

¹ Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)

им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)

² Федеральное
государственное
бюджетное
образовательное
учреждение высшего
образования «Северо-
Западный Государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова»
Минздрава России
(Санкт-Петербург, Россия)

ПАЛЛИАТИВНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ – ЕСТЬ ЛИ МЕСТО ДЛЯ ЭТОГО МЕТОДА В СОВРЕМЕННОЙ ПРАКТИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Т.М. Шарабура^{1,2}, Т.Н. Бочкарева²

PALLIATIVE RADIATION THERAPY – IS THERE A PLACE FOR THIS METHOD IN MODERN PRACTICAL ONCOLOGY

Т.М. Шарабура^{1,2}

Кандидат медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»; доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Минздрава России,
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный-2, ул. Ленинградская ул., 68 А, Лит. А.

Т.Н. Бочкарева²

Кандидат биологических наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Минздрава России,
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

Т.М. Sbarabura^{1,2}

Candidate of Medicine, Head of Radiotherapy Department, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov»,

197758, Saint Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya ul., 68A, Lit. A.

T.N. Bockkareva²

Candidate of Biology, Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov», 191015, Saint Petersburg, ul. Kirochnaya, 41.

Паллиативная лучевая терапия на протяжении всей истории радиотерапии была и остается вплоть до наших дней основным методом локального лечения пациентов с неизлечимыми онкологическими заболеваниями и служит улучшению качества их жизни. Достижения в области технологий лучевой терапии и противоопухолевого лекарственного лечения, как и эволюция представлений об олигометастазах изменили прогноз для пациентов с метастатическим раком. Соответственно, изменились и задачи паллиативной лучевой терапии. Ее новые возможности и перспективы связаны со стереотаксической лучевой терапией, иммунотерапией, таргетной терапией и комбинацией методов.

Ключевые слова: паллиативная лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия, олигометастатическая болезнь, иммунотерапия.

Palliative radiation therapy throughout its history and up to the present day remains the main method of local treatment to improve the quality of life of patients with incurable cancer. Advances in radiation therapy technologies and antitumor drug treatment and the evolution of the oligometastases theory have changed the prognosis for patients with metastatic cancer. New opportunities and prospects for palliative radiation therapy are associated with stereotactic ablative radiotherapy, and integration with immunotherapy and targeted therapy.

Key words: palliative radiation therapy, stereotactic ablative radiotherapy, oligometastatic disease, immunotherapy.

История паллиативной лучевой терапии (ЛТ) началась с момента применения рентгеновского излучения и излучения радия с лечебной целью. В одном из первых руководств по радиотерапии, опубликованном L. Freund в 1904 г., предлагалось использовать X-лучи для устранения боли и кровотечения из поверхностных новообразований [1]. Опыт, накопленный за сто с лишним лет, подтвердил высокую эффективность лучевой терапии в борьбе с кровотечением, обструкцией и другими симптомами, сопутствующими распространенным онкологическим заболеваниям [2]. До недавнего времени основным принципом паллиативной ЛТ было стремление получить симптоматический эффект максимально быстро, с минимальным риском осложнений и минимальными затратами, что обеспечивалось технологиями 2D или 3D-планирования и применением коротких курсов облучения укрупненными фракциями. По результатам ряда рандомизированных исследований были определены стандартные значения дозы паллиативной ЛТ, составляющие от 8 до 30 Гр за 1–10 фракции, с сопоставимым симптоматическим эффектом при лечении боли, кровоточивости и обструкции [3–5]. В XXI в. ЛТ претерпела существенные изменения: появились высокопрецизионные технологии – в частности, стереотаксическая аблативная ЛТ (Stereotactic ablative radiotherapy, SABR) или стереотаксическая ЛТ (СТЛТ), позволяющие подвести к опухоли или метастазам аблативный уровень дозы за один или несколько сеансов облучения и получить полный локальный ответ.

