

¹ *ГУЗ областной клинический
онкологический диспансер
(Ульяновск, Россия)*

² *Oregon Health and Science
University
(Oregon, USA)*

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: NOTABENE ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ОНКОЛОГА

Н.В. Деньгина¹, Т.В. Митин²

RADIATION ONCOLOGY: NOTA BENE FOR PRACTICING ONCOLOGISTS

Н.В. Деньгина¹

*Кандидат медицинский наук, радиологическое отделение,
ГУЗ областной клинический онкологический диспансер,
432017, Россия, Ульяновск, ул.12 Сентября, 90.
Тел.: 8 (8422) 327547,
E-mail: indigo171201@yaboo.com.*

Т.В. Митин²

*Доктор медицинских наук, Department of Radiation Medicine,
Oregon Health and Science University,
97239, USA, OR, Portland, SW Sam Jackson Park Rd, 3181.
Phone: +15036814200,
E-mail: mitin@ohsu.edu.*

N.V. Dengina¹

*Candidate of Medicine, Radiotherapy Department,
Regional clinical oncological dispensary,
432017, Russia, Ulyanovsk, 12th of September Street, 90.
Phone: 8 (8422) 327547,
E-mail: indigo171201@yaboo.com.*

T.V. Mitin²

*Doctor of Medicine, Department of Radiation Medicine,
Oregon Health and Science University,
97239, USA, OR, Portland, SW Sam Jackson Park Rd, 3181.
Phone: +15036814200,
E-mail: mitin@ohsu.edu.*

Радиационная онкология представляет собой особую клиническую дисциплину, рождённую на стыке нескольких наук. Её развитие в последние годы настолько динамично, что владеть в полном объёме всей новой информацией в отношении метода лучевой терапии, не посвящая этому свою каждодневную деятельность, невозможно. Именно поэтому присутствие радиотерапевта в составе мультидисциплинарной команды специалистов, принимающих решение о лечении онкологического больного, строго обязательно. Именно эта идея становится красной линией в данной статье, посвященной также различным аспектам лучевой терапии, о которых необходимо знать практикующему онкологу.

Ключевые слова: *лучевая терапия, мультидисциплинарный консилиум, химиолучевое или тримодальное лечение, оценка эффекта облучения, комбинация радиотерапии и иммунотерапии.*

Radiation oncology is a unique clinical specialty that was born on the crossroad of several scientific fields. In the past several years the growth of this field has rapidly accelerated, making the mastery of all new clinical information without daily practice and dedicated learning simply impossible.

For this reason, the presence and active participation of a radiation oncologist in the multidisciplinary team that determines and recommends to cancer patients treatment strategies is obligatory. This will be a constantly recurring leitmotif in this article, which will be dedicated to various aspects of radiation therapy that any practicing oncologist should be familiar with.

Keywords: radiation oncology, multidisciplinary team, chemoradiotherapy, trimodality treatment, radiotherapy effect evaluation, combination of radiotherapy and immunotherapy.

Радиотерапевты часто шутят: никто не знает лучше, когда, кого и, главное, как нужно облучать, чем... представители других онкологических специальностей. Искренне считая свой метод лечения наиболее важным, приносящим наибольший вклад в общее дело, мы все порой устраиваем словесные баталии, исходя, тем не менее, из одной благой цели: достижение наилучшего эффекта лечения с минимальными осложнениями у наших пациентов. Но такой оптимальный результат у большинства больных можно получить, лишь придерживаясь определённых правил, действуя в мультидисциплинарной команде, основываясь на строгом понимании сути используемого метода, а также великого множества тонкостей и нюансов, приходящих, чаще всего, с приобретаемым опытом. В немалой степени всё это касается радиотерапии – элегантного, точного, красивого метода, рожденного на стыке многих научных дисциплин (физики, радиобиологии, биохимии и др.). «Волшебный луч» – пучок ионизирующего излучения – способен на многие подвиги: стать сродни скальпелю хирурга и за один лишь сеанс облучения «выжечь» опухолевый очаг из ткани практически любого органа или, наоборот, медленно, но верно покрывая массивный опухолевый объём, заставить его съжаться, отойти от жизненно важных структур и предоставить хирургу более удобное поле для деятельности; проникнуть глубоко в тело в виде потока протонов или ионов, не оставив на пути своего пробега никаких изменений, но «полюхнуть» локальным взрывом в глубине опухоли. В то же время несоблюдение определенных условий облучения грозит обернуться серьезными проблемами, вплоть до настоящей катастрофы.

О реалиях метода лучевой терапии, которые должны быть предельно ясны практикующему онкологу, пойдет речь в этой статье.

NOTA BENE №1: радиационный онколог должен изначально участвовать в составлении плана лечения каждого пациента

Порой сообщение о необходимости пройти курс лучевой терапии сваливается на пациента, как снег на голову. Ситуации, когда больного берут на операцию, недооценив степень распространения процесса либо не до конца обследовав, по единоличному решению хирурга без обсуждения случая в мультидисциплинарной команде врачей, увы, продолжают случаться. И когда в ходе операции опухоль демонстрирует большую распространённость, нежели это ожидалось, или

удалить ее радикально не представляется возможным, на послеоперационном этапе речь обязательно пойдет о лучевой терапии для поддержания локального контроля, что во многих случаях сказывается и на улучшении показателей выживаемости.

Один из примеров тому – ранний рак молочной железы. Поскольку радикальная мастэктомия, особенно на фоне успешного развития пластической хирургии, продолжает оставаться вариантом предпочтительного выбора среди многих больных ранним раком молочной железы, порой хирурги заверяют своих пациенток, что в случае выбора мастэктомии лучевая терапия будет не нужна. И когда впоследствии радиотерапевт консультирует больную, у которой после радикальной мастэктомии выявляются вовлеченные лимфоузлы, зачастую возникают сложности с объяснением, почему же хирурги были не совсем правы в своем утверждении. А подобные ситуации весьма нередки. Все мы помним, что лучевая терапия играет важнейшую роль в лечении пациенток с вовлеченными лимфоузлами, причем несколько рандомизированных исследований показали увеличение общей выживаемости больных после мастэктомии и с минимальным количеством позитивных лимфоузлов. И Оксфордский мета-анализ [1] подтвердил это, продемонстрировав снижение риска смерти от рака молочной железы у таких больных на 7,9% за 20 лет, квалифицировав преимущества в общей выживаемости почти в 10% как экстраполяцию преимуществ в локальном контроле при проведении адьювантной лучевой терапии. Поэтому радиационные онкологи всегда должны быть включены в мультидисциплинарные обсуждения сразу после биопсии и постановки диагноза рака молочной железы. Это наилучший момент для хирургов, радиотерапевтов и химиотерапевтов обсудить различные лечебные опции, объяснить целесообразность неоадьювантной химиотерапии или гормонотерапии, обозначить возможные косметические последствия органосохраняющего лечения с применением лучевой терапии или без нее, особенно у пожилых пациенток, и мастэктомии (не забыв упомянуть о влиянии облучения на выбор вариантов реконструкции), развеять страхи, связанные с необходимостью подвергаться ионизирующему излучению, а также предупредить больных о возможном адьювантном облучении даже после мастэктомии. Совместное общение хирурга и радиотерапевта именно до операции чрезвычайно важно еще и потому, что радиационный онколог может подсказать хирургу, как максимально помочь в дальнейшем лучевой терапии,

как сделать ее более эффективной (например, установив маркеры в ложе удаленной опухоли молочной железы после лампэктомии или после операции по поводу локализованного рака поджелудочной железы) и более безопасной, производя транспозицию сальника в малый таз с целью отодвигания тонкого кишечника из будущего поля облучения.

