

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-57-64

Цитирование: Деньгина Н.В., Митин Т.В., Гамаюнов С.В., Сафина С.З., Крейнина Ю.М., Тимофеев И.В. Стереотаксическая лучевая терапия экстракраниальных метастазов почечно-клеточного рака в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы и иммунотерапией: первые результаты клинического исследования IV фазы (VOLGA STUDY). Злокачественные опухоли. 2019;9(3):57-64

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ И ИММУНОТЕРАПИЕЙ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ IV ФАЗЫ (VOLGA STUDY)

Н.В. Деньгина¹, Т.В. Митин², С.В. Гамаюнов³, С.З. Сафина⁴, Ю.М. Крейнина⁵, И.В. Тимофеев⁶

1. ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия
2. Университет Здоровья и Науки Орегона, Портленд, США
3. МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия
4. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Республики Татарстан, Казань, Россия
5. ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва, Россия
6. Бюро по изучению рака почки, Москва, Россия

Резюме:

Введение. С внедрением таргетной терапии появились первые результаты исследований о возможном повышении чувствительности клеток почечно-клеточного рака (ПКР) к облучению при предварительном воздействии таргетными препаратами. Также данные ретроспективных наблюдений и описанные клинические случаи свидетельствуют о возможном противоопухолевом эффекте лучевой терапии в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы или чекпойнт-ингибиторами.

Цель исследования. Оценить безопасность и предварительную эффективность стереотаксической лучевой терапии (SBRT) у пациентов с экстракраниальными метастазами почечно-клеточного рака, получающих стандартную таргетную терапию или иммунотерапию ингибиторами контрольных точек.

Пациенты и методы. В проспективное клиническое исследование IV фазы были включены 17 больных ПКР (14 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 32 до 72 лет (средний возраст — $54,5 \pm 22,5$ лет), которые получали лечение ингибиторами тирозинкиназы ($n=12$) или иммунотерапию ниволумабом ($n=5$). Исходное обследование включало компьютерную томографию (КТ) с контрастированием, при котором выбирались 2 измеряемых метастатических очага (исследуемый и контрольный), стабильных на протяжении не менее 4 месяцев, расположенных в одном и том же органе. SBRT проводилась на исследуемые очаги, расположенные в следующих органах: легкие ($n=5$), кости ($n=4$), лимфоузлы ($n=4$), печень ($n=1$); одному пациенту производилось облучение первичной опухоли почки, а у двоих больных облучались рецидивные очаги в ложе удаленного органа. Эквивалентная доза (EQD) при $\alpha/\beta = 2,6$ для ПКР составила в среднем 114 Гр (40–276 Гр). Контрольные очаги оставались под наблюдением. Контрольное обследование (КТ с контрастированием и последующей оценкой размеров контрольного и исследуемого очагов в 3 измерениях) производилось не ранее чем через 2 месяца с момента окончания SBRT. Также выполнялась стандартная для лекарственной терапии оценка состояния других метастатических очагов по критериям RECIST 1.1.

Результаты. Средний период наблюдения составил 8 месяцев (от 3 до 18 месяцев). Из осложнений отмечены эзофагит 1 степени и кожная эритема. По данным контрольной КТ у 13 пациентов (76%) был зарегистрирован объективный ответ в облучаемых очагах: у 5 (29%) зафиксирована полная регрессия, а у 8 (47%) — частичный ответ, включая развитие абскопального эффекта у 1 больного. Размеры контрольных очагов оставались стабильными у большинства пациентов (16), хотя у одного больного в дальнейшем отмечен рост контрольного очага при частичном регрессе облученного метастаза. Различия в объективных ответах со стороны облученных и контрольных очагов, оцененным по среднему суммарному размеру до лечения и спустя минимум 2 месяца после SBRT, были статистически достоверны ($p < 0,01$), при этом наилучшие результаты (полный ответ) были получены при облучении в дозе не менее 10 Гр за фракцию ($p < 0,01$).

Выводы. SBRT при хорошей переносимости на фоне лечения таргетными препаратами или иммунотерапии позволяет эффективно воздействовать на экстракраниальные метастатические очаги почечно-клеточной карциномы, приводя к развитию как частичной, так и полной регрессии облученной опухоли у большинства пациентов.

Собственные исследования

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, стереотаксическая лучевая терапия, таргетная терапия, иммунотерапия

ВВЕДЕНИЕ

Почечно-клеточный рак (ПКР) входит в десятку наиболее распространенных опухолей человека в развитых странах с постоянно возрастающей заболеваемостью, в основном затрагивая популяцию в возрасте 60 лет и старше [1]. Стандартом лечения первичного ПКР была и остаётся радикальная нефрэктомия, однако не менее чем у 30% больных впоследствии возникают местные рецидивы, а у 30% в дальнейшем развиваются отдаленные метастазы [2].

