

Государственное
учреждение
здравоохранения
«Областной клинический
онкологический диспансер»,
Центр лучевой терапии
«R-Spei»
(Ульяновск, Россия)

РОЛЬ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОТДАЛЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

Н.В. Деньгина

THE ROLE OF STEREOTAXIC BODY RADIOTHERAPY (SBRT) IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DISTANT METASTASES

Н.В. Деньгина

*Кандидат медицинских наук, заведующая радиологическим отделением ГУЗ ОКОД,
Центр лучевой терапии «R-Spei»,
432017, Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90.*

N.V. Dengina

*Candidate of Medicine, Head of Department of Radiotherapy, Ulyanovsk Regional Clinical
Cancer Center, Center of TomoTherapy «R-Spei», Ulyanovsk, RU,
432017, Ulyanovsk, 12th of September str., 90.*

Современные подходы к лечению больных с метастатическими злокачественными опухолями значительно изменились за последнее десятилетие. Вместо сугубо паллиативной системной или только поддерживающей терапии немалой части больных проводится и активное локальное воздействие не только на первичную опухоль, но и на метастатические очаги, и ряд исследований демонстрирует преимущество такого подхода. В этом обзоре представлена информация о роли лучевой терапии как локального метода в лечении онкологических больных с отдаленными метастазами.

Ключевые слова: *олигометастазы, лучевая терапия, SBRT, абскопальный эффект, иммунотерапия.*

Current approaches to the treatment of patients with metastatic malignant tumors have changed significantly over the past decade. Instead of a purely palliative systemic or just supportive therapy, a large proportion of patients receive an aggressive local treatment directed not only to the primary tumor, but also to metastatic foci, and a number of studies demonstrate the advantage of such approach. This review provides information on the role of radiation therapy as a local method of treatment of metastatic cancer patients.

Key words: *oligometastases, radiation therapy, SBRT, abscopal effect, immunotherapy.*

Нынешний этап в современной онкологии можно считать революционным в отношении больных с распространенным опухолевым процессом. Еще недавно пациенты с отдаленными метастазами опухолей любых локализаций считались паллиативными, не подлежащими радикальному лечению. Прогноз автоматически рассматривался как негативный, и таким больным в большинстве случаев предлагалось лишь паллиативное системное лечение (химиотерапия и/или гормонотерапия) – и в среднем 6–8 месяцев жизни с момента диагностики метастазов.

В настоящее время ситуация изменилась значительно. Недавно столь явная грань между «радикальным» и «паллиативным» стирается, количество опций в лечении метастатического рака становится больше, и речь не идет об одной лишь традиционной химиотерапии, таргетной терапии или им-

мунотерапии. Мы активно подключаем локальные методы воздействия не только на первичную опухоль, но и на метастазы, и из них сегодня особое внимание уделяется лучевой терапии, особенно в тех клинических ситуациях, когда число отдаленных метастазов ограничено.

Условно выделяют 3 фазы развития опухолевого процесса:

– Клинически локализованное заболевание, когда удаление опухоли методами локального воздействия (хирургия, лучевая терапия) приводит к полному излечению опухоли;

– Полиметастатическое заболевание (диссеминированные метастазы), когда локальное аблативное воздействие («удаление») всех или отдельных очагов опухоли не приведет к излечению. Маловероятно, что применение SBRT в данной ситуации может в настоящее время стать стандартной опцией, подобные пациенты получают в лучшем случае сугубо паллиативную и достаточно простую лучевую терапию;

– Олигометастатическое заболевание – некое промежуточное состояние, когда радикальное локальное лечение всех очагов опухоли в организме (как первичной опухоли, так и ее метастазов) может потенциально привести к излечению от злокачественной опухоли и пролонгировать жизнь больного. Именно подобное состояние входит в сферу живого интереса для радиотерапевта.

Термин «олигометастазы» был сформулирован в 1995 году двумя учеными – Samuel Hellman и Ralph Weichselbaum [1], первый был президентом ASCO и ранее возглавлял отдел радиационной онкологии медицинской школы Гарварда, другой и поныне возглавляет отдел радиационной и клеточной онкологии университета Чикаго, оба они – радиационные онкологи. Облучив тысячи больных с изолированными метастазами в паллиативных целях и затем наблюдая за ними в клинике, они убедились, что часть пациентов могут жить годами либо совсем без прогрессирования, либо с изолированным метастатическим прогрессированием, которое, опять-таки, может быть контролировано применением локального воздействия излучением. В итоге была сформулирована теория олигометастазов, суть которой кратко сводилась к следующему:

– Метастатический процесс имеет поступательный характер развития: от ограниченного числа метастазов к диссеминации;

– Олигометастазы – это стадия метастатического процесса с ограниченным (численно и по опухолевому объему) поражением;

– Олигометастазы имеют клиническое значение: если первичный очаг находится под контролем, то дополнительное локальное воздействие на олигометастазы приведет к пролонгированному интервалу без прогрессирования (возможно, и к большей выживаемости без прогрессирования и общей выжи-

ваемости – но это необходимо было подтвердить в проспективных исследованиях).

Интересно, что от момента оригинальной публикации Hellman & Weichselbaum в 1995 году до появления первых опубликованных результатов клинических исследований лечения олигометастатического заболевания с помощью стереотаксической аблативной радиотерапии был достаточно длительный промежуток, почти в 15 лет, вероятно связанный с тем, что в 1990-е и 2000-е годы технологическая база для стереотаксической радиотерапии – наиболее популярного метода для воздействия на метастазы – еще только зарождалась.