Консультация радиотерапевта должна состояться на самых ранних этапах планирования лечения, чтобы для каждого индивидуального пациента был составлен наилучший алгоритм действий, с учетом стадии, морфологии, уровня опухолевых маркеров, состояния больного, его возраста, а также, что немаловажно, его предпочтений. И если речь действительно пойдет о лучевой терапии, молвить решающее слово об этом должен именно радиационный онколог, специалист, способный наиболее компетентно ответить на все вопросы пациента, связанные с этим особым методом локального лечения.

NOTA BENE №2: лучевая терапия – это не вспомогательный метод лечения

Лучевая терапия – один из «китов», на которых держится успех лечения онкологического пациента, совместно с хирургическим и лекарственными методами и иммунотерапией.

Облучение способно привести к полной регрессии опухоли и успешно может применяться для радикального лечения больных раком предстательной железы, шейки матки, гортани и др. Добавление химиотерапии одновременно к облучению усиливает повреждающий эффект излучения, хотя и увеличивает его токсичность. Но во многих случаях такая комбинация способна изменить подход к ведению больных даже с теми опухолями, в лечении которых хирургический метод всегда занимал лидирующую позицию. Так, единственным радикальным методом для рака пищевода вне шейного отдела традиционно считалась операция, одна из самых сложных в торакальной хирургии, подразумевающая немалый процент послеоперационной летальности. Но в изолированном варианте хирургический метод применяется только при I стадии процесса; в остальных ситуациях наиболее эффективным в плане улучшения общей выживаемости считается тримодальное лечение с химиолучевой терапией наноадьювантном этапе. Как показывают результаты крупного исследования CROSS [2], курс облучения с одновременной химиотерапией карбоплатином и паклитакселом позволяет не только вдвое увеличить медиану выживаемости по сравнению с только операцией (48,6 месяцев против 24), а при плоскоклеточном раке даже вчетверо (81,6 месяцев против 21,1), но и достичь 29% полных патоморфологических регрессий. Подобные результаты наводят на мысль о том, что почти треть пациентов могут обойтись без операции и продолжать жить даль-

ше с сохраненным органом, избежав реального риска послеоперационной летальности. Авторы крупного европейского мультицентрического исследования отследили судьбы двух групп пациентов: в первой из них 540 больных прошли тримодальное лечение, а во второй 308 больных после химиолучевого лечения оставались под наблюдением минимум 3 месяца и более и подвергались спасительной операции в случае наличия явной жизнеспособной опухоли или развития рецидива [3]. Никакой достоверной разницы в результатах как 3-летней безрецидивной (39,2% против 32,8%; $p=0,232$), так и 3-летней общей выживаемости (43,3% против 40,1%; $p=0,542$) показано не было. Напрашивается вывод: если достигнут хороший клинический ответ на химиолучевое лечение, то отсрочивание операции до местного рецидива может быть вполне оправданным. Возможно, что немалой части больных из этой группы операция и вовсе не потребуется.

Еще один пример – рак прямой кишки. Хотя тримодальное лечение в настоящее время является основным лечебным алгоритмом для местнораспространенного рака прямой кишки, около 20% больных имеют полный клинический ответ на неоадьювантное химиолучевое лечение. Доказательных данных в отношении безопасности динамического наблюдения таких больных (физические осмотры, ректоскопия, тазовая МРТ) пока нет. Этот подход был впервые предложен в Бразилии и не так давно подтвержден крупным британским исследованием OpCoRe, которое выявило 70% шанс достичь стойкий локальный контроль без операции у тех больных, у которых отмечен клинический ответ, что в свою очередь приводит к более длительному периоду жизни без колостомы, что особенно важно для пациентов с низкорасположенными опухолями [4]. Такая стратегия не ухудшала ни безметастатическую, ни общую выживаемость за 3 года, продемонстрировав свою безопасность.

В ряде ситуаций лучевая терапия может стать адекватной заменой операции, если подвести к опухоли большие дозы излучения за один или ограниченное число сеансов. Речь идет о методе стереотаксической лучевой терапии или радиохимиотерапии, особом виде дистанционной лучевой терапии, позволяющем производить высокоточную доставку к опухоли большой «хирургической» дозы излучения с минимизацией облучения здоровых тканей. Внедрение этого метода при немелкоклеточном раке легкого носило поистине революционный характер и имело важное медико-социальное значение.

Хирургическое лечение традиционно считалось оптимальным методом для локализованного немелкоклеточного рака лёгкого, однако оно может быть выполнено менее чем у половины больных старше 75 лет по причине возраста и солидного груза сопутствующих заболеваний. При этом частота местных

рецидивов при конвенциональной лучевой терапии достигает 40%. Зачастую подобным больным даже с опухолями малого размера, имеющим неплохой шанс на излечение, в каком-либо лечении было отказано – пока метод стереотаксической лучевой терапии не продемонстрировал эффективность в качестве неинвазивной альтернативы хирургии. Опубликованные в июне 2015 г. результаты двух исследований III фазы STARS и ROSEL [5] позволили сделать вывод, что стереотаксическое облучение обладает лучшей переносимостью и эффективностью по сравнению с хирургическим лечением. При значительно меньшем проценте осложнений 3 степени (10% против 44%) показатели 3-летней общей выживаемости и 3-летней безрецидивной выживаемости в группах стереотаксической лучевой терапии и хирургического лечения составили 95% и 79% ($p < 0,05$), 86% и 80% ($p = 0,54$), соответственно. Таким образом, стереотаксическая лучевая терапия может рассматриваться в качестве основного вида лечения при НМРЛ I стадии и у сохраненных операбельных пациентов. Предполагается продолжение исследований для возможности оценки результатов за более длительное время.

NOTA BENE №3: эффект лучевой терапии никогда не оценивается сразу после ее окончания

Можно понять нетерпение пациента, который изо дня в день задает один и тот же вопрос лечащему врачу-радиотерапевту: уменьшилась ли моя опухоль? Какие сдвиги сегодня? Профессиональный же онколог никогда не должен судить об эффекте лучевой терапии, пока не прошло минимум полтора-два месяца после её окончания. Согласно методологии проведения клинических исследований, среди конечных целей испытаний 2 фазы (оценивающих эффективность новых методов или их комбинаций), включающих в себя метод лучевой терапии, мы никогда не встретим ранний опухолевый ответ, который оценивается как раз в течение ближайшего времени после окончания лечения. Причин тому несколько.

Во-первых, эффект облучения не ограничен лишь периодом облучения. Ионизирующее излучение запускает цепь сложнейших реакций, начиная от процессов возбуждения и ионизации нейтральных атомов, через этапы химических изменений к биологическим изменениям на уровне клетки, что приводит или к непосредственной, моментальной гибели клетки (за счет возникших летальных повреждений молекулы ДНК), или к отсроченной ее гибели по причине сублетальных повреждений и мутаций [6]. Реализация этого механизма требует время.

