

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.86>

Результаты применения экстракраниальной стереотаксической лучевой терапии при почечно-клеточном раке

П.Д. Демешко

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

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №3. – С. 86-93.

The results of the application of extracranial stereotaxic method in renal cell carcinoma

P.D. Dziameshka

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(3):86-93.

Резюме.

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

Материал и методы. В исследование включены 20 пациентов, которым в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период 2018-2021 гг. была проведена САЛТ по поводу впервые выявленной опухоли почки. 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 $BED_{\alpha/\beta 3 \text{ Гр}} = 240$ Гр, $BED_{\alpha/\beta 10 \text{ Гр}} = 105$ Гр. Конечными точками исследования являлись выживаемости до локального прогрессирования (ВЛП), скорректированная (СВ) и общая выживаемость (ОВ).

Результаты. У всех пациентов при первичном контроле был достигнут локальный контроль заболевания (у 1 в виде полной регрессии, у 16 в виде стабилизации заболевания, в 3 случаях – частичная регрессия опухоли). Частота местного прогрессирования опухоли у пациентов с локализованным раком почки за проведенный период наблюдения составила 0%, 3-летняя ВЛП составила 100%. Вместе с тем, у 1 пациента имело место прогрессирование заболевания с развитием отдаленных метастазов, безметастатическая выживаемость составила 93,7%. За период наблюдения, медиана которого составила 20,1 месяца, умерло 3 человека, все – от причин, не связанных с раком почки. 3-летняя скорректированная выживаемость составила 100%, общая выживаемость – 78,3%.

Заключение. Разработанный и апробированный метод стереотаксической лучевой терапии при раке почки I ст. характеризуется удовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами и может применяться у пациентов с наличием противопоказаний к хирургическому лечению или отказе от хирургического лечения, а также имеющих высокий риск развития послеоперационных осложнений.

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

Abstract.

Objectives. To evaluate the survival rate of patients with stage I renal cell carcinoma (RCC) treated with stereotaxic ablation body radiotherapy (SABR).

Material and methods. A total included 20 patients treated with SABR at N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus during the period from 2018 to 2021. The inclusion criteria were: stage I kidney cancer, the presence of contraindications to surgical treatment, or refusal of surgical treatment, as well as a high risk of postoperative complications. The studies included patients with tumors ≤ 5 cm in size. The treatment was carried out on the TrueBeam STx device (Varian Medical Systems, USA). The prescribed dose was 48 Gy in 4 fractions, the biologically effective dose was $BED_{\alpha/\beta 3 \text{ Gy}} = 240$ Gy,

$BED_{\alpha/\beta 10\text{Gy}}=105\text{ Gy}$. The endpoints of the study were the local progression survival (LPS), cancer-specific survival (CSS), and overall survival (OS).

Results. Local control of the disease was achieved in all patients (in 1 of them in the form of complete regression, in 16 – in the form of stabilization of the disease, in 3 cases – partial regression of the tumor). The frequency of local tumor progression in patients with localized kidney cancer (LKC) during the observation period was 0%, 3-year LPS was 100%. At the same time, 1 patient had progression of the disease with the development of distant metastases, the metastatic-free survival was 93.7%. During the median follow-up period of 20.1 months, 3 patients died, all because of causes not related to kidney cancer. The 3-year adjusted survival rate was 100% and overall survival was 78.3%.

Conclusions. SABR for stage I kidney cancer is characterized by satisfactory immediate and long-term results and can be used in patients with contraindications to surgical treatment, or refusal of surgical treatment, as well as in those with a high risk of postoperative complications.

Keywords: renal cell carcinoma, stereotactic radiotherapy, overall survival.

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 неоперабельных пациентов с небольшими первичными опухолями альтернативным подходом является абляция опухоли, а также стереотаксическая абляционная лучевая терапия (САЛТ) [1-3]. Стереотаксическая абляционная 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 кровотечению [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, вклю-

чая 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).

Цель настоящего исследования – оценка непосредственных и отдаленных результатов применения САЛТ у неоперабельных пациентов с локализованным раком почки.