Согласно Консенсусу ASTRO-ESTRO 2020 года [2], в настоящее время под олигометастатической болезнью (ОМБ) подразумевают:

– состояние злокачественного процесса с наличием 1-5 очагов отдаленных метастазов;

– контроль над первичным очагом не обязателен – он опционален;

– все очаги должны быть потенциально и безопасно курабельными;

– концепция ОМБ не зависит от локализации первичной опухоли, ее морфологии, локализации метастазов;

– максимальное количество облучаемых очагов определяется только безопасностью воздействия на них – но с учетом факторов прогноза;

– адекватные технологии лучевой терапии (SBRT, гипофракционированная IMRT) – это минимальное требование для воздействия на олигометастазы с радикальной целью.

В настоящее время не существует доступных в клинической практике биомаркеров, которые позволяли бы отличить олигометастатическое заболевание от полиметастатического; единственный инструмент для диагностики и оценки олигометастатического заболевания в настоящее время – это клинически доступные методы медицинской визуализации (КТ, МРТ и ПЭТ).

Статус ОМБ имеет важное значение как в плане прогноза, так и в отношении лечения. В публикации 2019 года исследователи центра Champalimaud (Лиссабон, Португалия) Greco et al. [3] провели двухфакторный анализ данных – на основании изначального суммарного объема метастатических опухолевых очагов и их метаболической активности по ПЭТ; комбинация этих двух факторов позволила разделить пациентов на 3 категории:

– 1-я категория – пациенты с минимальным изначальным суммарным объемом опухолевых очагов (<14,8 см³) и невысокими показателями метаболической активности (SUVmax < 6,5). В этой группе 5-летняя выживаемость без конверсии в полиметастатическое заболевание приближается к 90%. У таких больных радикальное воздействие на каждый отдельный метастатический очаг может быть эквивалентно

хирургическому удалению (видимо, именно на подобных пациентах и были построены первоначальные исследования 1990-х годов и ранее, когда еще не было радиохирургии, и олигометастазы удаляли хирургически);

– 2-я категория – промежуточная группа, небольшой инициальный опухолевый объем олигометастатических очагов, но более высокая метаболическая активность ($SUV_{max} > 6,5$). В этой группе 5-летняя выживаемость без конверсии в полиметастатическое заболевание может составлять около 60%, поэтому радикальное воздействие вполне обоснованно;

– 3-я категория – группа с изначально гораздо более высоким суммарным объемом олигометастатических очагов (суммарный $GTV > 14,8 \text{ см}^3$), вне зависимости от их метаболической активности. В этой группе 5-летняя выживаемость без конверсии в полиметастатическое заболевание оказалась наименьшей – менее 20%. В этом случае подходить к воздействию на метастазы необходимо более взвешенно, тщательно оценивая вероятную эффективность и риски возможных осложнений.

В настоящее время мы все чаще наблюдаем солидный поток пациентов с метастатическим процессом, вроде бы паллиативных – но получающих вполне радикальное лечение, и мало кого сейчас это удивляет. Исторически хирургическое удаление метастазов во многих случаях демонстрировало хороший эффект лечения. Но сейчас, в эру стереотаксической радиотерапии, когда мы имеем возможность не менее эффективно воздействовать на очаги, далеко не всегда нужно прибегать к скальпелю, особенно помня о риске любой операции. Основная гипотеза состоит в том, что у части больных с олигометастазами их облучение большими дозами способно изменить их прогноз. Если подобная гипотеза верна – догма о том, что больные с олигометастазами могут получать только паллиативное лечение, в том числе и лучевое (ограниченное по дозам и объёму, упрощенное в плане технологий), окажется в корне не верной, а пациенты, возможно, получат шанс на гораздо более продолжительную жизнь с сохраненным ее качеством.

Стереотаксическая лучевая терапия (SBRT, SABR) в лечении больных с метастазами

Основная задача воздействия на олигометастазы с лечебной целью – улучшить контроль над опухолью во всех очагах при минимизации осложнений, и все это за максимально короткий срок. Вариант SBRT с подведением больших (аблативных) доз излучения к очагу с применением современных технологий как нельзя лучше подходит для осуществления этих целей.

В отличие от малых доз ионизирующего излучения (1,5–2,2 Гр), направленных преимущественно на повреждение ДНК опухолевой клетки в виде возникновения летальных двухпочечных разрывов,

большие дозы, подводимые с помощью SBRT, обладают рядом дополнительных механизмов повреждения опухоли [4]. Помимо непосредственного воздействия на ДНК клетки, дозы свыше 6 Гр способны вызвать:

– значительное повреждение опухолевого микроокружения за счет разрушения сосудов в опухоли (дозы $> 10 \text{ Гр}$ вызывают быстрый апоптоз клеток эндотелия) и запуска ряда сигнальных путей;

– влияние на радиорезистентные опухоль-ассоциированные фибробласты (CAFs – клетки, играющие важную роль в процессах клеточного роста, ангиогенеза и инвазии; обычно они резистентны даже к большим (более 50 Гр) дозам фракционированного облучения) в виде деградации, снижения способности к пролиферации и миграции этих клеток;

– стимулирование выработки $CD8^+$ Т-лимфоцитов, играющих важнейшую роль в процессе иммунного ответа.

