VMAT с предписанием дозы на изоцентр согласно рекомендациям ICRU 62 [4] (рис. 2).

В соответствии с требованиями программы гарантии качества лучевой терапии во всех случаях выполнялась дозиметрическая верификация плана лечения. С этой целью создавался индивидуальный верификационный план, который затем проверялся на линейном ускорителе с использованием системы OCTAVIUS 4D (с последующим сравнением полученного объемного дозного распределения с запланированным). Для оценки совпадения дозных распределений применялся метод гамма-индексирования.

Реализация курса ЛТ проводилась на специализированном стереотаксическом линейном ускорителе электронов TrueBeam STx (Varian Medical Systems, США) с применением управления процессом ЛТ по изображениям (IGRT) (КТ в коническом пучке). Облучение осуществлялось с перерывом между фракциями в 48 часов.

Локальный контроль оценивался по данным КТ-ангиографии (в двух случаях МРТ-ангиографии ввиду наличия противопоказаний к введению рентгенконтрастных средств) 1 раз в 6 мес. Оценка эффекта проведенного лечения осуществлялась по системе критериев RECIST 1.1 по данным контрольных томографических исследований, выполненных не ранее, чем через 3 месяца после окончания лучевого лечения. Были использованы следующие критерии оценки эффекта: а) полный ответ — исчезновение очага; б) частичный ответ — регрессия очага на 30% и более; в) стабилизация — отсутствие динамики; г) прогрессирование — увеличение размеров очага на 20% и более. Критерием достижения локального контроля считали стабилизацию или частичный эффект.

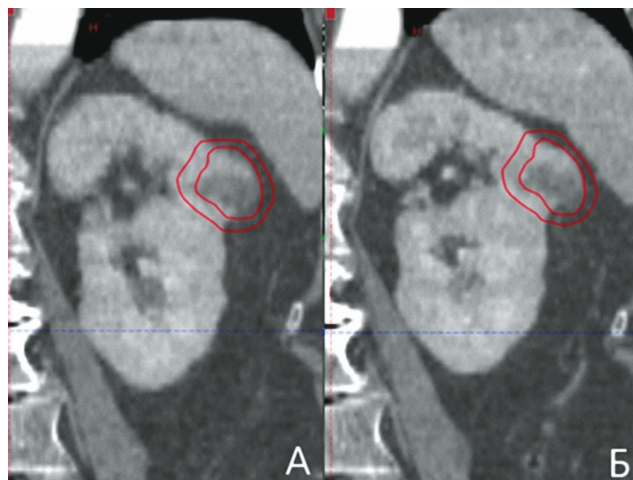


Рисунок 1. Оконтурирование клинического и планируемого объемов облучения (А — фаза выдоха; Б — фаза вдоха).

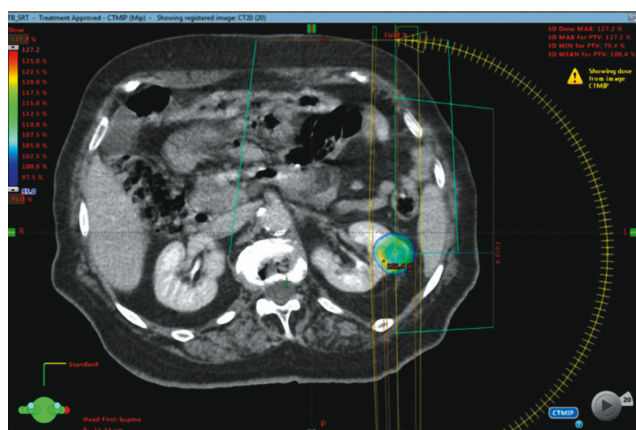


Рисунок 2. Типичный план облучения по методике VMAT.