Исторически ПКР всегда считался одной из наиболее радиорезистентных опухолей человека. Предполагается, что наибольшую роль в развитии его радиорезистентности к конвенциональной лучевой терапии играют два основных механизма: собственная резистентность опухолевых клеток ПКР и факторы, связанные с опухолевым микроокружением [3, 4]. Опухоли с низким коэффициентом α/β , как ПКР, практически не чувствительны к малым дозам конвенционального облучения, поскольку обладают более выраженной способностью к репарации сублетальных повреждений молекулы ДНК, но при этом могут оказаться весьма чувствительными к высоким дозам за фракцию. В одном из крупных исследований по оценке молекулярно-генетических особенностей ПКР было показано, что данная опухоль не имеет мутаций генов, ответственных за репарацию ДНК [5]; это отчасти объясняет её нечувствительность не только к традиционной лучевой терапии, но и к стандартной химиотерапии.

Стереотаксическая лучевая терапия (SBRT) на протяжении двух десятилетий после своего внедрения в практику приобрела колоссальную популярность в лечении больных с опухолями различных локализаций, в основном из-за возможности высокоточного концентрированного подведения больших доз ионизирующего излучения к ограниченному опухолевому очагу. SBRT стала логическим продолжением методологии стереотаксической радиохирургии интракраниальных метастазов различных опухолей (в том числе и ПКР), позволяющей достичь отличных показателей локального контроля вплоть до 90% [6]. В ряде исследований метод продемонстрировал высокую эффективность в лечении экстракраниальных метастазов ПКР, преимущественно в костях и легких [7, 8], но в отношении других локализаций очагов данные весьма ограничены, что не позволяет сделать заключение о его эффективности при облучении метастазов в лимфоузлах, печени и др.

Две группы современных терапевтических агентов — ингибиторы тирозинкиназы (TKI) и ингибиторы контрольных точек (IO) — продемонстрировали свою эффективность в лечении метастатического ПКР, однако их применение приводит к развитию полного ответа лишь у малого числа больных. Необходим поиск дополнительных вариантов

воздействия, разработка новых стратегий для повышения эффективности лечения, в частности, комбинация TKI и IO случаевой терапией, что могло бы повысить чувствительность опухолевых клеток ПКР к ионизирующему излучению по принципу биологической кооперации [9]. В этом аспекте весьма привлекательной выглядит возможность развития абскопального эффекта — системного эффекта локального воздействия (облучения), при котором регрессия опухолевых очагов происходит не только в облучаемой зоне, но и в отдалении от неё, что, как считается, происходит по причине запуска иммунных механизмов. Однако больше всего опасений вызывает возможная токсичность комбинации данных агентов с большими дозами облучения при SBRT. Проспективное клиническое исследование Ib фазы «Volga Study» было инициировано для определения безопасности и эффективности SBRT метастазов ПКР экстракраниальных локализаций в комбинации с TKI и IO в лечении больных метастатическим ПКР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты

В исследование включались больные в возрасте старше 18 лет с метастатическим, гистологически подтвержденным светлоклеточным ПКР, получающие таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы или иммунотерапию ингибиторами контрольных точек в стандартных режимах терапии, в стандартных нередуцированных дозах, со стабилизацией болезни или стабильным клиническим ответом в течение не менее 4 месяцев.

Исходное обследование включало компьютерную томографию (КТ) с контрастированием, при котором выбирались 2 измеряемых метастатических очага, стабильных на протяжении не менее 4 месяцев, расположенных в одном и том же органе. Допускалось расположение очагов в легких, печени, лимфатических узлах, контралатеральной почке или в ложе ранее удаленной почки, надпочечнике, костях. Метастазы, находящиеся в других органах, не рассматривались как очаги для исследования. Один очаг определялся как контрольный, другой — как исследуемый, их размер не должен был быть менее 5 мм или более 5 см. Контрольный и исследуемый очаги были соизмеримы в объеме, что означало отсутствие разницы более чем на 20%.

Дизайн исследования

Нами проведено открытое проспективное мультицентрическое клиническое исследование Ib фазы. У пациентов, соответствующих критериям включения, проводилась

SBRT на исследуемый очаг, тогда как контрольный очаг оставался под наблюдением. Доза облучения и количество фракций определялись индивидуально в зависимости от локализации метастаза и близости критических органов. Все ограничения по дозам на критических органах строго соблюдались в соответствии с предписаниями согласно критериев QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic, [10]) для SBRT.