В связи с широким внедрением больших доз SBRT в практику радиотерапевта предлагается к 5 уже известным «R» клинической радиобиологии (Радиочувствительность исходная, Репарация, Репопуляция, Реоксигенация и Ре-дистрибуция, т.е. перераспределение клеток в фазах клеточного цикла) – факторам, определяющим радиочувствительность опухоли – добавить еще два: Ремоделирование опухолевого микроокружения и Реджекция (Rejection – отторжение опухолевых клеток иммунной системой) [4].

В последнее время, особенно в связи с активным внедрением в практику стереотаксической лучевой терапии, появляются данные о применении радикальных доз локального облучения метастатических очагов (при ограниченном их числе) именно с лечебной целью, хотя пока не было данных, дает ли это какие-либо преимущества.

Серии нерандомизированных исследований по стереотаксической лучевой терапии метастазов разных локализаций и различных опухолей демонстрировали, что у немалой части облученных больных (около 20%) удается достичь продолжительной выживаемости без прогрессирования – 2–4 года и выше, даже среди больных с изначально плохим прогнозом (с метастазами в головной мозг) [5]. Большинство авторов было показано, что схема 5 фракций по 10 Гр является эффективной для воздействия на метастазы опухолей разных локализаций, обеспечивая подведение биологически эквивалентной дозы (БЭД) в 100 Гр. Однако повлиять на стандартную практику эти небольшие исследования не могли, не только в силу их ретроспективного характера, но и во многом – из-за стойкой предубежденности врачей, что нет смысла гоняться локальными методами за отдельными метастазами. Сегодня у нас есть результаты нескольких рандомизированных контролируемых проспективных клинических исследований, а также мета-анализы, которые действительно способны из-

менить стандарт лечения больных с метастатическим раком.

Первопроходцами в этом смысле стали два исследования – из MD Anderson Cancer Center [6,7] и университета Техасского медицинского центра Southwestern [8]. Первое было проведено между 2012 и 2016 годами в 3 крупных центрах, среди которых MD Anderson Cancer Center был лидирующим. Больные с метастатическим НМРЛ с 3 или менее очагами без признаков прогрессии после первой линии ХТ были рандомизированы либо на поддерживающую терапию, либо на аблативную в виде хирургического удаления очагов или облучения их. Первичной целью была выживаемость без прогрессирования (ВБП), планировалось включение 74 пациентов, но исследование было остановлено раньше времени после промежуточного анализа результатов лечения 49 пациентов, который показал трехкратное достоверное улучшение по основному показателю – с 3,9 до 11,9 месяцев ($p=0,0054$). У 5 больных отмечены осложнения 3 степени, но ни у одного не было 4 или 5 степени токсичности. Эти результаты были опубликованы в 2016 году, и главным вопросом, который встал перед учеными, стал следующий: что может означать для пациентов такое значительное улучшение в ВБП? Могут ли они получать локальное аблативное лечение позднее, в момент прогрессирования, и тоже иметь такие же преимущества?

Более продолжительный период наблюдения дал новые результаты [7]. Пациенты, рандомизированные на аблативную терапию, имели явные преимущества в общей выживаемости (ОВ): 41,2 против 17 месяцев. Более того, выживаемость после изначального прогрессирования также была выше, если больные получали локальное лечение в момент прогрессирования. Как ожидалось, подгрупповой анализ продемонстрировал, что у больных с меньшим объемом опухолевых масс преимущества локального воздействия были еще более выраженными.

Второе исследование было проведено между 2014 и 2016 годами в университете Техасского медицинского центра Southwestern [8]. Главным автором этого исследования выступил профессор Robert Timmerman, один из апологетов SBRT в мире. Больные с верифицированным метастатическим НМРЛ IV стадии после 4–6 курсов ХТ на основе препаратов платины, у которых был достигнут частичный ответ или стабилизация, но при этом оставалось 5 или менее метастатических очагов, были рандомизированы либо на стереотаксическую лучевую терапию на все остаточные очаги, либо на поддерживающую химиотерапию. Первичной целью также была ВБП, и исследование тоже было остановлено раньше времени, после предварительного анализа результатов лечения 29 пациентов, когда исследователи обнаружили статистически достоверное и тоже трехкратное улучшение ВБП с 3,5 месяцев до 9,7 месяцев. Дальнейший набор

пациентов в заведомо неэффективную подгруппу представлялся неэтичным. Анализ осложнений не показал каких-либо существенных различий между двумя группами.

Оба этих исследования относились к метастатическому НМРЛ, и ВБП была в них главной конечной точкой. Исследование SABR-COMET [9], рандомизированное исследование 2 фазы, поставило своей основной целью определить преимущества в ОВ у больных с метастатическим раком любых локализаций при условии контроля над первичной опухолью и при наличии не более 5 метастазов. Все больные были пролечены локально только методом стереотаксической ЛТ, по протоколу, подразумевающему агрессивные дозы и режимы фракционирования. Между 2012 и 2016 годами 99 больных из Канады, Шотландии, Нидерландов и Австралии были включены в это исследование, при этом лишь у малого числа пациентов присутствовало более 3 очагов. Пятилетние результаты показали более чем 2-кратную достоверную разницу в ОВ (42,3% против 17,7%, $p=0,006$). При этом ВБП в исследовании также оказалась достоверно лучше (17,3% против 0, $p=0,001$). Качество жизни в течение 6 месяцев не отличалось в группах. Стоит заметить, что 3 больных в группе SABR умерли по причинам, возможно, связанным с лечением. По мнению многих, это была неожиданно высокая токсичность для абляционной лучевой терапии, поэтому было разработано исследование SABR-5 с основной целью – установить более точные критерии токсичности при подготовке к возможной фазе III рандомизированных исследований.