Во-вторых, все опухоли по-разному реагируют на облучение. Большинство из них имеют ускоренную пролиферацию и быстро восстанавливаются от повреждений, следовательно, такие опухоли рано отвечают на лучевую терапию, как и быстро реагирующие

ткани. Однако ряд опухолей пролиферируют медленно и медленно восстанавливаются, например, рак простаты. Ответ некоторых видов опухолей (обычно их традиционно, но не совсем обоснованно называют радиорезистентными) может быть значительно отсрочен во времени. Весьма наглядным является пример от японских авторов [7], которые облучали тяжелыми ионами углерода первичные почечноклеточные карциномы и в дальнейшем наблюдали крайне медленный, но неуклонный процесс опухолевой регрессии, вплоть до полного лизиса очага в почке, который у одного пациента был зарегистрирован спустя 11 лет!

В-третьих, визуально судить об остаточной опухоли и ее размерах на фоне локального отека окружающих её тканей практически невозможно. Требуется время для того, чтобы местная лучевая реакция в зоне облучения улеглась, продемонстрировав реальную клиническую картину. Точно так же сложно порой оценивать эффект облучения, основываясь на данных различных методов визуализации. К примеру, результаты стереотаксической лучевой терапии, нередко используемой при раке легкого или при облучении любых очаговых образований в легочной ткани, обычно оцениваются с помощью метода компьютерной томографии (КТ). Однако радиологические изменения после столько короткого интенсивного курса могут быть настолько разнообразны, что их оценка способна вызвать немалое количество споров. Dahele et al. (2011) постарались классифицировать всевозможные ранние (в пределах 6 месяцев после облучения) и поздние (спустя 6 месяцев) радиологические изменения, которые могут имитировать прогрессирование опухолевого очага, дав им подробное описание [8]. Комбинация КТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) также не проясняет ситуацию: по данным Singhvi et Lee, очаги в лёгких после проведенного стереотаксического облучения на протяжении нескольких месяцев (вплоть до 2 лет) могут демонстрировать повышенный захват радиофармпрепарата, имитируя прогрессирование процесса [9]. Без сомнения, врач-диагност, оценивающий результаты лечения, должен иметь полную информацию о проведенном лечении и достаточную квалификацию, чтобы не выдать ложного заключения.

В-четвертых, ряд опухолей, например, мягкотканые саркомы, коварно маскируют истинный (патоморфологический) регресс под псевдопрогрессирование очага, вследствие чего подобная неверная оценка результатов облучения может повести практикующего врача по ложному пути. Канадские авторы Roberge et al. [10] изучали объективный радиологический (посредством МРТ до и после облучения) и патоморфологический ответ на облучение мягкотканых сарком конечностей и туловища. Доза от предоперационной лучевой терапии составила 50 Гр за 25 фракций. В препарате наиболее тщательно изучались

некоторые патоморфологические образцы, те, которые обычно в нелеченых саркоматозных очагах не встречаются, и их присутствие рассматривалось как ответна проводимое лечение. Полученные результаты выглядели подчас парадоксальными: при облучении сарком наиболее часто был отмечен полнейший диссонанс между клиническим ответом на облучение и патоморфологической картиной. Если по окончании курса по данным МРТ была зарегистрирована стабилизация либо дальнейшее прогрессирующее процесса, после иссечения опухоли патоморфологическое исследование могло показать как полное отсутствие ответа на облучение, так и полный патоморфологический ответ! Лишь у 20% больных наблюдалась корреляция между клиническими и гистологическими изменениями в опухоли.

Так, в силу вышеуказанных причин судить о том, насколько эффективной оказалась лучевая терапия, сразу после её завершения нельзя. Но опытный радиотерапевт может помочь интерпретировать полученные результаты правильно, зная, какие дозы, какой режим фракционирования были использованы, какие сроки прошли от завершения облучения, поэтому присутствие его на повторных консилиумах, когда оценивается эффект проведенного лечения и решается вопрос о дальнейшем плане, обязательно.

NOTA BENE №4: разные режимы фракционирования дозы преследуют разные цели

Нередки ситуации, когда пациент поступает в отделение лучевой терапии, держа в голове напутственную фразу другого специалиста «...мы все сделали – а теперь вам надо немножко пооблучаться». Как же велико бывает удивление больного, когда врач-радиотерапевт начинает толковать о длительном курсе облучения, да еще с химиотерапией, а то и с брахитерапией на определенном этапе! Или наоборот: речь шла о радикальном лечении, с подведением больших доз излучения – а радиотерапевт толкует о каких-то пяти сеансах, после чего пациента неотступно начинает преследовать коварная мысль: ситуация безнадежна, раз долго лечить не хотят...

Избежать подобного недопонимания более чем реально, если 1) план лечения пациента изначально обсуждается в его присутствии на мультидисциплинарном консилиуме с участием радиотерапевта и 2) другие специалисты не берут на себя ответственность описывать предстоящую лучевую терапию, а предоставляют это исключительное право радиотерапевту. Лучевая терапия развивается настолько динамично, что уследить за всеми инновациями, не будучи постоянно в теме, невозможно. Режим облучения, оптимальный по длительности и интенсивности (режим фракционирования дозы) определяет только врач-радиотерапевт в соответствии с показаниями, существующими стандартами лечения и конкретной

клинической ситуацией. Различные режимы фракционирования не просто отличаются друг от друга величиной фракции (разовой дозы), количеством сеансов и интервалами между ними – они преследуют разные цели, имея под собой свое собственное радиобиологическое обоснование.

Один из начальных этапов развития лучевой терапии характеризовался подведением больших доз излучения одномоментно. Многочисленные наблюдения, накопленные к тому моменту времени, показали, что большинство опухолей значительно уменьшаются в размерах в результате гибели наиболее чувствительных элементов после подобного воздействия. Однако тогда, в начале прошлого века, выраженные лучевые осложнения со стороны здоровых тканей, которые неминуемо повреждались в условиях отсутствия маломальски точной предлучевой подготовки пациента, а также сильнейшая интоксикация из-за массивного распада опухолевых клеток не позволили продолжать облучать больных таким способом.

Тем не менее, подведение больших доз излучения в кратчайшие сроки было абсолютно логично, вот только обоснование пришло гораздо позднее. Радиобиологические исследования второй половины XX века показали, что чем выше доза, подведенная к опухоли одномоментно, тем большее количество опухолевых клеток погибает сразу. Так, однократное облучение в дозе 30 Гр приводит к гибели 95% опухолевых клеток, а увеличение дозы до 80 Гр – 99,5%, то есть практически всей опухоли! Однако потребовался почти целый век, чтобы вновь вернуться к идеологии короткого по времени, но интенсивного облучения, оценив её уже на новом витке развития техники и технологий.