Материал и методы

В проспективное исследование включено 20 пациентов в возрасте от 60 до 80 лет (медиана возраста – лет 70), которым в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период 2018-2021 гг. была проведена САЛТ по поводу впервые выявленной опухоли почки. 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 14 пациентов верификация не выполнялась ввиду отсутствия технической возможности проведения биопсии (высокий риск повреждения прилегающих органов), в ука-

занных 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 $BED_{\alpha/\beta 3 \text{ Гр}} = 240 \text{ Гр}$, $BED_{\alpha/\beta 10 \text{ Гр}} = 105 \text{ Гр}$.

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

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;

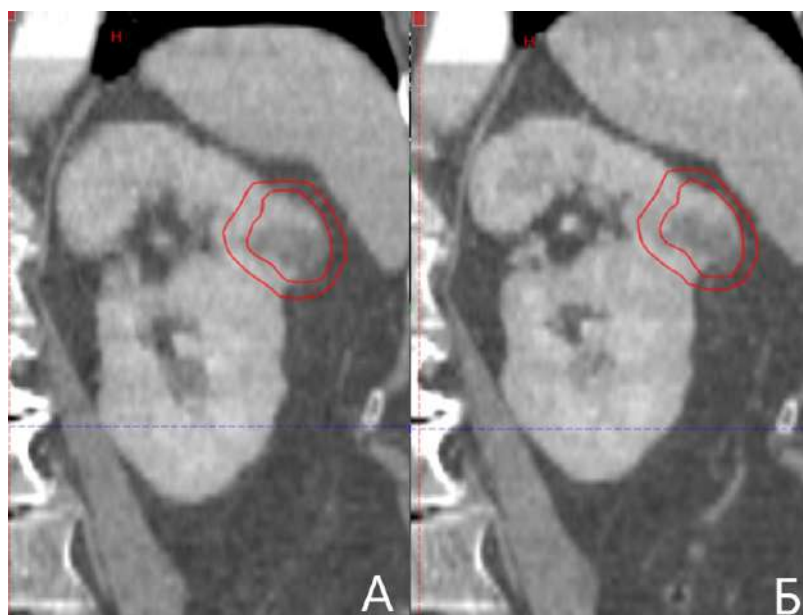


Рисунок 1 – Оконтурирование клинического и планируемого объемов облучения: А – фаза выдоха; Б – фаза вдоха

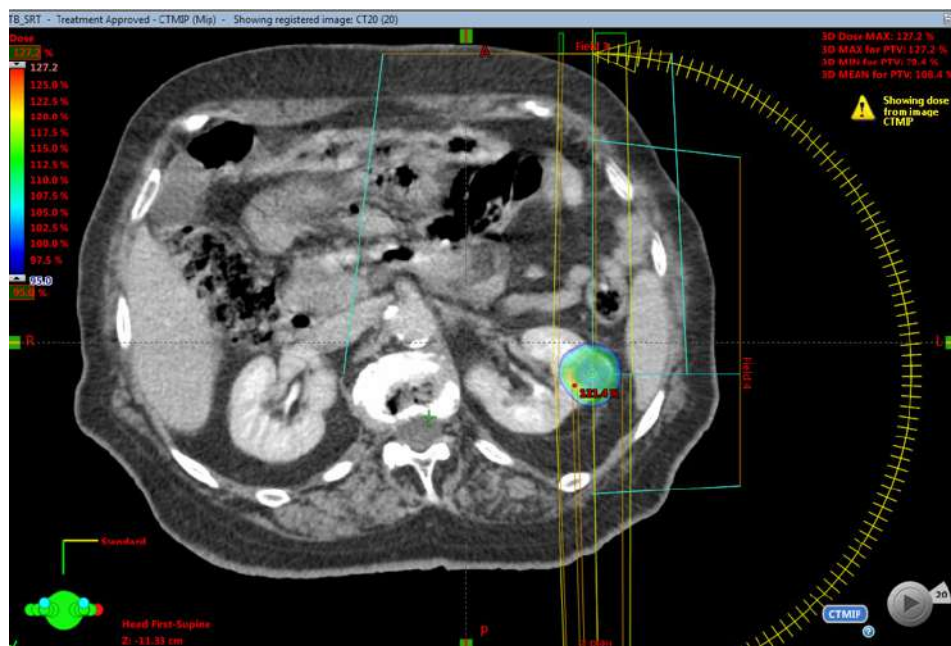


Рисунок 2 – Типичный план облучения по методике VMAT

г) прогрессирование – увеличение размеров очага на 20% и более. Критерием достижения локального контроля считали стабилизацию или частичный эффект.