Отдаленные результаты оценены по показателям кумулятивной инцидентности, скорректированной и общей выживаемости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты завершили запланированный курс лечения, перерывы между фракциями сверх запланированных отсутствовали. У 6 из 22 (27%) пациентов отмечены явления острой гастроинтестинальной токсичности по классификации СТСАЕ 4.0 в виде тошноты I ст. выраженности у 5 пациентов (тошнота, потеря аппетита без изменений в приеме пищи) и рвоты у 1 пациента (рвота не более 2 раз в сутки). Указанные проявления у большинства пациентов развивались к окончанию курса лечения и купировались в течение 1–2 недель.

Общее число облученных первичных опухолей составило 25. В 24 случаях при первичном контроле был достигнут локальный контроль заболевания (у 2 в виде полной регрессии, у 15 в виде стабилизации заболевания,

в 7 случаях — частичная регрессия опухоли). У 1 пациента был отмечен продолженный рост опухоли и дальнейшее системное прогрессирование заболевания.

На рис. 3 приведен пример полной регрессии опухоли левой почки через 1,5 года после стереотаксического облучения.

При оценки локального контроля, медиана наблюдения которого составила 24 месяца, 4-летняя кумулятивная инцидентность составила 4,2%. Вместе с тем, у 2 пациентов имело место прогрессирование заболевания с развитием отдаленных метастазов, безметастатическая выживаемость составила 86,2%.

За период наблюдения (медиана 24 месяца) в группе первичных пациентов умерло 3 человека, все — от причин, не связанных с раком почки. 4-летняя скорректированная выживаемость составила 100%, общая выживаемость — 85,2%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Традиционно ПКР считается нечувствительной к облучению опухолью, что подтверждается исследованиями *in vitro* и *in vivo*. Сравнение различных клеточных линий *in vitro* показало, что ПКР относится к числу наиболее радиорезистентных новообразований [6]. Поскольку известно, что клетки ПКР демонстрируют низкое соотношение *a/b* (что подтверждается результатами исследования клоногенной выживаемости клеточных линий RCC Saki-1 и A498, показавших соотношение *a/b* 6,9 и 2,6 соответственно [7]), более высокие очаговые и суммарные дозы, применяемые при гиподифракционной лучевой терапии (в том числе САЛТ), могут преодолеть внутреннюю радиорезистентность ПКР. При более высоких дозах облучения альтернативные механизмы гибели клеток ПКР, такие как церамид-индуцированный апоптоз, становятся преобладающими [8]. Апоптоз эндотелиальных клеток, основанный на церамидном пути, считается важным механизмом действия крупнофракционной лучевой терапии

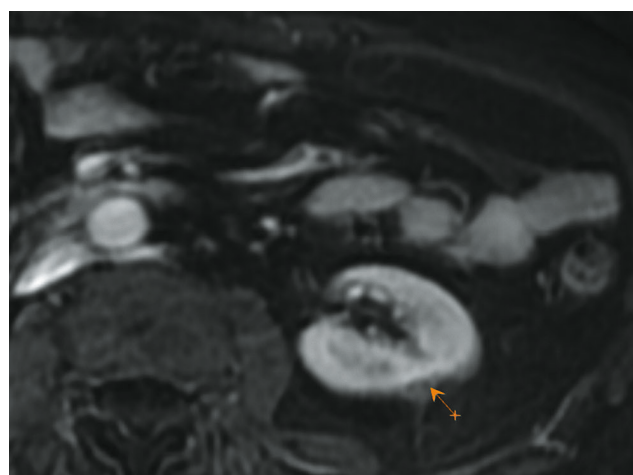


Рисунок 3. Картина полной регрессии опухоли при сроке наблюдения 1,5 года. А — Компьютерная томография до лечения; Б — Магнитно-резонансная томография после облучения.

при опухолях с высокой васкуляризацией, к которым в том числе относится ПКР [8].