Дробление общей дозы на фракции позволяло избежать значительного повреждения здоровых тканей, попавших в поле облучения, поскольку интервал между сеансами обеспечивал как минимум частичную репарацию клеток. Более того, за счет процессов реоксигенации в облучаемой области, происходивших опять-таки в промежутках между сеансами, повреждаемость опухолевых клеток возрастала. С учетом кумулирования поглощённой дозы излучения в тканях, повторные облучения малыми дозами явились не менее эффективными, чем подведение всей дозы одномоментно, но позволяли избежать некроза тканей и тяжёлой интоксикации организма. В 1922 году французский радиотерапевт Клод Рего и его сотрудники представили Международному конгрессу оториноларингологов в Париже 6 больных раком гортани, у которых были получены отличные результаты при проведении подобной фракционированной лучевой терапии. Трое из них хорошо себя чувствовали и не имели рецидивов даже спустя 15 лет после лечения. С тех пор **конвенционный (или традиционный) режим фракционирования дозы** – по 1,8–2 Гр за сеанс, 1 раз в сутки, 5 дней в неделю – на долгое время стал наиболее часто используемым. Используя этот

режим, можно почти безопасно облучать значительные объёмы тканей, добиваясь постепенного уменьшения опухолевых очагов. Все основные комбинации с химиопрепаратами протестированы именно в сочетании с этим режимом фракционирования дозы.

Однако эффективность этого режима, как показали исследования, относящиеся еще к 70–80 годам прошлого века, оказалась крайне низкой в отношении ряда опухолей, в результате чего на них был навешен ярлык «радиорезистентных» на долгий период времени. Так, в 1984 году Deacon et al. распределили несколько типов опухолей человека в 5 групп в соответствии с их клинической радиочувствительностью к дозе в 2 Гр, от наиболее «радиочувствительной» группы А, в которой оказались лимфомы, миеломы, нейробластомы, до наиболее «радиорезистентной» группы Е, в которую попали саркомы по соседству с меланомой, глиобластомой и гипернефроидным раком почки [11]. Кроме того, пролонгированный курс конвенционального облучения способствует не только интенсификации пролиферации клеток нормальных тканей, что направлено на их восстановление, но и пролиферации опухолевых клеток. Увеличение дозы за фракцию свыше 2 Гр при укорочении самого курса (**гипофракционирование**), как показали более поздние исследования, позволили во многих случаях преодолеть «традиционную» радиорезистентность многих опухолей и исключить нежелательную репопуляцию, вызывая гибель большего числа клеток одномоментно, несомненно, при выполнении условия максимально точного наведения пучка излучения на опухоль, что стало возможно с развитием прогрессивных технологий лучевой терапии. Типичным примером является стереотаксическая радиохирurgia метастазов в головном мозге почечноклеточной карциномы, считавшейся одной из наиболее радиорезистентных опухолей, что обеспечило отличный локальный контроль у больных, ранее считавшихся инкурабельными, и позволило продлить медиану выживаемости. В отличие от пути реализации эффекта конвенционального облучения (повреждение ДНК в условиях достаточного содержания кислорода в тканях, в определённую фазу клеточного цикла и т.д.), для гипофракционированной лучевой терапии эти факторы, традиционно влияющие на радиочувствительность, уже не играют ведущей роли. В настоящее время гипофракционирование широко применяется для лечения не только с паллиативной целью, как ранее (например, для облучения метастазов в костях или для сутубо паллиативного воздействия при местнораспространённых опухолях головы и шеи), но и с радикальной целью при раке предстательной железы, немелкоклеточном раке легкого, а также и на послеоперационном этапе при раке молочной железы. В ряде ситуаций радиотерапевт может выбрать единственный сеанс облучения большой дозой (радиохирurgia), и это отнюдь не означает «терапию отчаяния» для пациента.

Еще один часто используемый режим фракционирования – **гиперфракционирование** – подразумевает облучение более 1 раза в сутки (чаще – дважды) в дозе, как правило, меньше традиционных 1,8–2 Гр. В итоге общее количество фракций за курс больше, чем при конвенциональном облучении, общая продолжительность курса примерно такая же, а тотальная доза на очаге несколько выше. Радиобиологическая подоплёка гиперфракционирования состоит в следующем. Единичный сеанс облучения способен приводить как к летальным повреждениям молекулы ДНК, так и к сублетальным (т.е. восстанавливаемым), и это, пожалуй, наиболее частый вариант. В дальнейшем такая клетка подвергается репарации, которая в среднем завершается в течение 6 часов после возникшего повреждения. Если за этот промежуток времени опухоль, в большинстве клеток которой репаративные процессы не успели завершиться, получит еще одну фракцию, повреждения могут стать летальными вследствие кумуляции повреждений от двух последовательных, близких по времени, сеансов облучения. Одним из ярких первых примеров эффективного применения гиперфракционирования считаются результаты исследования EORTC 22791 [12]. В нем две группы больных с плоскоклеточным орфарингеальным раком получали радикальный курс лучевой терапии либо в режиме конвенционального фракционирования (70 Гр за 35 фракций в течение 7 недель), либо гиперфракционированием (по 1,15 Гр дважды в сутки до 80,5 Гр в течение тех же 7 недель). Сравнение результатов показало, прежде всего, значительное улучшение локального контроля с 40% до 59% ($p=0,007$), что всегда имело колоссальное значение для этой категории больных, а также тенденцию к улучшению общей выживаемости без увеличения частоты поздних осложнений.

В радиотерапии существуют и другие режимы фракционирования дозы: одни применяются относительно регулярно, другие имеют экспериментальный характер; есть и те, что успели продемонстрировать свои определенные преимущества, но и, увы, неудобство практического использования (в частности, режим CHART, подразумевающий функционирование отделения 24 часа в сутки, поскольку пациенты должны облучаться трижды в день с интервалом в 8 часов). В любом случае, выбор режима остается за радиотерапевтом совместно с пациентом при условии его полного информирования обо всех возможных вариантах.

NOTA BENE №5: есть ситуации, когда от проведения лучевой терапии можно безопасно отказаться

Существует глубоко ошибочное мнение, как среди пациентов, так и среди некоторых врачей, что если сразу бросить все силы, все возможные методы на борьбу с первичной опухолью, то риск рецидива и

метастазирования будет сведен к минимуму. Иными словами, если пациента прооперировать, провести химиотерапию на том или ином этапе, да еще и облучить, отдалённые результаты однозначно будут лучше, чем при использовании какого-то одного метода или двух. Между тем, крупные исследования последних лет демонстрируют нам, что в отношении лучевой терапии действительно есть клинические ситуации, когда можно безопасно от нее отказаться, хотя до недавних пор облучение в этих ситуациях применялось очень широко.