Отдаленные результаты оценены по показателям выживаемости до локального прогрессирования, скорректированной и общей выживаемости.

Результаты

Все пациенты завершили запланированный курс лечения, перерывы между фракциями сверх запланированных отсутствовали. У 6 из 20 (30%) 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 23. У всех пациентов при первичном контроле был достигнут локальный контроль заболевания (у 1 в виде полной регрессии, у 16 в виде стабилизации заболевания, в 3 случаях – частичная регрессия опухоли).

На рисунке 3 приведен пример полной регрессии опухоли левой почки через 1,5 года по-

сле стереотаксического облучения.

Частота местного прогрессирования опухоли у пациентов с локализованным раком почки за проведенный период наблюдения (медиана наблюдения – 15 месяцев) составила 0%, 3-летняя ВЛП составила 100%. Вместе с тем, у 1 пациента имело место прогрессирование заболевания с развитием отдаленных метастазов, безметастатическая выживаемость составила 93,7%.

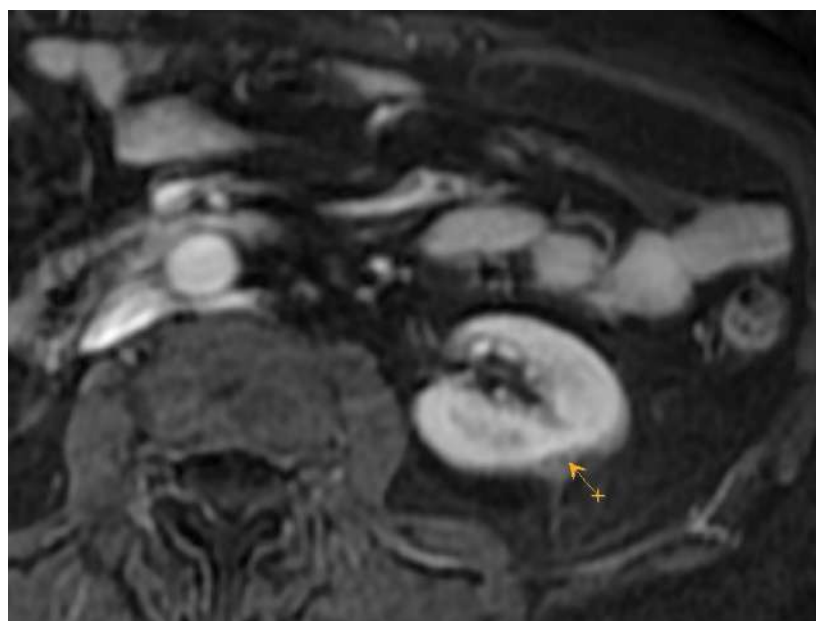
За период наблюдения, медиана которого составила 20,1 месяца, в группе первичных пациентов умерло 3 человека, все – от причин, не связанных с раком почки. 3-летняя скорректированная выживаемость составила 100%, общая выживаемость – 78,3%.

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,



А



Б

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

применяемые при гипофракционированной лучевой терапии (в том числе САЛТ), могут преодолеть внутреннюю радиорезистентность ПКР. При более высоких дозах облучения альтернативные механизмы гибели клеток ПКР, такие как керамид-индуцированный апоптоз, становятся преобладающими [8]. Апоптоз эндотелиальных клеток, основанный на керамидном пути, считается важным механизмом действия крупнофракционной лучевой терапии 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 проапоптотический белок керамид 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 сфингомиели-

назой, 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 16 из 23 облученных опухолей (69,6%), полная и частичная регрессия достигнута соответственно у 1 и 3 пациентов, при этом случаев продолженного роста не отмечено. 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 однофракционного 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, соответствовавший 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 реоблучения) 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

Разработанный и апробированный метод стереотаксической лучевой терапии при раке почки I ст. характеризуется удовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами и может применяться у пациентов с наличием противопоказаний к хирургическому лечению или отказе от хирургического лечения, а также имеющих высокий риск развития послеоперационных осложнений.

Источник финансирования: Работа выполнена в рамках задания 03.07 «Разработать и внедрить метод лечения пациентов, страдающих первичным и метастатическим раком почки, с использованием стереотаксической лучевой терапии» Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограмма «Злокачественные опухоли».