SABR-5 – это популяционное однорукавное исследование II фазы по проведению стереотаксической аблативной лучевой терапии на все очаги у пациентов с пятью олигометастатическими или олигопрогрессивными поражениями и контролируемой первичной опухолью [10]. Было включено 399 пациентов (что превышает первоначальную цель набора – 200 участников). Первичной конечной точкой была токсичность с априорным определением, что SABR клинически безопасна, если риск токсичности 3 степени не превышает 25%, риск токсичности 4 степени – до 10% и риск токсичности 5 степени – до 5%. Основными критериями включения были контролируемая первичная опухоль, ECOG 0–2 с ожидаемой продолжительностью жизни более шести месяцев и наличие отдаленных метастазов (включая головной мозг) в количестве 5 и менее, которые были расценены как безопасные для облучения. В зависимости от анатомического расположения использовались стандартные режимы абляционных доз. Ограничения по дозам для органов риска (OAR) имели приоритет над охватом PTV. Средний срок наблюдения составил 28 месяцев. Девятнадцать пациентов не получили SABR после включения в исследование (окончательное число включенных для анализа больных – 380).

Наиболее частыми локализациями опухолей были рак простаты (32%), колоректальный рак (14%), рак молочной железы (11%), рак легких (9%) и рак почек (9%). Наиболее частыми мишенями для SABR были очаги в легких (33%), костях вне позвоночника (28%), позвоночнике (14%), лимфатических узлах (13%), печени (5%) и надпочечниках (3%).

В октябре 2021 года на ASTRO 2021 были представлены обновленные данные о токсичности. Частота осложнений составила: 2 степени – 14,2% (n=54), 3 степени – 4,2% (n=16), 4 степени зафиксировано не было, и 1 пациент погиб (0,3%) по причинам, связанным с лечением. Токсичность 3 степени и более чаще всего включала: 1,3% – боли, 1,1% – переломы позвоночника, 0,3% – диарея и другие проявления, включая тошноту/рвоту, стеноз желчных протоков, желтуху, утомляемость, асцит и гидронефроз. Переломов ребер 3+ степени, невропатий, желудочно-кишечных свищей, перфораций, кровоизлияний или пневмонитов не было.

Единственное осложнение 5 степени среди 380 больных возникло у пациента, облучавшегося по поводу двух метастазов колоректального рака в печень, который получал 54 Гр за 3 фракции. Один из очагов был в воротах печени. Через пятнадцать месяцев после SABR пациенту потребовалось вмешательство по поводу стеноза желчных протоков, что могло быть связано с прогрессированием заболевания или токсичностью SABR. В целом же SABR-5 демонстрирует отличные результаты для пациентов с олигометастатическим заболеванием, подтверждая меняющийся ландшафт лечения рака благодаря достижениям во всех областях радиационной онкологии. ОВ после SABR на олигометастазы составила 93% за 1 год, за 2 года – 84%, за 3 года – 76% и 70% общей выживаемости за 4 года. Авторы пришли к выводу, что тщательно спланированная SABR на олигометастазы относительно безопасна, с весьма умеренной токсичностью. Это поддерживает дальнейшее проведение рандомизированных исследований фазы III, таких как SABR-COMET-3 и SABR-COMET-10. Однако токсичность SABR для метастазов в печени и надпочечниках требует осторожности и дальнейшего изучения. В будущих исследованиях следует продолжить изучение токсичности, учитывая относительно длительную общую выживаемость этой популяции больных. SABR-5 – действительно знаковое исследование, которое подчеркивает первостепенную роль лучевой терапии в лечении пациентов с метастатическим заболеванием и пополняет список литературы, в которой предпочтение отдается использованию SABR по сравнению с традиционными сугубо паллиативными подходами.

Наконец, в начале 2021 года увидел свет и мета-анализ по этой проблеме [11]. Авторы проанализировали более 5 сотен исследований по применению SABR при олигометастатическом раке, в итоге в мета-анализ вошло 21 исследование, включающее

943 пациента с олигометастазами опухолей разных локализаций (преимущественно рака простаты, молочной железы, легкого и колоректального рака). Основные выводы мета-анализа демонстрируют весьма обнадеживающие результаты: локальный контроль за 1 год составил 95%, 1-годичная ОВ – 85%, при этом клинически значимые осложнения 3 степени и выше, как ранние, так и поздние, были весьма редки – менее 2%. Эти данные еще раз подчеркивают относительную безопасность SABR и поддерживают проведение дальнейших исследований по изучению данного вопроса.

Таким образом, мы приближаемся к 1 уровню доказательности, демонстрирующему достоверные преимущества добавления стереотаксической лучевой терапии на олигометастазы. Достаточно ли это для того, чтобы рассматривать SBRT в качестве нового стандарта лечения больных с олигометастатическим раком? По крайней мере, большинство одобрений FDA последовало после подтверждения преимуществ именно в ВБП, например, в случае ингибиторов ароматазы у больных РМЖ или кризотиниба у больных ALK-позитивным раком легкого. Более того, в исследовании MDACC и SABR-COMET было продемонстрировано и преимущество в ОВ при применении локального аблативного лечения.