Значительные успехи за последние 10–20 лет были достигнуты и в лекарственном лечении злокачественных новообразований. Таргетная терапия существенно улучшила результаты лечения пациентов с распространенными злокачественными опухолями с активирующими мутациями [6]. Другим перспективным направлением лекарственного лечения стала иммунотерапия. Применение ингибиторов контрольных точек иммунитета изменило судьбу пациентов с химио- и радиорезистентными новообразованиями [7]. Достижения в области технологий лучевой терапии, противоопухолевого лекарственного лечения, эволюция представлений о биологии опухолевой прогрессии, – все это привело к стиранию граней между паллиативным и радикальным лечением пациентов с метастатическим раком [2]. Сегодня перед паллиативной ЛТ стоит задача не только улучшить качество жизни, но и обеспечить полный и стойкий локальный эффект, что может продлить больным жизнь и дать надежду на излечение пациентам с олигометастатической болезнью.

В 2020 г. группа экспертов ASTRO-ESTRO на основе консенсуса опубликовала документ, определивший критерии олигометастатической болезни (ОМБ). Главным из них считается наличие ограниченного числа метастатических очагов, доступных для локального

радикального лечения. Их количество может достигать до 5 и, возможно, включать первичную опухоль. Эксперты предложили выделять синхронную и метасинхронную ОМБ, олигопрогрессию и олигоперсистенцию по времени появления метастазов относительно первичной опухоли и динамики в процессе лечения [8]. Парадигма олигометастатической болезни основана на предположении о достижении длительной ремиссии и, возможно, излечении пациентов с ограниченным количеством метастазов в случае их иррадикации [9]. Результаты рандомизированного исследования II фазы SABR-COMET показали значимое улучшение 5-летней общей выживаемости (ОВ) (42,3% против 17,7%; $p=0,006$) и 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) (17,3% против 0%) у пациентов с ОМБ и контролируемой первичной опухолью, получивших на все метастатические очаги SABR с дозой от 30 до 60 Гр за 3–8 фракций в сравнении со стандартной паллиативной ЛТ с дозой от 8 до 30 Гр за 1–10 фракций [9]. Правда, токсичность в группе SABR оказалась выше, лучевые повреждения grade ≥ 2 достигли 29% против 9% при паллиативной ЛТ и было 3 случая смерти (4,5%), ассоциированных с SABR [9].

Системная терапия остается стандартом лечения распространенных стадий онкологических заболеваний, но появляется все больше доказательств преимущества локального аблативного лечения при олигометастатической болезни.

Паллиативная лучевая терапия при олигометастатической болезни

Успехи лекарственной терапии последних лет способствовали улучшению выживаемости пациентов с метастатическим раком, в том числе среди наиболее многочисленных групп пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) и раком молочной железы (РМЖ), что определило интерес к более агрессивному локальному лечению метастатического рака [9, 10]. Результаты исследования SABR-COMET укрепили позиции сторонников радикального подхода при ОМБ, но пестрый состав исследуемых групп, включавших кроме пациентов с НМРЛ и РМЖ еще и пациентов с другими опухолями, не дал оснований для изменения стандартной клинической практики. Вместе с тем, нельзя не признать, что паллиативная ЛТ приобрела особое значение для пациентов с ОМБ.

В последние годы оживленно обсуждается преимущество радикального лечения пациенток с олигометастатическим РМЖ (омРМЖ) [10]. В 2020 г. был опубликован крупный метаанализ, включавший 42 ретроспективных и 3 проспективных исследования и 216 066 пациенток с de-novo омРМЖ. Среди тех, кто получил любой из вариантов локального лечения (операция и/или ЛТ) риск смерти оказался на 31,8% ниже по сравнению с теми, кто получил только лекарственное лечение, но в трех проспективных исследованиях снижение риска смерти составило всего