Контрольное обследование (КТ с контрастированием и последующей оценкой размеров контрольного и исследуемого очагов в 3 измерениях) производилось не ранее чем через 2 месяца с момента окончания SBRT. Также выполнялась стандартная для лекарственной терапии оценка состояния метастатических очагов по критериям RECIST 1.1. Повторная оценка проводилась через каждые 2 месяца с момента окончания SBRT.

Цели исследования

Оценить безопасность и предварительную эффективность стереотаксической лучевой терапии (SBRT) у пациентов с экстракраниальными метастазами почечно-клеточного рака, получающих стандартную таргетную терапию или иммунотерапию ингибиторами контрольных точек. Первичной конечной точкой исследования являлась частота любых осложнений лучевой терапии; оценка производилась в соответствии с критериями CTCAE V. 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Вторичные точки включали частоту объективных ответов, а также время до прогрессирования исследуемого очага в сравнении с контрольным очагом. Статистический анализ произведен с использованием IBM SPSS Statistics Base v. 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

С ноября 2016 года в исследование были включены 17 больных ПКР (14 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 32 до 72 лет (средний возраст — 54,5 года). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У 6 пациентов был изначально диагностирован метастатический ПКР, у остальных 11 метастазы развились в различные сроки после радикальной нефрэктомии (от 6 месяцев до 5 лет). Двенадцати больным проводилось лечение ингибиторами тирозинкиназы, тогда как пятеро получали иммунотерапию ниволумабом.

SBRT проводилась на исследуемые очаги, расположенные в следующих органах: легкие (n=5), кости (n=4), лимфоузлы (n=4), печень (n=1); у одного пациента облучалась первичная опухоль почки, а у двоих больных — рецидивные очаги в ложе удаленного органа. Эквивалентная доза (EQD) при $\alpha/\beta = 2,6$ для ПКР составила в среднем 114 Гр (40–276 Гр).

Медиана наблюдения составила 8 месяцев (от 3 до 18). Все пациенты (100%) получили запланированный курс SBRT в полном объеме. Снижение дозы и изменения режимов

Таблица 1. Основные характеристики больных, включенных в исследование

Средний возраст, годы	54,5 ($\pm 27,5$)
Пол, абс. (%)	
Мужчины	14 (82)
Женщины	3 (18)
Статус по шкале Карновского $\geq 80\%$, n (%)	17 (100)
Локализация метастазов, n (%)	
Легкие	12 (71)
Лимфоузлы	9 (53)
Печень	5 (29)
Кости	5 (29)
Местный рецидив	3 (18)
Размер очага, см (медиана)	
Исследуемый	3,0
Контрольный	2,3
Разница	0,67
Предыдущее оперативное лечение, n (%)	
Радикальная нефрэктомия	12 (71)
Циторедуктивная нефрэктомия	4 (24)
Без операции	1 (5)
SBRT, n (%)	
Эквивалентная доза EQD ≥ 100 Гр	11 (65)
EQD ≤ 100 Гр	6 (35)
Системная терапия, n (%)	
Сунитиниб	6 (35)
Ниволумаб	5 (29)
Эверолимус	3 (18)
Ленватиниб+эверолимус	1 (6)
Темсиrolимус	1 (6)
Сорафениб	1 (6)

лекарственной терапии на фоне SBRT не потребовалось. Частота всех нежелательных явлений, связанных с облучением, оказалась низкой и составила 12%: у одного больного развился эзофагит 1 степени, у другого — кожная эритема. Других нежелательных явлений 1 степени, также как и осложнений 2 степени и выше отмечено не было.

Частота объективных ответов в исследуемых (облучаемых) очагах составила 76%, причем 29% (5/17) пациентов достигли полного ответа. У 47% (8/17) пациентов был зафиксирован частичный ответ, включая развитие абскопального эффекта у 1 (6%) больного. Отличий в частоте ответов у пациентов, получающих таргетную терапию или ниволумаб, не выявлено ($p=0,8$). Медиана продолжительности ответа со стороны исследуемых очагов не достигнута.

Частота объективных ответов в контрольных очагах составила 0%. Размеры контрольных очагов оставались стабильными у 16 из 17 пациентов (94%). У одного больного зафиксирован рост контрольного очага при частичном регрессе облученного метастаза.

Частота объективных ответов была достоверно выше в исследуемых очагах ($P<0,001$, рис. 1). Разница между средним изменением суммы диаметров исследуемых и контрольных очагов была также достоверной ($P=0,003$).