Нынешние рекомендации NCCN уже предполагают локальное лечение олигометастазов, в частности, при НМРЛ, и SBRT является приемлемым методом для безопасного воздействия на пораженные участки. В тех случаях, когда подведение аблативных доз проблематично, можно применять и другие дозо-интенсивные гипофракционированные режимы конформного облучения.

Одно из наиболее актуальных направлений в изучении роли SBRT/SABR в настоящее время – это применение метода при олигопрогрессии, т.е. прогрессировании в нескольких опухолевых очагах после изначального ответа на терапию, когда есть признаки резистентности к проводимому системному лечению. В настоящее время несколько проспективных рандомизированных исследований II фазы изучают эффективность подобного подхода, применяя следующую стратегию: сначала добавление локальной абляции методом SBRT на очаги прогрессирования, затем продолжение системной терапии. В исследования планируется включать больных с НМРЛ, раком молочной железы и кастрационно-резистентным раком простаты.

Есть и иные причины для более активного применения сугубо локального метода воздействия на метастазы, коим является лучевая терапия – это его системный эффект у метастатических больных, или **аскопальный эффект облучения**.

Абскопальный эффект (АЭ) представляет собой спонтанную опухолевую регрессию множественных очагов после локального воздействия на один или несколько из них, и чаще всего он связан с лучевой

терапией. Латинское «Ab scopus» означает «в отдалении от мишени», и впервые этот термин был предложен британским радиобиологом Robert Mole в публикации 1953 года, посвященной описанию нескольких случаев спонтанной регрессии многих опухолевых очагов после облучения только одного из них. Однако 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 логически обоснованное иммуно-опосредованное событие (гипотеза, которую склонны поддерживать большинство исследователей, особенно в свете значительного увеличения числа подобных наблюдений за последние несколько лет клинического использования иммунотерапии).

В литературе имеется совокупный описательный обзор 46 случаев АЭ за период с 1969 по 2014 годы, опубликованный в 2016 году [12]. Авторы, проанализировав все случаи, сделали обобщенные выводы, в частности, при каких опухолях АЭ наблюдались наиболее часто (лимфомы, почечно-клеточная карцинома, меланома, но также и другие опухоли), при каких средних дозах за фракцию и суммарных дозах развивался эффект (3 Гр и 31 Гр, соответственно), каков был средний промежуток времени до развития эффекта (2 месяца) и до последующего прогрессирования (6 месяцев). Увы, пока мы плохо себе представляем, что считать абскопальным эффектом, какое правильное определение ему дать в численном выражении, как его лучше всего регистрировать и в какие сроки. Возможно, подобное явление многие из нас наблюдали в своей практике – но не связывали его с действием лучевой терапии. С внедрением иммунотерапевтических препаратов нового поколения об АЭ начали говорить гораздо более часто, более того – стараться активно индуцировать его.

Комбинация лучевой терапии и иммунотерапии

Прошло более 50 лет с момента появления термина «абскопальный эффект» до формулирования двумя итальянскими учеными Sandra Demaria и Sylvia Formenti идеи об иммуно-индуцированной природе АЭ в 2004 году [13]. До начала комбинации лучевой терапии с иммунотерапией частота АЭ была реально низка: лучевой терапии в одиночку не преодолеть иммунорезистентность опухоли. Но первые попытки проведения облучения на фоне иммунотерапии показали, что это может быть эффективно. Сначала подобные результаты были продемонстрированы в доклинических исследованиях на животных: ни лучевая терапия, ни анти-PD-L1 терапия в одиночку не вызывали столь явного угнетения роста опухоли, как их комбинация, что отражалось и на выживаемости мышей [14].

Описание клинического случая АЭ в NEJM 2012 года ярко продемонстрировало возможности комбинации. Больная с метастатической меланомой получала лечение ипилимумабом, медленно прогрессировала, и ей была проведена лучевая терапия на паравертебральную опухоль, вызывавшую значительный болевой синдром в спине. В результате был отмечен ответ и в зоне необлученных очагов в печени, и воротах печени на фоне поддерживающей терапии ипилимумабом [15]. После первых клинических наблюдений количество исследований в этом направлении стало значительно возрастать. Авторы исследований не пожелали ждать чуда, а решили индуцировать «чудо» самостоятельно. В настоящее время есть даже мета-анализы, демонстрирующие явную эффективность комбинации облучения и иммунотерапии: в систематическом анализе работ (всего 16 исследований, в т.ч. и 5 проспективных) по метастатической меланоме от испанских авторов сделан вывод, что комбинация способна вызвать развитие АЭ примерно у четверти больных, а медиана общей выживаемости в сравнении с только иммунотерапией (ИТ) увеличивается примерно на 8 месяцев при вполне приемлемой токсичности [16].