Ситуация 1: ранний рак молочной железы. Проведение органосохраняющей операции при раке молочной железы обычно всегда подразумевает последующую лучевую терапию, поскольку в данном случае оставленный орган – это риск возникновения рецидивной опухоли в нем. Однако, как показывают результаты крупных рандомизированных исследований (CALBG 9343, ABCSG 8A, PRIME II), у части пациенток этот риск минимален и без облучения: это больные с люминальным А подтипом рака молочной железы, в возрасте свыше 65 лет, с малым размером первичной опухоли (≤ 2 см), которым планируется гормонотерапия. По данным PRIMEII [13], пятилетний период наблюдения продемонстрировал практически полное отсутствие значимых различий в общей выживаемости (97% против 96,4%), частоте локальных рецидивов (0,5% против 0,8%) и по частоте возникновения опухолей в контралатеральной молочной железе (0,5% против 0,7%) между двумя группами таких пациенток, в одной из которых проводилась адъювантная лучевая терапия, а в другой больные ограничивались лишь приемом тамоксифена; статистически значимые показатели безрецидивной выживаемости также мало отличались друг от друга (98,5% против 96,4%). Из 100 женщин, прошедших через адъювантную лучевую терапию в подобной клинической ситуации, у одной в любом случае разовьется локальный рецидив, у четырёх его удастся предотвратить облучением, но 95% больных получат ненужное лечение, способное к тому же вызвать ряд серьёзных осложнений. Более того, отказ от лучевой терапии на этапе лечения первичной опухоли оставляет данный метод в резерве врачей в случае возникновения локального рецидива.

Ситуация 2: рак эндометрия низкого риска. Несколько крупных исследований, относящихся к разным десятилетиям, начиная со второй половины прошлого века, продемонстрировали, что облучение малого таза у больных раком эндометрия достоверно снижает риск локального рецидива, после чего адъювантная лучевая терапия на малый таз, дополненная брахитерапевтическим бустом или без него, стала стандартным лечением для всех успешно прооперированных пациенток. Однако более позднее исследование PORTEC-1 [14], опубликованное в 2000 г., показало, что у больных раком эндометрия

промежуточного риска рецидива (опухоли G1 с инвазией более половины толщины миометрия, или G2 с любой степенью инвазии, или G3 с поверхностной инвазией) добавление лучевой терапии на малый таз никаких преимуществ, кроме снижения риска локального рецидива на 10% за 5 лет, не несет. Показатели 5-летней общей и раково-специфической выживаемости достоверно не отличались, а частота осложнений оказалась в 4 раза выше в группе облучения, нежели в группе наблюдения. Эти же данные подтвердились авторами спустя еще 10 лет, когда появились уже 15-летние результаты [15]. Оказалось, что у 85% больных из группы наблюдения за 15 лет так и не развились рецидивы, а 15-летняя общая выживаемость пациенток из этой группы на 8% выше, чем в группе лучевой терапии, возможно, по причине того, что при возникновении рецидива (большинство из которых развиваются во влагалище) наличие полноценного курса сочетанной лучевой терапии в резерве играет важнейшую роль, а может и из-за того, что адъювантное облучение оказало негативный эффект в дальнейшем. Одно из немногих исследований, оценивших отдалённые последствия облучения малого таза при раке эндометрия I стадии, проведено норвежскими учеными [16]. Да, абсолютно точно известно, что большинство таких больных живут очень долго – но вот КАК они живут и с чем сталкиваются на протяжении своей долгой жизни после адъювантного лучевого лечения? Согласно полученным данным, среди женщин в возрасте младше 60 лет в группе облучения риск развития вторичных опухолей (колоректальный рак, рак анального канала, вульвы, мочевого пузыря, кожи) был превышен вдвое (HR 2,02; 95% CI, 1,30 to 3,15). Случаи развития трех или даже четырёх опухолей были отмечены опять-таки в группе дистанционного облучения. Они же имели и более высокий риск смертности (HR 1,36; 95% CI, 1,06 to 1,76), вследствие чего более молодые женщины при проведении лучевой терапии по поводу их ранних опухолей эндометрия жили меньше, чем могли бы! Качество жизни таких больных также страдает: частота недержания мочи и кала вплоть до необходимости ношения памперсов, диарея, сексуальный дискомфорт вследствие фиброзирования стенок влагалища статистически достоверно чаще встречались именно среди облученных больных. Единое мнение, к которому пришли все авторы – дистанционная лучевая терапия на малый таз не должна быть рекомендована рутинно всем больным с низким риском рецидива.

Ситуация 3: рак предстательной железы низкого и промежуточного риска. Исследования, произведенные на основании аутопсий демонстрируют, что опухоли простаты возникают гораздо раньше и гораздо чаще, нежели демонстрирует любая статистика, и при этом мужчины в течение длительного времени не имеют ни малейшего понятия об их существовании. Примерно у 29% мужчин в возрасте от 30 до

40 лет обнаруживаются маленькие злокачественные опухоли в простате, и этот процент возрастает до 64% в промежутке между 60 и 70 годами. При этом лишь 1 из 38 больных раком простаты умирает по данной причине, тогда как более 2/3 мужчин в возрасте за 70 продолжают жить с этой опухолью и погибают от других заболеваний.

Различия в потенциальной агрессивности этих опухолей, отчасти определяемая патоморфологами с использованием шкалы Глисон, могут являться причиной того, что часть опухолей персистирует десятилетиями, отличаясь медленным ростом, не метастазируя, никогда не обнаруживая себя симптомами и не угрожая жизни. Осознание того, что рак простаты с низкой степенью злокачественности способен вести себя столь индолентно, со временем привело к дискуссиям, не нанесёт ли максимум вреда именно лечебное вмешательство в подобных ситуациях (операция, лучевая или гормональная терапия), которое однозначно спасло бы жизнь пациентам с опухолями высокой степени злокачественности. Специалисты NCCN в своих рекомендациях в отношении рака простаты не только низкого риска (опухоль T1-T2a, Gleason ≤ 6 , уровень простато-специфического антигена (ПСА) на момент диагностики ≤ 10 нг/мл), но даже и промежуточного (T2b-T2c, Gleason ≥ 7 , ПСА – 10–20 нг/мл) советуют при выборе тактики решения, прежде всего, отталкиваться от ожидаемой продолжительности жизни пациента. Если она не превышает 10 лет, то можно ограничиться только наблюдением за данным больным без принятия каких-либо решительных мер специфического воздействия на опухоль. Если ожидаемая продолжительность жизни, скорее всего, превысит 10 лет, тогда можно рассматривать и другие варианты тактики ведения пациента, среди которых, впрочем, активное наблюдение (анализ крови на ПСА не чаще одного раза в шесть месяцев при наличии клинических проявлений, а также несколько других исследований) является не просто допустимой опцией, а первым из предлагаемых экспертами вариантов для больных раком простаты низкого риска.

В конце 2016 г. были опубликованы результаты так называемого «Исследования века» – ProtecT – проведенного британскими учеными [17, 18]. В этом исследовании больные не только были рандомизированы в группы скрининга рака простаты и отказа от скрининга – эти результаты пока не известны. Рандомизация также подразумевала отбор больных с установленным диагнозом рака простаты низкого и промежуточного риска в группы наблюдения, дистанционной лучевой терапии и операции. Наиболее важный вывод работы состоял в том, что не было обнаружено никаких различий в раково-специфической выживаемости за 10 лет в этих трех группах. Отмечены определенные различия в характере побочных эффектов лечения. Несостоятельность мочевого пузыря и сексуальная дисфункция были выше в группе

хирургического лечения, тогда как осложнения со стороны кишечника – в группе лучевой терапии. Данные этой колоссальной работы означают необходимость скрупулезного обсуждения всех лечебных опций для больного с впервые выявленным раком простаты низкого и промежуточного риска в мультидисциплинарной команде, а также поддерживают тактику активного наблюдения в качестве изначально более предпочтительной стратегии, подразумевая, что около 50% больных в определенный момент за период наблюдения могут начать получать лечение, хирургическое либо лучевое.