На молекулярном уровне секреторная форма кислой сфингомиелиназы перемещается во внеклеточную часть клеточной мембраны и превращает сфингомиелин в про-апоптотический белок церамид посредством ферментативного гидролиза [9]. Тот факт, что кислая сфингомиелиназа, особенно ее секреторная форма, преимущественно экспрессируется в эндотелиальных клетках, объясняет высокую чувствительность эндотелия к керамид-индуцированному апоптозу [10]. Исследования *in vivo*, сравнивавшие линии мышей с инактивированной и интактной сфингомиелиназой показали, что в первом случае у мышей определялся повышенный порог индуцированного облучением эндотелиального апоптоза при проведении однократного облучения в дозе 20 Гр [11]. В клиническом плане важная роль сфингомиелиназы в отношении ответа опухоли после САЛТ была продемонстрирована в исследовании Sathishkumar S. et al. [12]: у 75% пациентов с частичным или полным ответом опухоли после САЛТ наблюдалось значительное повышение уровня сфингомиелиназы в сыворотке крови.

Учитывая высокую иммуногенность, ПКР, индуцированная лучевой терапией иммуногенная гибель клеток может вызывать абскопальный эффект, приводящий к элиминации отдаленных метастазов. Имеется несколько сообщений о случаях абскопального эффекта при метастатическом ПКР после локальной лучевой терапии [13–17]. В небольшой серии случаев с 4 пациентами, опубликованной Wersäll P.J. et al., все пациенты, у которых наблюдался абскопальный эффект, жили более 5 лет, демонстрируя длительный противоопухолевый ответ [13]. Проводимое в настоящее время исследование II фазы направлено на изучение профиля безопасности и эффективности (общая выживаемость, время до местного прогрессирования, выживаемость без отдаленного прогрессирования) САЛТ и пембролизумаба при олигометастатическом ПКР (NCT02855203).

Согласно полученным нами результатам, стабилизация процесса была получена у 15 из 25 облученных опухолей (60%), частичная регрессия была достигнута в 7 случаях (28%), полная регрессия у 2 пациентов, при этом у 1 пациента был отмечен продолженный рост опухоли. Результаты нашего исследования коррелируют с данными других работ. Так, по данным исследования M. Staehler [et al.], частота полных, частичных ответов и стабилизации процесса после проведения однафракционного радиохирургического лечения в дозе 25 Гр составила соответственно 20%, 57% и 23% при медиане наблюдения 28,1 месяца. [18]. В исследовании McBride S. M. et al. [19] применена сходная с использованной нами схема фракционирования дозы (48 Гр за 3 фракции), при которой частота локального контроля в течение 12 месяцев составила 94% (полная регрессия в 7% случаев, частичная регрессия, стабилизация и продолжение роста — в 14%, 73% и 7%, соответственно), при этом не было отмечено случаев токсичности II и выше степени тяжести. В срок наблюдения, соответ-

ствовавший 36,7 месяца было отмечено всего 2 местных рецидива. Svedman C. et al. [20] применили САЛТ по схеме 30 Гр за 3 фракции у 7 пациентов с опухолями единственной почки, средний объем образований составил 42 мл (от 4 до 60 мл). Авторы отмечают удовлетворительные отдаленные результаты лечения (медиана наблюдения составила 54 месяца) — был выявлен только один местный рецидив, по поводу которого было выполнено повторное облучение, при этом только у двух пациентов (включая случай ре-облучения) развилось умеренное снижение функции почек (повышение уровня креатинина на 25% выше нормы) при периоде наблюдения более 4 лет.

Основным ограничением данного исследования является небольшое число пациентов и относительно короткий период наблюдения (медиана — 15 месяцев), вместе с тем результаты демонстрируют возможность применения данного метода у пациентов, не подходящих для других методов локального лечения, что требует дальнейшего изучения в проспективном исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение экстракраниальной стереотаксической лучевой терапии при раке почки у пациентов с наличием противопоказаний к хирургическому лечению, или отказе от хирургического лечения, а также имеющим высокий риск развития послеоперационных осложнений характеризуется удовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами. Полученные предварительные результаты свидетельствуют о том, что стереотаксическая лучевая терапия может быть альтернативным методом лечения у неоперабельных пациентов с первичным локализованным раком почки и позволяет достичь высоких цифр локального контроля и удовлетворительно переносится.