Funding: The research was performed within the frames of the task 03.07 “To elaborate and implement a method of treating patients suffering from primary and metastatic kidney cancer with the use of stereotaxic method” of the State Research Program (GPNI) “Scientific and technical quality assurance and accessibility of medical service” of the subprogram “Malignant tumors”.

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 Mar. Vol. 29, N 3. P. 222–228. doi: 10.1111/iju.14758
2. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update / M. Rouprêt [et al.] // *Eur. Urol.* 2021 Jan. Vol. 79, N 1. P. 62–79. doi: 10.1016/j.eururo.2020.05.042
3. Роль стереотаксической лучевой терапии при почечно-клеточном раке / П.Д. Демешко [и др.] // *Онкол. 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 May. Vol. 6, N 5. 100692. doi: 10.1016/j.adro.2021.100692
5. Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma and adrenal metastases / G. Kothari [et al.] // *Chin. Clin. Oncol.* 2017 Sep. Vol. 6, suppl. 2. P. S17. doi: 10.21037/cco.2017.06.30
6. Deschavanne, P. J. A review of human cell radiosensitivity in vitro / P. J. Deschavanne, B. Fertil // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996 Jan. Vol. 34, N 1. P. 251–266. doi: 10.1016/0360-3016(95)02029-2
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 Dec. Vol. 80, N 12, suppl. P. 2519–2528. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19971215)80:12+<2519::aid-ncr26>3.3.co;2-t
8. Radiotherapy for renal-cell carcinoma / G. De Meerleer [et al.] // *Lancet Oncol.* 2014 Apr. Vol. 15, N 4. P. e170–e177. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70569-2
9. Kolesnick, R. Radiation and ceramide-induced apoptosis / R. Kolesnick, Z. Fuks // *Oncogene.* 2003 Sep. Vol. 22, N 37. P. 5897–5906. doi: 10.1038/sj.onc.1206702
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 Feb. Vol. 273, N 7. P. 4081–4088. doi: 10.1074/jbc.273.7.4081
11. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis / M. Garcia-Barros // *Science.* 2003 May. Vol. 300, N 5622. P. 1155–1159. doi: 10.1126/science.1082504
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 Sep. Vol. 4, N 9. P. 979–986. doi: 10.4161/cbt.4.9.1915
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, N 4. P. 493–497. doi: 10.1080/02841860600604611
14. The abscopal effect of radiation therapy / D. J. Craig [et al.] // *Future. Oncol.* 2021 May. Vol. 17, N 13. P. 1683–1694. doi: 10.2217/fon-2020-0994
15. The abscopal effect: a review of pre-clinical and clinical advances / J. R. Janopaul-Naylor [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Oct. Vol. 22, N 20. 11061. doi: 10.3390/ijms222011061
16. The abscopal effect in the era of checkpoint inhibitors / O. Kodet [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Jul. Vol. 22, N 13. 7204. doi: 10.3390/ijms22137204
17. Abscopal effect in the radio and immunotherapy / A. M. Pevzner [et al.] // *Radiat. Oncol. J.* 2021 Dec. Vol. 39, N 4. P. 247–253. doi: 10.3857/roj.2021.00115
18. Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors / M. Staehler [et al.] // *J. Urol.* 2015 Mar. Vol. 193, N 3. P. 771–775. doi: 10.1016/j.juro.2014.08.044
19. McBride, S. M. A phase I 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 Oct. Vol. 87, N 2, suppl. P. S84. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.218
20. A prospective phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma / C. Svedman [et al.] // *Acta. Oncol.* 2006. Vol. 45, N 7. P. 870–875. doi: 10.1080/02841860600954875

Поступила 13.04.2022 г.

Принята в печать 08.06.2022 г.