NOTA BENE №6: tabula rasa в лучевой терапии – системные эффекты этого сугубо локального метода

Существует легенда об итальянском святом, покровителе тех, кто страдает от рака или СПИДа – молодом священнике Перегрине, у которого обнаружили большую опухоль большеберцовой кости, росшую буквально на глазах, и готовили к ампутации поражённой конечности. После ночи жарких молитв поутру опухоль исчезла, операция не состоялась, а святой умер в 1345 г. в возрасте 80 лет, имея обе ноги. Легенда прошла через столетия и всплыла вновь уже в XX веке, когда в публикации 1966 г., где было описано несколько сотен случаев спонтанной опухолевой регрессии, William Boyd, автор статьи, предложил называть спонтанно регрессирующие опухоли по имени святого Перегрини [19].

Наше нынешнее понимание взаимодействия между лучевой терапией и иммунной системой весьма ограничено. Основой этого взаимодействия считается способность излучения разрушать опухолевые клетки, обнажать опухолевые антигены антиген-распознающим клеткам, активировать или потенцировать противоопухолевый иммунный ответ, ведущий к дальнейшему уменьшению опухолевой массы, что наблюдается или в облучаемой зоне (при этом мы не смогли бы оценить эффект самого взаимодействия, так как видим прямой эффект облучения), или – что наиболее интересно – в отдалении от поля облучения, т.е. феномен, получивший название «абскопальный эффект».

Даже среди радиационных онкологов ведутся споры о том, является ли этот эффект реальным явлением или он сродни чуду. Является ли он ничем иным, как только спонтанной регрессией, случайно совпавшей с облучением другого очага, но не вызванной непосредственно облучением, или это иммуно-опосредованное событие (особенно в свете значительного увеличения числа подобных наблюдений за последние несколько лет клинического использования иммунотерапии).

Абскопальный эффект лучевой терапии впервые был описан в литературе в 1969 г. [20]. Это был случай 52-летнего мужчины со злокачественной лимфомой,

с двусторонним плевритом и пальпируемыми паховыми, шейными и подмышечными лимфоузлами. Он получил лучевую терапию в дозе 35 Гр на область живота и таза и лимфоузлы ниже диафрагмы, но вскоре было отмечено значительное уменьшение размеров всех пальпируемых лимфоузлов и нормализация рентгенологической картины грудной клетки.

Абскопальный эффект при негематологических опухолях наблюдался значительно реже. В публикации 2015 г. [21] перечислены все подобные описанные случаи после конвенционального облучения. Среди этих десяти были 2 случая рака почки, 2 – гепатоцеллюлярной карциномы, 1 меланома, 1 карцинома Меркеля. Но вообще, пять видов опухолей, которые наиболее часто подвергаются спонтанной регрессии – это почечноклеточная карцинома, лимфома, нейробластома, карцинома молочной железы и меланома. С появлением стереотаксической лучевой терапии число случаев абскопального эффекта значительно возросло. С внедрением иммунотерапевтических препаратов нового поколения абскопальный эффект уже не относится к категории чудес – мы почти рутинно наблюдаем его в нашей практике.

К настоящему времени имеется несколько завершённых и опубликованных проспективных исследований по комбинации облучения и ипилимумаба у различных больных. В них продемонстрирован хороший ответ, но очевидного подтверждения, является ли комбинация этих двух модальностей лучше, чем применение их поодиночке, не получено. Единственное завершённое рандомизированное исследование по паллиативной ЛТ с или без ипилимумаба касается метастатического кастрационно-резистентного рака простаты [22]. Это было негативное исследование с включением 799 больных, но все равно предполагающее преимущество в общей выживаемости при добавлении ипилимумаба к однократному облучению в дозе 8 Гр (с близкой достоверностью, $p=0.053$).

Тем не менее, тема активно исследуется, и в настоящее время более сотни продолжающихся исследований тестируют комбинацию облучения и иммунотерапии. Наиболее интригующей темой с 2015 г. можно считать комбинацию облучения с чекпойнт-ингибиторами. Таким образом, в течение следующих нескольких лет у нас будет немало количество результатов для обсуждения и последующего переиздания медицинских руководств.

Впереди остается немало вопросов, пока не получивших исчерпывающий ответ, в частности, в отношении безопасности комбинации облучения и иммунотерапии, хотя ряд исследований продемонстрировали невысокую частоту осложнений 3 степени и выше. Какой режим фракционирования лучевой терапии эффективнее для комбинации с иммунопрепаратами? Есть ли наиболее предпочтительные метастатические очаги для облучения? Нужно ли облучать лимфоузлы? Поддерживает ли химиотерапия

иммунный ответ или аннулирует его? И как соотнести по времени облучение и иммунотерапию – что должно быть вначале?

Первые исследования показали преимущества гипофракционирования в плане вызывания абскопального эффекта. Однако другие преclinical исследования продемонстрировали лучший ответ при фракционированном подходе. Группа онкологического института Даны Фарбер произвела оценку абскопальных ответов у 47 больных, получавших паллиативную лучевую терапию на фоне ипилимумаба при метастатической меланоме [23]. Авторы четко демонстрируют, что абскопальный эффект на фоне иммунотерапии абсолютно реален и периодически встречается. Но при этом исследователи обнаружили, что размер фракции менее 3 Гр чаще ассоциирован с более ярким абскопальным ответом, и эта находка идёт вразрез с более традиционным убеждением, что только стереотаксическая лучевая терапия с подведением больших доз предпочтительнее для возбуждения абскопального эффекта по причине массивной гибели опухолевых клеток с высвобождением большого количества опухолевых антигенов. Возможно, крупные фракции более важны в случае отсутствия иммунотерапии, а при ее проведении, особенно для очень иммуногенных опухолей типа меланомы, малые дозы за фракцию действительно более предпочтительны. Это гипотеза является наиболее жарко дебатированной темой в настоящее время.

Почему так важна облучаемая мишень? Существуют сомнения в отношении облучения лимфоузлов, где происходит презентация антигенов Т-клеткам. По этой причине многие исследователи предпочитают облучать лишь орган с опухолью, не затрагивая лимфоузлы. Для больных с метастатическим раком также ведутся споры о том, какие анатомические очаги более обогащены лимфатическими коллекторами (молочная железа, шея, легкое) и, следовательно, могут быть более подходящими мишенями среди всех, когда существует выбор.

Несколько ранних исследований показали, что системная химиотерапия может истощать число иммунных клеток у животных и подавлять их функцию, подобно анти-CD8 антителам, и, следовательно, приводить к ухудшению противоопухолевого эффекта, инициированного лучевой терапией. Это одна из причин, по которой химиотерапия исключается из концепций ряда исследований.