Основой взаимодействия ЛТ и ИТ 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 и в облучаемой зоне (при этом мы не смогли бы оценить эффект самого взаимодействия, так как видим прямой эффект облучения), и – что наиболее интересно – в отдалении от поля облучения, т.е. феномен АЭ. В настоящее время на повестке дня – разработка клинического подхода к увеличению частоты проявления АЭ и их выраженности и продолжительности. Для этого в ближайшие годы предстоит ответить на немалое количество вопросов:

- кому в большей степени показана комбинация ИТ-ЛТ?
 - какие факторы влияют на успех?
 - какова предпочтительная морфология опухоли?
 - имеет ли значение количество метастазов и их локализация, а также объём опухолевой массы?
 - должна ли экспрессия PD-L1 обязательно превышать 50%?
 - влияет ли синхронность/метахронность метастазов и общее состояние пациента на успех лечения?..
- Есть немало вопросов, касающихся методологической стороны облучения в комбинации с ИТ для развития эффекта:
- когда облучать по отношению к ИТ?
 - как облучать: доза, число фракций?
 - что облучать: предпочтительные метастатические очаги? Все или достаточно одного?
 - нужно ли облучать лимфоузлы?

Немалое количество авторов исследований, как доклинических, так и клинических, постаралось дать ответы хотя бы на часть этих вопросов [17]. Работа продолжается, число подобных исследований увеличивается в геометрической прогрессии.

К сожалению, пока АЭ больше схож с чудом, потому что контролировать и достигать его – на данный момент времени – мы не умеем. Относительно небольшие позитивные исследования чередуются с немалым числом, увы, пока негативных. Так, в маленьком проспективном клиническом исследовании II фазы, опубликованном в 2020 году учеными Гарвардской медицинской школы, 17 пациенток с метастатическим трижды-негативным раком молочной железы (РМЖ) прошли лечение методом паллиативного облучения в умеренных дозах (30 Гр за 5 фракций) с пембролизумабом в течение 3 дней после окончания ЛТ [18]. К сожалению, полный ответ был обнаружен только у 3 пациенток (частота полного ответа составила 18%), причем у всех этих больных была отмечена выраженная PD-L1 экспрессия до начала лечения. Можно ли считать 18% хорошим результатом, и возможно бы было его получить без добавления ЛТ к пембролизумабу? По результатам большого проспективного исследования Keynote-012 [19], ответ на пембролизумаб у пациенток с метастатическим трижды негативным РМЖ – те же самые 18%, а в исследовании Keynote 086 [20, 21] этот ответ варьировал от 5% до 21%, в зависимости от уровня PD-L1 экспрессии и от того, в какой линии пациенты получали пембролизумаб.

В проспективном исследовании TONIC [22], проведенном в Голландии, 67 пациенток с метастатическим трижды негативным РМЖ были рандомизированы на разные схемы индукции с последующим назначением ниволумаба. В группе больных, получавших лучевую терапию (3 фракции по 8 Гр), клинический ответ был ниже, чем в контрольной группе без индукции: 8% с ЛТ + ниволумаб и 17% – только с ниволумабом.

Рандомизированное исследование из центра MSKCC [23], в котором 62 пациента с метастатическим раком ротоглотки получали лечение либо только с ниволумабом, либо с добавлением SBRT на метастазы между 1 и 2 введением препарата – 3 фракции по 9 Гр. Результаты показали отсутствие разницы в частоте ответов, общей выживаемости и беспрогрессивной выживаемости. Авторы пришли к выводу, что не стоит ждать АЭ при добавлении ЛТ к ниволумабу у пациентов с метастатическими опухолями головы и шеи.

Однако для метастатического НМРЛ есть более обнадеживающие результаты совокупного анализа двух проспективных исследований. Первое из двух исследований, PEMBRO-RT [24], в котором 76 пациентов с мНМРЛ были рандомизированы на пембролизумаб или стереотаксическую аблативную ЛТ (SABR) в комбинации с пембролизумабом. Цифры были явно лучше в группе пациентов, которые получили SABR:

частота клинического ответа через 3 месяца была в два раза выше – 36% против 18%, однако, во-первых, эта разница не достигла статистической значимости, а во-вторых, что еще более важно, был обнаружен сильный дисбаланс между двумя группами по экспрессии PD-L1. В экспериментальной группе (SABR + пембролизумаб) было ровно в два раза больше пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Из-за этого сложно понять, связана ли более высокая частота ответа с использованием SABR, либо просто с более высокой экспрессией PD-L1 в этой группе.

Второе исследование по добавлению ЛТ к пембролизумабу у больных с мНМРЛ было проведено в Онкологическом центре MD Anderson в штате Техас [25]. Часть пациентов получили гипофракционированную лучевую терапию (45 Гр за 15 фракций), другие SABR (50 Гр за 4 фракции). АЭ наблюдался у 38% больных в группе SABR, у 10% при гипофракционированном облучении, у 20% – с использованием только пембролизумаба без ЛТ, и у 43% пациентов, которые получили только пембролизумаб по протоколу, но ранее, до включения в исследование, уже проходили курс лучевой терапии. В объединенном анализе этих двух исследований [26] мы наблюдаем значительную разницу в достижении АЭ (19,7% против 41,7%, OR 2,96, $p=0,0039$), а также значительную разницу в медиане ВВП (4,4 месяца против 9 месяцев, HR 0,67, $p=0,045$), причем вне зависимости от уровня PD-L1 экспрессии. Но самое важное – как для пациентов, так и онкологов – это разница в медиане ОБ (8,7 месяцев против 19,2 месяцев, HR 0.67, $p=0.0004$). Эти цифры заставляют задуматься и вселяют надежду. Для сравнения: в крупном исследовании Keynote 010 [27], в котором пациенты с мНМРЛ получали только пембролизумаб, медиана ОБ составила 17 месяцев у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 и 12 месяцев со средней экспрессией.