Собственные исследования

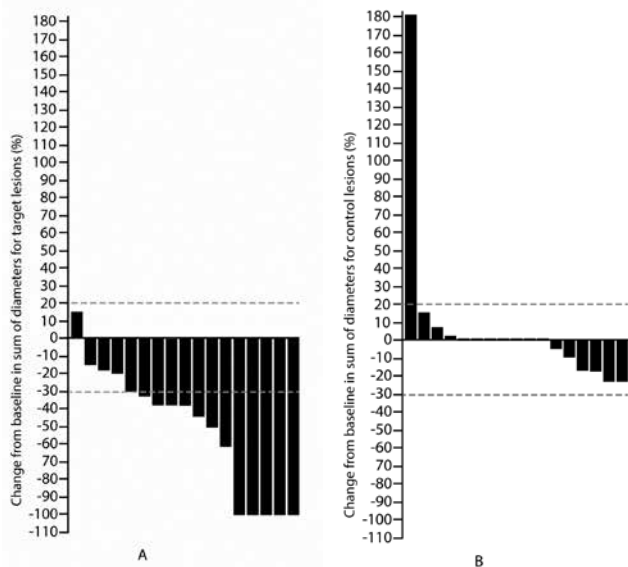


Рисунок 1. Частота объективных ответов в облученных (А) и контрольных (В) очагах после SBRT.

Не было замечено какой-либо зависимости эффекта облучения от локализации очага, при этом наилучшие результаты (полный ответ) были получены при облучении в дозе не менее 10 Гр за фракцию при эквивалентных дозах (EQD) свыше 100 Гр ($p < 0,01$).

Клинический случай № 1

Пациент К., мужчина 48 лет, был радикально прооперирован по поводу рака правой почки III стадии — T3aN0M0 в 2013 году. В марте 2014 были выявлены множественные метастазы в легких, медиастинальных лимфоузлах и ребрах. Пациент начал получать таргетную терапию: с мая по август 2014 — пазопаниб, с сентября 2014 по январь 2015 — сорафениб. С марта 2015 был переведен на эверолимус по причине отсутствия эффекта от лечения предыдущими препаратами; контрольные обследования демонстрировали стабилизацию процесса на протяжении последующих 2,5 лет. В октябре 2017 года пациент был включен в исследование; он получил SBRT (50 Гр за 5 фракций) на очаг в S2 правого легкого. Осложнений лечения, связанных с облучением, отмечено не было. Контрольная КТ грудной клетки показала стабильное состояние и исследуемого, и контрольного очагов, однако последующее обследование в марте 2018 выявило частичную регрессию не только облученного метастаза, но и практически всех очагов в лёгких и средостении вплоть до 50% от их предыдущего размера. Данные изменения были расценены как абскопальный эффект облучения.

Клинический случай № 2

Пациент Б., мужчина 49 лет, прошел через радикальную нефрэктомия по поводу рака правой почки II стадии — T2N0M0 в 2004 году. В сентябре 2005 года у него были

диагностированы множественные метастазы в легких. Пациенту проводилось локальное лечение (верхняя лобэктомия, радиочастотная абляция одного из очагов), а также иммунотерапия ронколейкином, реафероном с капецитабином. С марта 2012 года он начал получать эверолимус с последующей стабилизацией процесса. Пациент был включен в исследование в январе 2017 года и получил 5 последовательных фракций по 10 Гр на метастатический очаг в S10 правого лёгкого (рис. 2). Контрольная КТ грудной клетки через 2,5 месяца показала локальный фиброз без признаков опухоли (рис. 3), что было расценено как полный эффект. Контрольный очаг оставался в пределах прежних размеров.

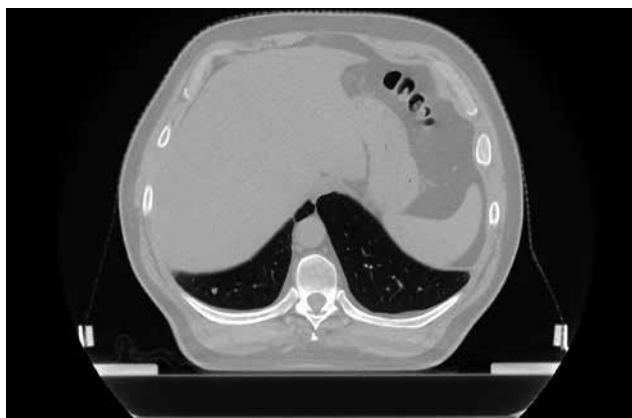


Рисунок 2. Метастатический очаг в нижней доле правого легкого до SBRT.