19,2% и не достигло статистической значимости [11]. Научная общественность с нетерпением ожидала результатов первого рандомизированного исследования II фазы NRG-BR002, и таковые были озвучены на конгрессе ASCO в июне 2022 г. У пациенток с оМРМЖ, имевших не более 4 экстракраниальных метастазов и контролируемую первичную опухоль, добавление метастаз-направленной локальной терапии (СТЛТ в 93% и операция в 2%) к лекарственному лечению не повлияло на ВБП и ОВ. Но локальное прогрессирование встречалось в облученных метастазах значительно реже, всего в 6,7% случаев, и достигло 29,2% в зафиксированных очагах среди не получивших СТЛТ [12]. Новые метастатические очаги преобладали над локальной прогрессией и выявлялись в исследуемых группах с одинаковой частотой 40%. Риск отдаленной системной прогрессии оказался, вероятно, более значимым для ОВ, чем эффект от локального лечения. До настоящего времени радикальный подход к лечению оМРМЖ не имеет убедительной доказательной базы, что, впрочем, не исключает применение высокопрецизионной СТЛТ с паллиативной целью. Сторонники радикального подхода продолжают поиск той категории пациенток с оМРМЖ, для которых радикальный подход все же даст преимущество в выживаемости.

Прорыв в лечении НМРЛ связан с успехами двух стратегических направлений в онкологии: онкоиммунологии и молекулярно-генетических исследований. Таргетная терапия значимо улучшила результаты лечения пациентов с метастатическим НМРЛ (мНМРЛ) с мутацией EGFR (18–21 экзоны) и BRAF или транслокацией генов ALK и ROS1 и стала стандартом лечения пациентов с мНМРЛ с драйверными мутациями. Проблема, не решенная до настоящего времени, заключается в том, что несмотря на быстрый ответ, у большинства пациентов в течение 10–14 месяцев возникает резистентность к таргетной терапии [13]. При этом почти в половине случаев прогрессия возникает лишь в единичных очагах, что оценивается как состояние олигопрогрессии. Этот феномен объясняют изначальной гетерогенностью опухоли и селекцией в процессе таргетной терапии опухолевых клонов, резистентных к проводимой терапии. Предполагали, что СТЛТ, благодаря локальному аблативному воздействию на прогрессирующие очаги, позволит элиминировать резистентные клоны и тем самым продлевать жизнь пациентов [14]. Данная гипотеза подтверждается рядом исследований. В частности, в крупном ретроспективном исследовании у пациентов с мНМРЛ и мутацией EGFR или транслокацией ALK добавление СТЛТ к терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) при олигопрогрессии позволило увеличить двухлетнюю ОВ до 62% [15].

Наличие резистентных к таргетной терапии опухолевых клонов может быть причиной другого проявления олигометастатической болезни – оли-

гоперсистенции, т.е. сохранении единичных опухолевых очагов при ответе на таргетную терапию со стороны прочих метастазов [13]. Аблативный эффект СТЛТ в случае олигоперсистенции направлен на консолидацию достигнутого при таргетной терапии эффекта. В крупном ретроспективном исследовании, включавшем 145 пациентов с мНМРЛ с мутацией EGFR и олигоперсистенцией на фоне терапии ИТК, 35% пациентов получили аблативное локальное лечение (СТЛТ или операция или их комбинация) на все остаточные опухолевые очаги, 38% пациентов получили локальное лечение первичной опухоли или олигометастазов и 27% пациентов не получили локальное лечение. Медиана ВБП составила 20,6, 15,6 и 13,9 месяцев, а медиана ОВ достигла 40,9, 34,1 и 30,8 месяцев соответственно [16]. Преимущество в ОВ за счет локального лечения, таким образом, получили лишь те пациенты, у которых аблативному воздействию были подвергнуты все остаточные опухолевые очаги.

В Уханьской союзной больнице Китая (Wuhan Union Hospital) среди 366 пациентов с множественными метастазами НМРЛ с мутацией EGFR, получавших ИТК, оценили влияние паллиативного облучения первичной опухоли легкого и/или метастазов в легкие, кости, печень и головной мозг на показатели выживаемости [13]. Паллиативная ЛТ, проводившаяся в традиционном режиме или режиме гиподифракционирования, не повлияла на ОВ и ВБП. Но медиана ОВ оказалась выше среди пациентов, получивших облучение опухолевых очагов в легких, в сравнении с облучением метастазов вне легких: 47 против 31 месяца ($p < 0,001$) соответственно. При этом медиана ВБП была значимо выше среди тех, кому облучение очагов в легких начинали на фоне стабилизации по сравнению с начавшими облучение при прогрессии: 18,3 против 8,5 месяцев ($p < 0,001$) соответственно [17]. Пусть эти результаты и демонстрируют ограниченные возможности ЛТ у пациентов с полиметастазами, но все же они позволяют выбрать оптимальную схему лечения, чтобы достичь наиболее высокой выживаемости.