На сегодняшний день в клинической практике нет четкого понимания, как лучевая терапия может увеличить частоту, выраженность и продолжительность АЭ, каких пациентов с отдаленными метастазами нужно отобрать и какую лучевую терапию назначить, чтобы это лечение дало положительные результаты без серьезных побочных эффектов. Проводя локальное облучение метастатических очагов (и предпочитая при этом короткий курс интенсивного высокопрецизионного воздействия, коим является SBRT), мы не думаем в первую очередь об абскопальном эффекте и, вероятнее всего, это не основная цель лучевой терапии у этой сложной категории больных. Но возможность улучшения локального контроля над болезнью, увеличение ВВП и, возможно, ОБ, как это уже было продемонстрировано в проспективных исследованиях и мета-анализах, позволяет с уверенностью сказать, что такой подход вскоре станет не только предметом изучения в клинических работах, но и стандартной клинической практикой онколога.

Список литературы

1. *Hellman S., Weichselbaum R.R.* Oligometastases // *J Clin Oncol.* – 1995. – Vol. 13, № 1. – P. 8–10.
2. *Lievens I., Guckenberger M., Gomez D., et al.* ESTRO-ASTRO OMD Consensus Document // *Radiotherapy and Oncology.* – 2020. – Vol. 148. – P. 157–166.
3. *Greco C., Pares O., Pimentel N., et al.* Phenotype-Oriented Ablation of Oligometastatic Cancer with Single Dose Radiation Therapy // *IJROBP.* – 2019. – Vol. 104, № 3. – P. 593–603.
4. *Arnold K.M., Flynn N.J., Raben A., et al.* The Impact of Radiation on the Tumor Microenvironment: Effect of Dose and Fractionation Schedules // *Cancer Growth and Metastasis.* – 2018. – Vol. 11. – P. 1–17.
5. *Tree A.C., Kbooo V.S., Eeles R.A., et al.* Stereotactic body radiotherapy for oligometastases // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. e28–37.
6. *Gomez D.R., Blumenschein G.R. Jr., Lee J.J., et al.* Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: A multicentre, randomised, controlled, phase 2 study // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17. – P. 1672–1682.
7. *Gomez D.R., Tang C., Zhang J., et al.* Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37. P. 1558–1565.
8. *Iyengar P., Wardak Z., Gerber D.E., et al.* Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4. – P. e173501.
9. *Palma D.A., Olson R., Harrow S., et al.* Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial // *J Clin Oncol.* – 2020. – Vol. 38.
10. *Olson R.A., et al.* Population Based Phase II Trial of Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) for up to 5 Oligometastases: Preliminary Results of the SABR-5 Trial // *IJROBP.* – 2021. – Vol. 111, №3. – S. 4.
11. *Lebrer E.J., Singh R., Wang M., Chinchilli V.M., Trifiletti D.M., Ost P., et al.* Safety and Survival Rates Associated With Ablative Stereotactic Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Oncol.* – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 92–106.
12. *Abuodeh Y., Venkat P., Kim S.* Systematic review of case reports on the abscopal effect // *Curr Probl Cancer.* – 2016. – Vol. 40. – P. 25–37.
13. *Demaria S., Ng B., Devitt M.L., Babb J.S., Kawashima N., Liebes L., et al.* Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2004. – Vol. 58. P. 862–70.
14. *Friedman D., Baird J.R., Young K.H., et al.* Programmed cell death-1 blockade enhances response to stereotactic radiation in an orthotopic murine model of hepatocellular carcinoma // *Hepatology Research.* – 2016. – Vol. 47, № 7. P. 702–714.
15. *Postow M.A., Callaban M.K., Barker C.A., et al.* Immunologic Correlates of the Abscopal Effect in a Patient with Melanoma // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 925–931.
16. *Chicas-Sett R., Morales-Orue I., Castilla-Martinez J., et al.* Combining radiotherapy and ipilimumab induces clinically relevant radiation-induced abscopal effects in metastatic melanoma patients: A systematic review // *Clinical and Translational Radiation Oncology.* – 2018. – Vol. 9. – P. 5–11.
17. *Денъгина Н.В., Митин Т.В., Тимофеев И.В., Усычкин С.В.* Лучевая терапия при олигометастатическом раке // *Злокачественные опухоли.* – 2020. – Т. 10, № 3. С. 5–14.
18. *Ho A.Y., Barker C.A., Arnold B.B., et al.* A Phase 2 Clinical Trial Assessing the Efficacy and Safety of Pembrolizumab and Radiotherapy in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer // *Cancer.* – 2020. – Vol. 126. – P. 850–860.
19. *Nanda R., Chow L.Q.M., Dees E.C., et al.* Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34, № 21. – P. 2460–2467.
20. *Adams S., Schmid P., Rugo H.S., et al.* Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study // *Ann Oncol.* – 2019. – Vol. 30, №3. – P. 397–404.
21. *Adams S., Loi S., Toppmeyer D., et al.* Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study // *Ann Oncol.* – 2019. – Vol. 30, № 3. – P. 405–411.
22. *Voorwerk L., Slagter M., Horlings H.M., et al.* Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial // *Nat Med.* – 2019. – Vol. 25, № 6. – P. 920–928.
23. *McBride S., Sherman E., Tsai C.J., et al.* Randomized Phase II Trial of Nivolumab With Stereotactic Body Radiotherapy Versus Nivolumab Alone in Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma // *J Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 39, № 1. – P. 30–37.
24. *Theelen W.S.M.E., Peulen H.M.U., Lalezari F., et al.* Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncology.* – 2019. – Vol. 5, № 9. – P. 1276–1282.
25. *Welsb J., Menon H., Chen D., et al.* Pembrolizumab with or without radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: a randomized phase I/II trial // *Journal for Immuno Therapy of Cancer.* – 2020. – Vol. 8. – P. e001001.
26. *Theelen W.S.M.E., Chen D., Verma V., et al.* Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 20. – S. 2213–2600.
27. *Herbst R.S., Garon E.B., Kim D.W., et al.* Long-Term Outcomes and Retreatment Among Patients with Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the KEYNOTE-010 Study // *J Clin Oncol.* – 2020. – Vol. 38, № 14. – P. 1580–1590.