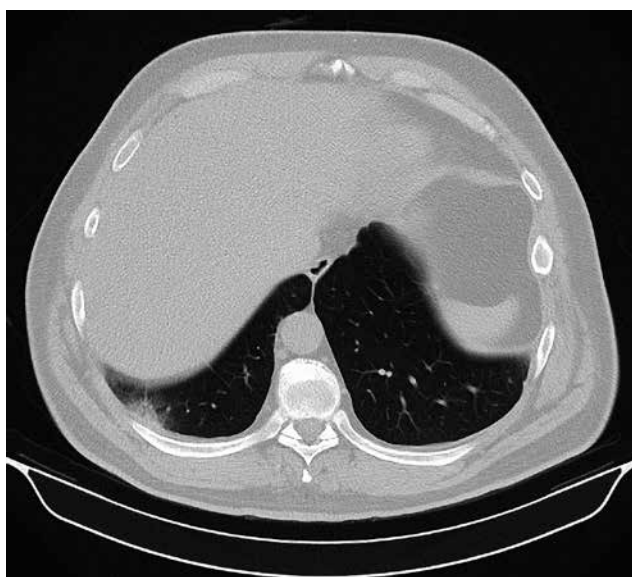


Рисунок 3. Облучённый очаг спустя 2,5 месяца после SBRT (50 Гр за 5 фракций). Локальный фиброз легочной ткани, прежний очаг не определяется.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПКР традиционно считается радиорезистентной опухолью. Данные о различной чувствительности злокачественных опухолей человека появились с середины 1950х годов, а в публикации 1984 года Deacon et al. отнесли ПКР в группу наиболее радиорезистентных, вместе с меланомой, саркомой и глиобластомой [12]. Однако результаты доклинических исследований показали, что аблативные дозы излучения способны весьма эффективно воздействовать на клетки ПКР. Наиболее часто встречающиеся клеточные линии ПКР человека — Saki-1 и A498 — продемонстрировали низкий коэффициент α/β , предполагая более высокую чувствительность к большим дозам излучения за фракцию [13]. Снижение кривых выживаемости обеих клеточных линий было минимальным при дозах излучения от 0 до 6 Гр, но резкое экспоненциальное снижение выживаемости было отмечено при дозах, превышающих 6 Гр. В этом аспекте SBRT, технология, подразумевающая высокоточное подведение немалых доз излучения выглядит наиболее перспективно для действия как на первичную опухоль, так и на метастазы ПКР. Подобное воздействие индуцирует повреждение сосудов микроваскулярного русла, усиливая непосредственный цитотоксический эффект больших доз лучевой терапии. ПКР является высоковаккуляризированной опухолью, в развитии которой процесс ангиогенеза играет одну из ведущих ролей [14, 15]. Поэтому прямое массивное повреждение сосудов опухоли, с нарушением функции эндотелия и повышением проницаемости, с помощью SBRT может стать потенциально эффективным терапевтическим подходом в лечении больных с ПКР. Другие биологические механизмы, отличные от более традиционной митотической гибели клетки вследствие двухнитевых повреждений молекулы ДНК, могут играть роль в повышении чувствительности ПКР к большим дозам излучения за одну фракцию. Одним из них является активация кислотного сфингомиелиназного фермента клеточных мембран эндотелия при однократной дозе 15–20 Гр, что приводит к повышению продукции керамидов и активации апоптоза [16].

Логика комбинирования лучевой терапии, в частности, SBRT, с таргетными и иммунопрепаратами была описана многими исследователями [9, 17]. Сунитиниб, один из наиболее изученных в лечении ПКР TKIs, как полагают, способен потенцировать ответ на облучение, повышая радиочувствительность путем нормализации микроокружения опухоли, а также снижая уровень миелоидных супрессорных клеток (MDSCs) и регуляторных Т-клеток (Tregs). Сорафениб, несмотря на ряд иммуносупрессивных свойств, также уменьшает количество Tregs и подавляет ингибирование клеток-киллеров, стимулируя тем самым иммунные эффекты. Пазопаниб, один из недавних TKIs, в комбинации с лучевой терапией действует подобно сунитинибу. Ингибиторы mTOR, такие как темсиролимус или эверолимус, усиливая активацию CD8+ Т-лимфоцитов, вместе с облучением в еще большей степени стимулируют иммунные реакции.