Необходимо более глубокое изучение отдаленных результатов после проведенного лечения на большей когорте пациентов. Дальнейшее исследование необходимо и для определения оптимальных доз и режима фракционирования, а также для разработки надежных методик оценки эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Percutaneous ablation or minimally invasive partial nephrectomy for cT1a renal masses? A propensity score-matched analysis* / L. Bianchi [et al.] // *Int J Urol.* – 2022. – Vol. 29, № 3. – P. 222–228.
2. *European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update* / M. Rouprêt [et al.] // *Eur. Urol.* – 2021. – Vol. 79 (1). – P. 62–79.
3. *Роль стереотаксической лучевой терапии при почечно-клеточном раке* / П. Д. Демешко [и др.] // *Онколог. журн.* – 2019. – Т. 13, № 1. – С. 110–116.
4. *Stereotactic ablative radiation therapy for oligoprogressive renal cell carcinoma* / J. E. Schoenhals [et al.] // *Adv. Radiat. Oncol.* – 2021. – Vol. 6 (5). – P. 100692.

5. Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma and adrenal metastases/ G. Kothari [et al.] // *Chin. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 6 (Suppl 2). – P. 17.
6. Deschavanne, P.J. A review of human cell radiosensitivity in vitro/ P.J. Deschavanne, B. Fertil// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1996. – Vol. 34. – P. 251–266.
7. Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy in Vitro and in Vivo in human renal cell carcinoma xenografts/ S. Ning [et al.] // *Cancer.* – 1997. – Vol. 80. – P. 2519–2528.
8. Radiotherapy for renal-cell carcinoma/ G. De Meerleer [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 170–177.
9. Kolesnick, R. Radiation and ceramide-induced apoptosis/ R. Kolesnick, Z. Fuks// *Oncogene.* – 2003. – Vol. 22. – P. 5897–906.
10. Human vascular endothelial cells are a rich and regulatable source of secretory sphingomyelinase. Implications for early atherogenesis and ceramide-mediated cell signaling/ S. Marathe [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P. 4081–4088.
11. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis/ M. Garcia-Barros *Science.* – 2003. – Vol. 300. – P. 1155–1159.
12. Elevated sphingomyelinase activity and ceramide concentration in serum of patients undergoing high dose spatially fractionated radiation treatment : implications for endothelial apoptosis/ S. Sathishkumar [et al.] // *Cancer. Biol. Ther.* – 2005. – Vol. 4. – P. 979–986.
13. Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma/ P.J. Wersall [et al.] // *Acta. Oncol.* – 2006. – Vol. 45. – P. 493–497.
14. The abscopal effect of radiation therapy/ D.J. Craig [et al.] // *Future. Oncol.* – 2021. – Vol. 17 (13). – P. 1683–1694.
15. The abscopal effect : a review of pre-clinical and clinical advances/ J.R. Janopaul-Naylor [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22 (20). – P. 11061.
16. The abscopal effect in the era of checkpoint inhibitors/ O. Kodet [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22 (13). – P. 7204.
17. Abscopal effect in the radio and immunotherapy/ A.M. Pevzner [et al.] // *Radiat. Oncol. J.* – 2021. – Vol. 39 (4). – P. 247–253.
18. Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors/ M. Staehler [et al.] // *J. Urol.* – 2015. – Vol. 193, № 3. – P. 771–775.
19. McBride, S.M. A phase 1 dose-escalation study of robotic radiosurgery in inoperable primary renal cell carcinoma/ S.M. McBride, A.A. Wagner, I.D. Kaplan// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 87, № 2 — P. 84.
20. A prospective phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma/ C. Svedman [et al.] // *Acta. Oncol.* – Vol. 45, № 7. – P. 870–875.