Вероятно, ЛТ дает преимущество в выживаемости по сравнению с одной только таргетной терапией лишь пациентам с ОМБ. В другом китайском исследовании у пациентов с олигометастазами в кости НМРЛ с мутацией EGFR консолидирующее облучение всех костных метастазов значимо улучшило и медиану ОВ (36,3 против 21 месяца, $p = 0,01$) и медиану ВБП (14 против 8,1 месяца, $p = 0,01$) в сравнении с теми, кто получал только ИТК [18].

Для пациентов с олигометастазами радиорезистентных новообразований эскалация дозы паллиативной ЛТ может иметь решающее значение не только для преодоления радиорезистентности, но и продления жизни. Специалисты Онкологического центра имени М.Д. Андерсона Техасского универ-

ситета во главе с D. Воусе-Фарриано эскалировали дозу паллиативной ЛТ до 45–52,5 Гр за 15 фракций у 73 пациентов с местнораспространенными и метастатическими саркомами мягких тканей (СМТ). Симптоматический эффект был достигнут в 95% случаев. Однолетняя опухоль-специфическая выживаемость составила 59% и оказалась наиболее высокой у пациентов с олигометастазами (100%) и олигопрогрессией (73%). Однолетняя и двухлетняя ОВ у пациентов с олигометастазами достигла 91% и 38% соответственно, а у пациентов с олигопрогрессией составила 73%. При олигопрогрессии ЛТ позволила отсрочить назначение или изменение лекарственной терапии, медиана перерыва в лекарственном лечении составила 12 месяцев [19]. В систематическом обзоре, включавшем 21 исследование и 1306 пациентов с метастазами в легких СМТ, опубликованном С. Tetta и соавторами в 2020 г., сообщается о сопоставимых показателях медианы общей выживаемости после метастазэктомии и СЛТ, составивших 47 и 48 месяцев соответственно, и было лишь три случая токсичности grade ≥ 3 после СЛТ [20].

Таким образом, критерием эффективности лечения пациентов с ОМБ является не только получение симптоматического результата, но и улучшение выживаемости, что повышает требования к эффективности и безопасности паллиативной ЛТ. Высокопрецизионная СЛТ с аблативным уровнем доз имеет преимущество перед стандартной паллиативной ЛТ в достижении полного и стойкого результата, сопоставимого с операцией. Синергизм ЛТ и таргетной терапии у пациентов с драйверными мутациями позволяет отсрочить или преодолеть резистентность к таргетной терапии при олигопрогрессии или олигоперсистенции.

Паллиативная лучевая терапия костных метастазов

Метастазы в кости – одна из наиболее частых причин болевого синдрома у онкологических больных. Паллиативная лучевая терапия костных метастазов позволяет достичь противоболевого эффекта в 60–80% случаев [21]. S. Lutz с соавторами в 2011 г. опубликовали результаты рандомизированного исследования, в котором у 775 пациентов с костными метастазами проводилась паллиативная ЛТ с подведением одной фракции по 8,0 Гр, 10 фракций по 3,0 Гр или 4 фракции по 5,0 Гр. Противоболевой эффект был достигнут в 78% во всех исследуемых группах при сопоставимой токсичности. В 23% случаев после облучения в дозе 8,0 Гр потребовалось повторное облучение, которое оказалось не менее эффективным [3].

Но проблему лечения боли при костных метастазах вряд ли можно считать вполне решенной, поскольку стандартная паллиативная ЛТ обеспечивает полный ответ лишь у 30% пациентов и более, чем в 30% случаев в течение года возникает локальная

прогрессия [21, 22]. Аблативный эффект СЛТ и отбор пациентов для более агрессивного локального лечения имеют исключительное значение в контексте ОМБ и преодоления радиорезистентности ряда новообразований.