Наибольшее внимание привлекает сочетание лучевой терапии с иммунопрепаратами при ПКР, поскольку эта опухоль представляется одной из наиболее иммуногенных. Ответ, полученный в очагах, расположенных в отдалении от облучаемой зоны, известный как абскопальный эффект, представляет огромный интерес и описан при метастазах ПКР разными авторами [18, 19]. Доклинические и первые клинические данные предполагают иммуноопосредованный характер подобного эффекта. Однако клинических исследований, демонстрирующих безопасность комбинации стереотаксического облучения и таргетной терапии и иммунотерапии, а также её эффективность, крайне мало, первые данные лишь начали появляться в публикациях.

В нашем исследовании мы продемонстрировали высокую толерантность экстракраниальной SBRT в комбинации с таргетными агентами и иммунопрепаратами. Токсичность была низкой, отмечена лишь у 2 из 17 больных, не выходя за рамки I степени, что стимулирует более широкое применение данного метода у больных с метастазами ПКР любых локализаций при условии соблюдения ограничений по дозам на критических органах [10].

Добавление SBRT к системному лечению, как метода высокоточного направленного локального воздействия, приводило к быстрому ответу со стороны облучаемого метастаза у большинства пациентов (у 13 из 17 больных наблюдался полный или частичный регресс при контрольном КТ обследовании), тогда как контрольные очаги оставались неизменными на фоне продолжающейся терапии. Однозначной зависимости эффекта облучения от подведенной дозы мы не наблюдали, хотя наиболее часто полный клинический регресс в облученном очаге фиксировался при разовых дозах более 10 Гр за фракцию (при EQD \geq 100 Гр) — у 4 из 5 больных. Учитывая тот факт, что и при меньших дозах облучения на фоне приема таргетных препаратов у большинства больных отмечена регрессия очагов либо их стабилизация с тенденцией к дальнейшему уменьшению, стремление выдать именно аблативные дозы, возможно, не должно быть преобладающим. Есть основания полагать, что в комбинации SBRT с иммунотерапией именно небольшие дозы излучения при их фракционированном подведении будут иметь наибольшее значение. Vanpouille-Box et al. в доклиническом исследовании 2017 года оценили роль экзонуклеазы Treh1, ответственной за быструю элиминацию обломков ДНК в цитозоле, чья экспрессия индуцируется большими дозами ионизирующего излучения (12 Гр и выше) во многих клетках со снижением, таким образом, их иммуногенности [20]. При фракционированном облучении в дозах ниже порога индукции Treh1 усиливается продукция интерферона- β , что приводит к накоплению и активации дендритных клеток, необходимых для стимулирования CD8+ Т-лимфоцитов, потенцирующих абскопальный эффект, особенно в присутствии ингибиторов контрольных точек. Авторы делают вывод, что Treh1 является одним из базовых регуляторов радиационно-индуцированного иммунного ответа, и будущие исследования продемонстрируют, какие дозы и режимы

Собственные исследования

фракционирования лучевой терапии окажутся наиболее эффективными в комбинации с чекпойнт-ингибиторами в плане развития абскопального эффекта. В нашем исследовании фракционированное облучение одного из множественных метастазов в лёгких у пациента после 2,5 лет стабилизации потенцировало частичную регрессию многих других очагов, не только в лёгких, но и в лимфоузлах средостения, что было расценено как проявление абскопального эффекта. Это еще раз подтверждает, что и пациенты с множественными метастазами ПКР, получающие адекватное системное лечение современными терапевтическими агентами, могут быть весьма перспективными кандидатами для локального воздействия, что, возможно, даст им еще один хороший шанс на пролонгирование жизни.

ВЫВОДЫ

SBRT при хорошей переносимости на фоне лечения таргетными препаратами или иммунотерапии позволяет эффективно воздействовать на экстракраниальные метастатические очаги почечно-клеточной карциномы, приводя к развитию как частичной, так и полной регрессии облученной опухоли у большинства пациентов. Возможно, комбинация двух методов позволит добиваться позитивного ответа не только при подведении аблативных доз излучения, но и при меньших дозах в случае сочетания с новыми терапевтическими агентами. Подобный подход должен быть исследован на большем количестве пациентов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья В. Деньгина, к. м. н., заведующая радиологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», доцент кафедры онкологии и радиологии медицинского факультета Ульяновского государственного университета, Ульяновск, Россия, e-mail: indigo.radonc@gmail.com

Тимур В. Митин, д. м. н., отделение радиационной медицины, Университет Здоровья и Науки Орегона, Портленд, США

Сергей В. Гамаюнов, к. м. н., хирург-онколог, заведующий отделением лучевого и хирургического методов лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Суфия З. Сафина, к. м. н., заведующая отделением химиотерапии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Республики Татарстан, Казань, Россия

Юлия М. Крейнина, д. м. н., врач-онколог, ведущий научный сотрудник лаборатории инновационных технологий радиотерапии и химио-лучевого лечения злокачественных новообразований, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва, Россия