References

1. Bianchi L, Chessa F, Piazza P, Ercolino A, Mottaran A, Recenti D, et al. Percutaneous ablation or minimally invasive partial nephrectomy for cT1a renal masses? A propensity score-matched analysis. *Int J Urol.* 2022 Mar;29(3):222-228. doi: 10.1111/iju.14758
2. Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. *Eur Urol.* 2021 Jan;79(1):62-79. doi: 10.1016/j.eururo.2020.05.042
3. Demeshko PD, Polyakov SL, Stepanovich EA, Shecherbachenyaga AG, Minailo II. The significance of stereotaxic radiotherapy in renal-cell carcinoma. *Oncol Zhurn.* 2019;13(1):110-6. (In Russ.)
4. Schoenhals JE, Mohamad O, Christie A, Zhang Y, Li D, Singla N, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for oligoprogressive renal cell carcinoma. *Adv Radiat Oncol.* 2021 May;6(5):100692. doi: 10.1016/j.adro.2021.100692
5. Kothari G, Louie AV, Pryor D, Vela I, Lo SS, Teh BS, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma and adrenal metastases. *Chin Clin Oncol.* 2017 Sep;6(Suppl 2):S17. doi: 10.21037/cco.2017.06.30
6. Deschavanne PJ, Fertil B. A review of human cell radiosensitivity in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Jan;34(1):251-66. doi: 10.1016/0360-3016(95)02029-2.
7. 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 Dec;80(12 Suppl):2519-28. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19971215)80:12+<2519::aid-ncr26>3.3.co;2-t
8. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70569-2
9. Kolesnick R, Fuks Z. Radiation and ceramide-induced

- apoptosis. *Oncogene*. 2003 Sep;22(33):5897-906. doi: 10.1038/sj.onc.1206702
10. Marathe S, Schissel SL, Yellin MJ, Beatini N, Mintzer R, Williams KJ, et al. Human vascular endothelial cells are a rich and regulatable source of secretory sphingomyelinase. Implications for early atherogenesis and ceramide-mediated cell signaling. *J Biol Chem*. 1998 Feb;273(7):4081-8. doi: 10.1074/jbc.273.7.4081
 11. 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 May;300(5622):1155-9. doi: 10.1126/science.1082504
 12. Sathishkumar S, Boyanovsky B, Karakashian AA, Rozenova K, Giltaiy NV, Kudrimoti M, et al. Elevated sphingomyelinase activity and ceramide concentration in serum of patients undergoing high dose spatially fractionated radiation treatment: implications for endothelial apoptosis. *Cancer Biol Ther*. 2005 Sep;4(9):979-86. doi: 10.4161/cbt.4.9.1915
 13. 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. doi: 10.1080/02841860600604611
 14. Craig DJ, Nanavaty NS, Devanaboyina M, Stanbery L, Hamouda D, Edelman G, et al. The abscopal effect of radiation therapy. *Future Oncol*. 2021 May;17(13):1683-94. doi: 10.2217/fon-2020-0994
 15. Janopaul-Naylor JR, Shen Y, Qian DC, Buchwald ZS. The abscopal effect: a review of pre-clinical and clinical advances. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct;22(20):11061. doi: 10.3390/ijms222011061
 16. Kodet O, Němejcova K, Strnadová K, Havlínová A, Dundr P, Krajsová I, et al. The abscopal effect in the era of checkpoint inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul;22(13):7204. doi: 10.3390/ijms22137204
 17. Pevzner AM, Tsyganov MM, Ibragimova MK, Litvyakov NV. Abscopal effect in the radio and immunotherapy. *Radiat Oncol J*. 2021 Dec;39(4):247-53. doi: 10.3857/roj.2021.00115
 18. Staehler M, Bader M, Schlenker B, Casuscelli J, Karl A, Roosen A, et al. Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors. *J Urol*. 2015 Mar;193(3):771-5. doi: 10.1016/j.juro.2014.08.044
 19. McBride SM, Wagner AA, Kaplan ID. A phase 1 dose-escalation study of robotic radiosurgery in inoperable primary renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Oct;87(2 Suppl):S84. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.218
 20. Svedman C, Sandström P, Pisa P, Blomgren H, Lax I, Kalkner KM, et al. A prospective phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol*. 2006;45(7):870-5. doi: 10.1080/02841860600954875

Submitted 13.04.2022

Accepted 08.06.2022

Сведения об авторах:

П.Д. Демешко – д.м.н., доцент, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, <https://orcid.org/0000-0001-8629-2830>

E-mail: pdemeshko@icloud.com – Демешко Павел Дмитриевич

Information about authors:

P.D. Dziameshka – Doctor of Medical Sciences, associate professor, chief researcher of the laboratory of radiation therapy, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0001-8629-2830>

E-mail: pdemeshko@icloud.com – Pavel D. Dziameshka