Установлено, что молекулярный профиль опухоли влияет на радиочувствительность и ответ на стандартную паллиативную ЛТ при костных метастазах. В частности, среди пациентов с мНМРЛ противоболевой эффект ЛТ оказался выше при наличии мутации EGFR (ОР 5,4, $p < 0,001$) и транслокации ALK (ОР 12,8, $p = 0,008$) по сравнению с «диким» типом ($p > 0,05$) [23]. У пациенток с костными метастазами трижды негативного рака молочной железы ответ на паллиативную ЛТ оказался ниже в сравнении с ответом при других биологических подтипах [24]. Может ли СЛТ за счет аблативного уровня дозы улучшить результаты лечения этой категории пациентов, и для кого эскалация биологической эффективной дозы (БЭД) станет решающей для продления жизни?

Группа японских авторов во главе с К. Ito предложили разделить пациентов с костными метастазами на 5 патофизиологических прогностических групп в зависимости от ожидаемого от СЛТ только паллиативного эффекта или улучшения выживаемости. Проведение СЛТ с радикальной целью для улучшения общей выживаемости, по мнению авторов, возможно при олигометастазах с локализацией очагов в позвонках или вне позвонков [22]. Выделение пациентов с вертебральными метастазами оправдано в связи с наличием риска спинальной компрессии и патологического перелома, влияющих на эффективность паллиативной ЛТ. Сопоставление оценок склонности (Propensity score matching), проведенное К. Ito с соавторами, показало значимое увеличение доли пациентов с костными невертебральными метастазами с достигнутым противоболевым эффектом при СЛТ по сравнению со стандартной паллиативной ЛТ (76,5% против 56,8%; $p = 0,012$), причем преимущество сохранялось спустя 6 и 12 месяцев [25]. Но эти результаты не удалось подтвердить в метаанализе 7 рандомизированных исследований, включавших 946 пациентов с костными метастазами. Отсутствовали значимые различия в противоболевом эффекте при СЛТ и стандартной паллиативной ЛТ (ОР 1,19; 95% ДИ 0,93–1,53; $p = 0,14$), в том числе и у пациентов с невертебральными метастазами. Но, принимая во внимание неоднородность включенных в исследования пациентов, авторы считают, что СЛТ все же имеет преимущество при облучении костных метастазов радиорезистентных новообразований, при повторном облучении и при необходимости достижения стойкого эффекта у пациентов с ожидаемой длительной выживаемостью [26].

Примером преодоления радиорезистентности может служить опыт применения СЛТ при костных метастазах рака почки. S. Sohn и соавторы в

2014 г. опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного исследования, в котором противоболевой эффект при СЛТ по сравнению с паллиативной ЛТ с классическим фракционированием был достигнут в 77% и 46% при однолетнем локальном контроле, составившим 85% и 25% соответственно [27]. Эксперты Международной коалиции по раку почки (International Kidney Cancer Coalition) и междисциплинарной рабочей группы по опухолям почки Немецкого онкологического общества (Interdisciplinary working group on renal tumors of the German Cancer Society) в 2018 г. опубликовали рекомендации по лечению костных метастазов рака почки, включив лучевую терапию в лечение нерезектабельных или нерадикально удаленных костных метастазов. При этом эксперты предпочли однократное или фракционное стереотаксическое облучение и призвали воздержаться от конвенционального фракционирования [28].

Наряду с болевым синдромом тяжкими осложнениями костных метастазов являются патологические переломы и компрессия спинного мозга, ухудшающие качество жизни онкологических пациентов. В 2022 г. завершилось рандомизированное исследование II фазы, показавшее преимущество профилактического облучения костных метастазов, протекающих бессимптомно, но несущих в себе угрозу осложнений. Для облучения метастазов применялись стандартные схемы паллиативной ЛТ или СЛТ с дозой 30 Гр за 5 фракций, 27 Гр за 3 фракции или 24 Гр однократно. Осложнения в течение года возникли лишь в одном из 62 (1,9%) облученных метастазах и в 14 из 49 (29%) необлученных ($p < 0,001$). Несмотря на то, что пациенты в исследовании не соответствовали критериям ОМБ, среди получивших профилактическую ЛТ достигнуто улучшение ОВ (ОР 0,50; 95% ДИ 0,28; 0,91; $p = 0,02$) [29]. Если удастся подтвердить эти результаты в исследовании III фазы, возможно, мы получим новый стандарт лечения костных метастазов, но уже сегодня можно говорить о необходимости выбора активной тактики у пациентов с риском осложненного течения костных метастазов. Под этим подразумеваются метастатические очаги более 2 см, или разрушающие более 1/3 кортикального слоя длинных трубчатых костей, или локализованные в задних отделах тел позвонков, тазобедренном суставе, или крестцово-подвздошном сочленении.