Илья В. Тимофеев, директор Бюро по изучению рака почки, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-57-64

For citation: Dengina N. V., Mitin T., Gamayunov S. V., Safina S. Z., Kreinina Yu. M., Tsimafeyev I. V. Phase 1b multicenter study of the safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy for extracranial renal cell carcinoma metastases in combination with tyrosine kinase inhibitors or checkpoint inhibitors (VOLGA STUDY). *Malignant Tumours*. 2019;9(3):57-64 (In Russ)

PHASE 1B MULTICENTER STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY FOR EXTRACRANIAL RENAL CELL CARCINOMA METASTASES IN COMBINATION WITH TYROSINE KINASE INHIBITORS OR CHECKPOINT INHIBITORS (VOLGA STUDY)

N. V. Dengina¹, T. Mitin², S. V. Gamayunov³, S. Z. Safina⁴, Yu. M. Kreinina⁵, I. V. Tsimafeyev⁶

1. *Ulyanovsk Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia*

2. *Oregon Health and Science University, Portland, USA*

3. *Medical Radiology Research Centre named after A. F. Tsyb — Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Obninsk, Russia*

4. *Republic Clinical Cancer Center, Kazan, Russia*

5. *Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Moscow, Russia*

6. *Kidney Cancer Research Bureau, Moscow, Russia*

Abstract:

Background. Tyrosine kinase inhibitors (TKI) and checkpoint inhibitors (CI) have been established as effective treatment for mRCC, but only a minority of patients achieves complete response and additional strategies are necessary to improve the efficacy of these agents. We have designed a prospective phase 1b «Volga» study to determine the safety and efficacy of extracranial SBRT in patients with clear-cell mRCC.

Methods. Patients were included if they had stable disease for at least 4 months on TKI or CI. SBRT was delivered to an organ with multiple comparable lesions, where one lesion was in the treatment target (target lesion) and the other lesion was intentionally left untreated (control lesion). Dose of radiation and number of fractions were determined based on target lesion localization and the proximity of organs at risk. Response in both target and control lesions was scored using RECIST 1.1 criteria at least 2 months after completion of SBRT. Primary endpoint was the rate of adverse events of SBRT and secondary endpoints included the rate of reduction in target lesion size and time to progression of the first (target) and the second (control) lesions.

Results. 17 patients were enrolled since November 2016 (14 men and 3 women, median age — 54,5 years old, range 32–72), 6 of them initially were diagnosed with metastatic RCC and the reminders developed distant metastases within 6 months — 5 years since radical nephrectomy. Twelve patients received TKI and 5 received nivolumab. SBRT was delivered to lungs (n=5), bones (n=4), lymph nodes (n=4), liver (n=1), primary RCC (n=1), and locally recurrent RCC (n=2). Equivalent Dose (EQD) with alpha/beta ratio of 2.6 was 114 Gy (range, 40–276 Gy). With a median follow-up of 8 months (range, 3–18), cumulative rate of SBRT-related toxicity (grade 1) was 12% (n=2), consisting of esophagitis (n=1) and skin erythema (n=1). No grade 2 or higher toxicity was detected. Radiographic response in the target lesion was seen in 13 patients (76%), with complete response in 5 (29%) patients and partial response in 8 (47%) including abscopal effect in 1 patient. Control lesions remained stable in 16 patients. The difference between response in target and control lesions as judged by mean sizes of these lesions before and at 2 months after SBRT was statistically significant ($p<0.01$). Fraction size of equal to or greater than 10 Gy was associated with complete response in the target lesion ($p<0.01$).

Conclusion. Extracranial SBRT in patients with mRCC treated with TKI or CI is well tolerated and could be effective. This approach will be studied in an expanded cohort of patients.

Key words: metastatic renal-cell carcinoma, stereotactic body radiotherapy, targeted therapy, immunotherapy

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Dengina, MD, PhD, Head of Radiotherapy Department, Ulyanovsk Regional Clinical Cancer Center, assistant professor at the Oncology and Radiology Department, medical faculty of Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia, e-mail: indigo.radonc@gmail.com

Timur V. Mitin, MD, PhD, DSc, Radiation Medicine, Oregon Health & Science University, Portland, USA

Sergey V. Gamayunov, MD, PhD, Oncology surgeon, Head Department of Thoracic Radiation Therapy and Surgery; Medical Radiology Research Centre named after A. F. Tsyb — Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Obninsk, Russia

Sufia Z. Safina, MD, PhD, Head of Medical Oncology Department, Republic Clinical Cancer Center, Kazan, Russia,