References

1. Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995; 13(1): 8-10.
2. Lievens I., Guckenberger M., Gomez D., et al. ESTRO-ASTRO OMD Consensus Document. *Radiotherapy and Oncology.* 2020; 148: 157-166.
3. Greco C., Pares O., Pimentel N., et al. Phenotype-Oriented Ablation of Oligometastatic Cancer with Single Dose Radiation Therapy. *IJROBP.* 2019; 104(3): 593-603.
4. Arnold K.M., Flynn N.J., Raben A., et al. The Impact of Radiation on the Tumor Microenvironment: Effect of Dose and Fractionation Schedules. *Cancer Growth and Metastasis.* 2018; 11: 1-17.
5. Tree A.C., Khoo V.S., Eeles R.A., et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol.* 2013; 14(1): e28-37.
6. Gomez D.R., Blumenschein G.R. Jr., Lee J.J., et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: A multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1672-1682.
7. Gomez D.R., Tang C., Zhang J., et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 1558-1565.
8. Iyengar P., Wardak Z., Gerber D.E., et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018. 4: e173501.
9. Palma D.A., Olson R., Harrow S., et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38.
10. Olson R.A., et al. Population Based Phase II Trial of Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) for up to 5 Oligometastases: Preliminary Results of the SABR-5 Trial. *IJROBP.* 2021; 111(3): S4.
11. Lehrer E.J, Singh R., Wang M., Chinchilli V.M., Trifiletti D.M., Ost P., et al. Safety and Survival Rates Associated With Ablative Stereotactic Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2021; 7(1): 92-106.
12. Abuodeh Y., Venkat P., Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect *Curr Probl Cancer.* 2016; 40: 25-37.
13. Demaria S., Ng B., Devitt M.L., Babb J.S., Kawashima N., Liebes L., et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58: 862-70.
14. Friedman D., Baird J.R., Young K.H., et al. Programmed cell death-1 blockade enhances response to stereotactic radiation in an orthotopic murine model of hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research.* 2016; 47(7): 702-714.
15. Postow M.A., Callahan M.K., Barker C.A., et al. Immunologic Correlates of the Abscopal Effect in a Patient with Melanoma. *N Engl J Med.* 2012; 366: 925-931.
16. Chicas-Sett R., Morales-Orue I., Castilla-Martinez J., et al. Combining radiotherapy and ipilimumab induces clinically relevant radiation-induced abscopal effects in metastatic melanoma patients: A systematic review. *Clinical and Translational Radiation Oncology* 2018; 9: 5-11.
17. [Dengina N.V., Mitin T.V., Timofeev I.V., Usyckin S.V. Radiation therapy for oligometastatic cancer. *Malignant tumors.* 2020; 10(3): 5-14. (In Russ)].
18. Ho A.Y., Barker C.A., Arnold B.B., et al. A Phase 2 Clinical Trial Assessing the Efficacy and Safety of Pembrolizumab and Radiotherapy in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer.* 2020; 126: 850-860.
19. Nanda R., Chow L.Q.M., Dees E.C., et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase 1b KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol.* 2016; 34(21): 2460-2467.
20. Adams S., Schmid P., Rugo H.S., et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol.* 2019; 30(3): 397-404.
21. Adams S., Loi S., Toppmeyer D., et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol.* 2019; 30(3): 405-411.
22. Voorwerk L., Slagter M., Horlings H.M., et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial. *Nat Med.* 2019; 25(6): 920-928.
23. McBride S., Sherman E., Tsai C.J., et al. Randomized Phase II Trial of Nivolumab With Stereotactic Body Radiotherapy Versus Nivolumab Alone in Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2021; 39(1): 30-37.
24. Theelen W.S.M.E., Peulen H.M.U., Lalezari F., et al. Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology.* 2019; 5(9): 1276-1282.
25. Welsh J., Menon H., Chen D., et al. Pembrolizumab with or without radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: a randomized phase I/II trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 2020; 8: e01001.
26. Theelen W.S.M.E., Chen D., Verma V., et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2020; 20: S2213-2600.
27. Herbst R.S., Garon E.B., Kim D.W., et al. Long-Term Outcomes and Retreatment Among Patients with Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the KEYNOTE-010 Study. *J Clin Oncol.* 2020; 38(14):1580-1590.