Паллиативная ЛТ при метастазах в головной мозг

Метастазы в головной мозг диагностируют у 20–40% онкологических больных. В структуре метастатического поражения головного мозга (ГМ) лидирует рак легкого – 48%, далее следуют рак молочной железы – 15%, меланома – 9%, рак толстой кишки – 5% и рак почки – 4% [30].

Современная онкология располагает широким набором средств и методов лечения пациентов с мета-

стазами в головной мозг: это операция, паллиативная ЛТ в объеме тотального облучения всего головного мозга (ТОГМ) или СЛТ одиночных метастазов, лекарственная терапия и комбинация методов [30, 31]. СЛТ имеет несомненные преимущества и является стандартом лечения при 1–4 нерезектабельных метастазах в ГМ [30, 31]. Японские специалисты считают оправданным применение СЛТ и при большем количестве метастазов, если общий объем не более, чем 10 метастазов не превышает 15 мл [32]. Для пациентов с множественными (более 10) метастазами облучение всего головного мозга остается основным локальным методом лечения. Следует признать, что отношение к ТОГМ по-прежнему неоднозначно, несмотря на возможности современных технологий дистанционного облучения ограничить дозу на гиппокамп для снижения риска когнитивных нарушений. Облучение же всего головного мозга после СЛТ повышает выживаемость без интракраниальной прогрессии, согласно результатам метаанализа 3 рандомизированных исследований, озвученным А. Sahgal на 55 Конгрессе ASTRO еще в 2013 г. [33]. Комбинация ТОГМ и СЛТ улучшает локальный контроль, но не влияет на общую выживаемость, – таков итог крупного кокрейновского обзора, опубликованного M.N. Tsao и соавторами в 2018 г. [34]. Это свидетельствует о том, что отношение к лечению пациентов с отдаленными метастазами начинает понемногу меняться, равно как и стремление получить не только паллиативный результат, но и улучшить общую выживаемость. Ранее это считалось прерогативой радикального лечения.

Парадоксально, но современная лекарственная терапия, продлив жизнь пациентов с распространенным раком, привела и к увеличению количества пациентов с церебральными метастазами. Риск интракраниальной прогрессии в процессе лечения достигает 37% при меланоме, 50% при НМРЛ, составляет более 50% при HER2+ раке молочной железы или трижды-негативным статусом (ТНП) и 80% при мелкоклеточном раке легких [35]. Вместе с тем несомненным успехом следует считать появление препаратов нового поколения, к которым относятся ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) и ингибиторы контрольных точек иммунитета, показавшие высокую интракраниальную эффективность у пациентов с драйверными мутациями [36]. Эксперты Американского общества клинической онкологии (ASCO), Общества нейроонкологии (SNO) и Американского общества радиационной онкологии (ASTRO) рекомендуют при бессимптомных метастазах в головной мозг меланомы, НМРЛ или РМЖ начинать лечение с таргетной терапии у пациентов с генными мутациями (HER2+, BRAF, EGFR, ALK) или с иммунотерапии при экспрессии PD-L1, отложив начало ЛТ до интракраниальной прогрессии, хотя уровень доказательности этих рекомендаций невысок [31].

Преимущества локального и системного лечения могут быть реализованы наиболее полно при комбинации методов, о чем свидетельствует целый ряд исследований [37–39]. G. Corrao с соавторами сообщают о 177 пациентах с мНМРЛ с синхронными метастазами в ГМ, получавших лекарственную терапию (ИТК или Пембролизумаб); 58 из них облучили метастазы в ГМ. Добавление ЛТ к системной терапии значимо улучшило ОВ ($p=0,020$) и ВВП ($p=0,041$) [37].