Yulia M. Kreinina, MD, PhD, DSc, Oncologist, Leading Research Associate Laboratory of Innovative Technology in the Radiation Therapy and Chemo-Radiation Therapy of Malignancies, Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Moscow, Russia

Ilya V. Tsimafeyev, MD, Director of Kidney Cancer Research Bureau, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Tsimafeyev I, Zolotareva T, Varlamov S, et al. Five-year Survival of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Russian Federation: Results From the RENSUR5 Registry. *ClinGenitourin Cancer*. 2017 Dec;15 (6):e1069-e1072.
2. Eggen SE, Yossepowitch O, Pettus JA, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J ClinOncol* 2006;24:3101–3106.
3. Alongi F, Arcangeli S, Triggiani L, Mazzolaa R, Buglione di Monale e Bastiac M, Fersinoa S, Baiguini A, Jereczek-Fossa BA, Magrini SM. Stereotactic ablative radiation therapy in renal cell carcinoma: From oligometastatic to localized disease. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 2017;117:48–56

Собственные исследования

4. Dengina N, Tsimafeyeu I, Mitin T. Current role of radiotherapy for renal-cell carcinoma: review. *Clinical Genitourinary Cancer* 2017;15 (2):183–187.
5. Cancer Genome Atlas Research Network, 2013. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499:43–49.
6. Kim WH, Kim DG, Han JH, Paek SH, Chung HT, Park CK., et al. Early significant tumor volume reduction after radiosurgery in brain metastases from renal cell carcinoma results in long-term survival. *Int J RadiatOncolBiolPhys.* 2012;82 (5):1749–55.
7. Amini, A., Altoos, B., Bourlon, M. T., Bedrick, E., Bhatia, S., Kessler, E. R., et al. Local control rates of metastatic renal cell carcinoma (RCC) to the bone using stereotactic body radiation therapy: is RCC truly radioresistant? *Pract. Radiat. Oncol.* 2015;5 (6):e589 — e596.
8. Ranck, M. C., Golden, D. W., Corbin, K. S., Hasselle, M. D., Liauw, S. L., Stadler, W. M., et al. Stereotactic body radiotherapy for the treatment of oligometastatic renal cell carcinoma. *Am. J. Clin. Oncol.* 2013;36 (6):589–595.
9. De Wolf K, Vermaelen K, De Meerleer G, Lambrecht BN, Ost P. The potential of radiotherapy to enhance the efficacy of renal cell carcinoma therapy. *Oncoimmunology.* 2015 May 27;4 (10):e1042198.
10. Folkert MR, Timmerman RD. Stereotactic ablative body radiosurgery (SABR) or Stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Advanced Drug Delivery Reviews* 2017;109:3–14.
11. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, Geogre S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–1813.
12. Deacon J, Peckham MJ, Steel GG. The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the cell survival curve. *RadiatOncol* 1984;2 (4):317–323.
13. Ning S, Trisler K, Wessels BW, Knox SJ. Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy in vitro and in vivo in human renal cell carcinoma xenografts. *Cancer.* 1997;80 (12):2519–2528.
14. Garcia-Barros, M., Paris, F., Cordon-Cardo, C., Lyden, D., Rafii, S., Haimovitz-Friedman, A., et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 2003;300 (5622):1155–1159.
15. Qian, C. N., Huang, D., Wondergem, B., Teh, B. T. Complexity of tumor vasculature in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115 (10 Suppl): 2282–2289.
16. De Meerleer G, Khoo V, Escudier B, Joniau S, Bossi A, Ost P., et al. Radiotherapy for renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15 (4):e170–7.
17. Park S, Kim KH, Rhee WJ, Lee J, Cho Y, Koom WS. Treatment outcome of radiation therapy and concurrent targeted molecular therapy in spinal metastasis from renal cell carcinoma. *RadiatOncol J* 2016;34 (2):128–134.
18. Ishiyama H, Teh BS, Ren H, Chiang S, Tann A, Blanco AI, Paulino AC, Amato R. Spontaneous regression of thoracic metastases while progression of brain metastases after stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma: abscopal effect prevented by the blood-brain barrier? *Clin Genitourin Cancer* 2012; 10 (3):196–8.
19. Wersall PJ, Blomgren H, Pisa P, Lax I, Kalkner KM, Svedman C. Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2006; 45 (4):493–7.
20. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, Sarfraz Y, Diamond JM, Schneider RJ, Inghirami G, Coleman CN, Formenti SC, Demaria S. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumor immunogenicity. *Nat Commun* 2017;8:15618 DOI: 10.1038