Наконец, оптимальное время для проведения облучения и иммунотерапии неизвестно. Некоторые исследователи утверждают, что облучение должно быть первым, для высвобождения антигенов, тогда как другие полагают, что некое инициирование должно предшествовать облучению, и иммунотерапию необходимо начинать за несколько недель до лучевой терапии. Недавний ретроспективный анализ по стереотаксической радиохирургии при метастазах

меланомы с иммунотерапией предполагает, что их одновременное применение обеспечивает лучшие результаты [24]: было отмечено гораздо более значительное уменьшение очагов в объёме в процентном соотношении, как за 1.5 месяца (-63,1% против -43,2%, $p < 0,0001$), так и за более длительные сроки – 3 месяца (-83,0% против -52,8%, $p < 0,0001$) и 6 месяцев (-94,9% против -66,2%, $p < 0,0001$) по сравнению с не одновременным применением. Без сомнения, это требует подтверждения в проспективных исследованиях, в

различных клинических сценариях и для разных опухолей.

В завершение хочется сказать, что, сколько бы ни было этих NOTA BENE для коллег других онкологических специальностей, наиболее полную информацию и пациент, и мультидисциплинарный консилиум в любом случае получит только от самого радиационного онколога, именно поэтому его присутствие в составе команды необходимо на любом этапе планирования лечения пациента.

Список литературы

1. EBCTCG, McGale P, Taylor C., Correa C., Cutter D., Duane F., Ewertz M., Gray R., Mannu G., Peto R., Whelan T., Wang Y., Darby S. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patients data for 8135 women in 22 randomized trials. // *Lancet* – 2014 – Vol. 383, №9935 – P. 2127–35.
2. Shapiro J., van Lanschot J.J.B., Hulshof M.C.C.M., van Hagen P., van Berge Henequouwen M.I., van Laarhoven H.W.M., et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomized controlled trial. // *Lancet Oncol* – 2015 – Vol. 16, №9 – P. 1090–98.
3. Markar S., Gronnier C., Duhamel A., Pasquer A., Théreaux J., Chalret du Rieu M., Lefevre J.H., Turner K., Luc G., Mariette C. Salvage Surgery After Chemoradiotherapy in the Management of Esophageal Cancer: Is It a Viable Therapeutic Option? // *J Clin Oncol* – 2015 – Vol. 33 – P. 3866–3873.
4. Renehan A.G., Malcomson L., Emsley R., Gollins S., Maw A., Myint A.S., Rooney P.S., Susnervala S., Blower A., Saunders M.P., Wilson M.S., Scott N., O'Dwyer S.T. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. // *Lancet* – 2016 – Vol. 17, №2 – P. 174–183.
5. Chang J.Y., Senan S., Paul M.A. et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomized trials // *Lancet Oncol*. – 2015. – Vol. 16, №6. – P.630–637.
6. Джойнер М.С. Основы клинической радиобиологии. // М.С.Джойнер, О.Дж.ван дер Когель; пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013 – 600 стр.
7. Nomiya T., Tsuji H., Hirasawa N., Kato H., Kamada T., Mizoe J., Kishi H., Kamura Y.K., Wada Z.H., Nemoto X.K., Tsujii H. Carbon Ion Radiation Therapy For Primary Renal Cell Carcinoma: Initial Clinical Experience. // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2008 – Vol. 72, №3 – P. 828–833.
8. Dahele M., Palma D., Lagerwaard F., Slotman B., Senan S. Radiological changes after stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. // *J Thorac Oncol*. – 2011 – Vol. 6 – P. 1221–1228.
9. Singhvi M., Lee P. Illustrative cases of false positive biopsies after stereotactic body radiation therapy for lung cancer based on abnormal FDG-PET-CT imaging. // *BMJ Case Reports* – 2013.
10. Roberge D., Skamene T., Nahal A., et al. Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma. // *Radiother Oncol* – 2010 – Vol. 97 – P. 404–407.
11. Deacon J., Peckham M.J., Steel G.G. The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the cell survival curve. // *Radiother Oncol* – 1984 – Vol. 2, №4 – P. 317–323.
12. Horiot J.C., Le Fur R., N'Guyen T., Chenal C., Schraub S., Alfonsi S., Gardani G., Van Den Bogaert W., Danczak S., Bolla M., et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. // *Radiother Oncol*. – 1992 – Vol. 25, №4 – P. 231–41.
13. Kunkler I.H., Williams L.J., Jack W.J.L., Cameron D.A., Dixon J.M. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomized controlled trial. // *Lancet Oncol* – 2015 – Vol. 16, №3 – P. 266–273.
14. Creutzberg C.L., van Putten W.L., Koper P.C., Lybeert M.L., Jobsen J.J., Wárlám-Rodenhuis C.C., De Winter K.A., Lutgens L.C., van den Bergh A.C., van de Steen-Banasik E., Beerman H., van Lent M. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentrerandomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. // *Lancet* – 2000 – Vol. 355, №9213 – P. 1404–11.
15. Creutzberg C.L., Nout R.A., Lybeert M.L., Wárlám-Rodenhuis C.C., Jobsen J.J., Mens J.W., Lutgens L.C., Pras E., van de Poll-Franse L.V., van Putten W.L.; PORTEC Study Group. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2011 – Vol. 81, №4 – P. e631–8.
16. Onsrud M., Cvancarova M., Hellebust T.P., Tropé C.G., Kristensen G.B., Lindemann K. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. // *J Clin Oncol*. – 2013 – Vol. 31, №31 – P. 3951–6.
17. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A., Mason M., Metcalfe C., Holding P., Davis M., Peters T.J., Turner E.L., Martin R.M., Oxley J., Robinson M., Staffurth J., Walsh E., Bollina P., Catto J., Doble A., Doherty A., Gillatt D., Kockelbergh R.,

Kynaston H., Paul A., Powell P., Prescott S., Rosario D.J., Rowe E., Neal D.E.; ProtecT Study Group. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. // *N Engl J Med.* – 2016 – Vol. 375, №15 – P. 1415–1424.

18. Donovan J.L., Hamdy F.C., Lane J.A., Mason M., Metcalfe C., Walsh E., Blazeby J.M., Peters T.J., Holding P., Bonnington S., Lennon T., Bradshaw L., Cooper D., Herbert P., Howson J., Jones A., Lyons N., Salter E., Thompson P., Tidball S., Blaikie J., Gray C., Bollina P., Catto J., Doble A., Doherty A., Gillatt D., Kockelbergh R., Kynaston H., Paul A., Powell P., Prescott S., Rosario D.J., Rowe E., Davis M., Turner E.L., Martin R.M., Neal D.E.; ProtecT Study Group. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. // *N Engl J Med.* – 2016 – Vol. 375, №15 – P. 1425–1437.

19. Boyd W. Spontaneous Regression of Cancer. // C.C. Thomas, Springfield – 1966 – 99 p.

20. Nobler M.P. The abscopal effect in malignant lymphoma and its relationship to lymphocyte circulation. // *Radiology* – 1969 – Vol. 93 – P. 410–2.

21. Siva S., MacManus M.P., Martin R.F., Martin O.A. Abscopal effects of radiation therapy: A clinical review for the radiobiologist. // *Cancer Letters* – 2015 – Vol. 356, №1 – P. 82–90.

22. Kwon E.D., Drake C.G., Scher H.I., Fizazi K., Bossi A., van den Eertwegh A.J.M., Krainer M., Houede N., Santos R., Mahammedi H., Siobhan Ng, Maio M., Franke F.A., Santhanam Sundar, Agarwal N., Bergman A.M., Ciuleanu T.E., Korbenfeld E., Sengeløv L., Hansen S. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. // *Lancet Oncol* – 2014 – Vol. 15, №7 – P. 700–712.

23. Chandra R.A., Wilhite T.J., Balboni T.A., Alexander B.M., Spektor A., Ott P.A., Ng A.K., Hodi F.S., Schoenfeld J.D. A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. // *Oncology* – 2015 – Vol. 4, №11 – P. e1046028.

24. Qian J.M., Yu J.B., Kluger H.M., Chiang V.L. Timing and type of immune checkpoint therapy affect the early radiographic response of melanoma brain metastases to stereotactic radiosurgery. // *Cancer* – 2016 – Vol. 122, №19 – P. 3051–8.

References

1. EBCTCG, McGale P., Taylor C., Correa C., Cutter D., Duane F., Ewertz M., Gray R., Mannu G., Peto R., Whelan T., Wang Y., Darby S. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patients data for 8135 women in 22 randomized trials. *Lancet.* 2014; 383(9935): 2127-35.

2. Shapiro J., van Lanschot J.J.B., Hulshof M.C.C.M., van Hagen P., van Berge Henegouwen M.I., van Laarhoven H.W.M., et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(9): 1090–98.

3. Markar S., Grommier C., Dubamel A., Pasquer A., Thèreaux J., Chalret du Rieu M., Lefevre J.H., Turner K., Luc G., Mariette C. Salvage Surgery After Chemoradiotherapy in the Management of Esophageal Cancer: Is It a Viable Therapeutic Option? *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3866–3873.

4. Renehan A.G., Malcomson L., Emsley R., Gollins S., Maw A., Myint A.S., Rooney P.S., Susnervala S., Blower A., Saunders M.P., Wilson M.S., Scott N., O'Dwyer S.T. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet.* 2016; 17(2): 174–183.

5. Chang J.Y., Senan S., Paul M.A. et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16(6): 630–637.

6. Joiner M.S. Basic clinical radiobiology. Inbook: Michael Joiner, Albert van der Kogel; Edward Arnold, 2009: 391.

7. Nomiyama T., Tsuji H., Hirasawa N., Kato H., Kamada T., Mizoe J., Kisbi H., Kamura Y.K., Wada Z.H., Nemoto X.K., Tsujii H. Carbon Ion Radiation Therapy For Primary Renal Cell Carcinoma: Initial Clinical Experience. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2008; 72(3): 828–833.

8. Dabele M., Palma D., Lagerwaard F., Slotman B., Senan S. Radiological changes after stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011; 6: 1221–1228.

9. Singhvi M., Lee P. Illustrative cases of false positive biopsies after stereotactic body radiation therapy for lung cancer based on abnormal FDG-PET-CT imaging. *BMJ Case Reports* 2013. doi:10.1136/bcr-2012-007967.

10. Roberge D., Skamene T., Nabal A., et al. Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Radiother Oncol.* 2010; 97: 404–407.

11. Deacon J., Peckham M.J., Steel G.G. The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the cell survival curve. *Radiother Oncol.* 1984; 2(4): 317–323.

12. Horiot J.C., Le Fur R., N'Guyen T., Chenal C., Schraub S., Alfonsi S., Gardani G., Van Den Bogaert W., Danczak S., Bolla M., et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1992; 25(4): 231–41.

13. Kunkler I.H., Williams L.J., Jack W.J.L., Cameron D.A., Dixon J.M. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(3): 266–273. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71221-5. Epub 2015 Jan 28.

14. Creutzberg C.L., van Putten W.L., Koper P.C., Lybeert M.L., Jobsen J.J., Wárlám-Rodenbuis C.C., De Winter K.A., Lutgens L.C., van den Bergh A.C., van de Steen-Banasik E., Beerman H., van Lent M. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicenter randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet*. 2000 Apr 22; 355(9213): 1404-11.
15. Creutzberg C.L., Nout R.A., Lybeert M.L., Wárlám-Rodenbuis C.C., Jobsen J.J., Mens J.W., Lutgens L.C., Pras E., van de Poll-Franse L.V., van Putten W.L.; PORTEC Study Group. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15; 81(4): e631-8.
16. Onsrud M., Cvancarova M., Hellebust T.P., Tropé C.G., Kristensen G.B., Lindemann K. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1; 31(31): 3951-6. doi: 10.1200/JCO.2013.48.8023. Epub 2013 Sep 9.
17. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A., Mason M., Metcalfe C., Holding P., Davis M., Peters T.J., Turner E.L., Martin R.M., Oxley J., Robinson M., Staffurth J., Walsb E., Bollina P., Catto J., Doble A., Doherty A., Gillatt D., Kockelbergh R., Kynaston H., Paul A., Powell P., Prescott S., Rosario D.J., Rowe E., Neal D.E.; ProtecT Study Group. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13; 375(15): 1415-1424.
18. Donovan J.L., Hamdy F.C., Lane J.A., Mason M., Metcalfe C., Walsb E., Blazeby J.M., Peters T.J., Holding P., Bonnington S., Lennon T., Bradshaw L., Cooper D., Herbert P., Howson J., Jones A., Lyons N., Salter E., Thompson P., Tidball S., Blaikie J., Gray C., Bollina P., Catto J., Doble A., Doherty A., Gillatt D., Kockelbergh R., Kynaston H., Paul A., Powell P., Prescott S., Rosario D.J., Rowe E., Davis M., Turner E.L., Martin R.M., Neal D.E.; ProtecT Study Group. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13; 375(15): 1425-1437.
19. Boyd W. Spontaneous Regression of Cancer. C.C.Thomas, Springfield, 1966: 99.
20. Nobler M.P. The abscopal effect in malignant lymphoma and its relationship to lymphocyte circulation. *Radiology* 1969; 93: 410-2. doi: 10.1148/93.2.410.
21. Siva S., MacManus M.P., Martin R.F., Martin O.A. Abscopal effects of radiation therapy: A clinical review for the radiobiologist. *Cancer Letters* 2015; 356(1); 82-90.
22. Kwon E.D., Drake C.G., Scher H.I., Fizazi K., Bossi A., van den Eertwegh A.J.M., Krainer M., Houede N., Santos R., Mabammedi H., Siobhan Ng, Maio M., Franke F.A., SanthanamSundar, Agarwal N., Bergman A.M., Ciuleanu T.E., Korbenfeld E., Sengeløv L., Hansen S. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(7): 700-712.
23. Chandra R.A., Wilbite T.J., Balboni T.A., Alexander B.M., Spektor A., Ott P.A., Ng A.K., Hodi F.S., Schoenfeld J.D. A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. *Oncol Immunology* 2015; 4: 11. e1046028.
24. Qian J.M., Yu J.B., Kluger H.M., Chiang V.L. Timing and type of immune checkpoint therapy affect the early radiographic response of melanoma brain metastases to stereotactic radiosurgery. *Cancer*. 2016 Oct; 122(19): 3051-8. doi: 10.1002/cncr.30138. Epub 2016 Jun 10.