Метаанализ 12 исследований, включавших 1553 пациента с впервые выявленным мНМРЛ с мутацией EGFR и с метастазами в головной мозг, показал, что добавление ЛТ с преимущественным облучением всего головного мозга к терапии ИТК (Эрлотиниб, Гефитиниб, Икотиниб и Афатиниб) по сравнению с одной только таргетной терапией значимо улучшает ОВ и выживаемость без интракраниальной прогрессии (иВВП) ($p<0,001$). Наибольшее увеличение иВВП при комплексной терапии было достигнуто среди пациентов с симптомными метастазами, а наибольшее улучшение ОВ – среди пациентов старше 65 лет и пациентов с мутацией в 19 экзоне [38].

Метаанализ 28 исследований, включавших 1465 пациентов с метастазами в ГМ меланомы или мНМРЛ показал значимое снижение риска смерти на 39% и улучшение ОВ при совместном применении иммунотерапии и ЛТ, включавшей ТОГМ или СЛТЛ и их комбинацию. Токсичность Grade 1–3 встречалась в 50%, но радионекроз – менее чем в 30% случаев [39]. Поиск оптимальной последовательности методов в метаанализе 17 исследований, включавших 534 пациента с 1570 метастазами в головной мозг, показал преимущество одновременной СЛТЛ и ИТ (Ипилимумаб, Ниволумаб или Пембролизумаб) над последовательной схемой (ИТ с последующей ЛТ). Однолетняя ОВ составляла 64,6% и 51,6% ($p<0,001$), однолетний локальный контроль – 89,2% и 67,8% ($p=0,09$) и однолетний интракраниальный контроль – 38,1% и 12,3% ($p=0,046$) для одновременной и последовательной схем лечения соответственно. Лучевой некроз был зафиксирован в 5,3% [40].

Конечно, следует с осторожностью интерпретировать результаты каждого ретроспективного анализа, учитывать неоднородность исследований в метаанализах, но вместе с тем очевидны и перспективы сочетания иммунотерапии и лучевой терапии у пациентов с метастазами в ГМ. Оптимальные же схемы такой комбинации еще предстоит определить.

Паллиативная лучевая терапия и иммунотерапия

ЛТ является локальным методом лечения, но появляется все больше свидетельств того, что существует и системный иммуномодулирующий эффект, основанный на способности ионизирующего излучения вызывать освобождение большого количества опухолевых антигенов, стимулирующих дендритные клетки,

которые, в свою очередь, активируют Т-лимфоциты, – и способности изменять иммунное микроокружение опухоли, влияющее на ее развитие и прогрессию [41]. При этом иммуносупрессивное действие стандартной по объему и дозе лучевой терапии препятствует реализации иммуномодулирующего эффекта. Этим и объясняется то, что наблюдения в клинической практике абскопального эффекта – свидетельства системного иммунного ответа на ЛТ, – встречаются крайне редко [42]. Специалистами было предложено несколько путей преодоления иммуносупрессивного действия ЛТ. Наиболее перспективной оказалась комбинация лучевой терапии и иммунотерапии, о чем отчасти уже было сказано выше [39, 40].

По мере накопления опыта совместного применения ЛТ и ИТ в клинических исследованиях абскопальный эффект стали фиксировать все чаще, хотя до настоящего времени нет четких критериев оценки данного явления. В этой связи большой интерес представляет метаанализ, включавший два многоцентровых исследования II фазы (PEMBRO-RT и MDACC). В ходе метаанализа удалось выявить закономерности, недоступные для каждого из исследований по отдельности из-за ограниченного количества пациентов [43]. А тут были объединены 148 пациентов с мНМРЛ, которые получали Пембролизумаб в дозе 200 мг раз в 3 недели. В исследуемой группе дополнительно, одновременно или последовательно с ИТ была добавлена ЛТ на метастазы в легких, внутригрудные лимфатические узлы и/или первичную опухоль; облучалось от 1 до 4 очагов. Применялось три режима ЛТ: 24 Гр за 3 фракции, 50 Гр за 4 фракции и 45 Гр за 15 фракций. Для оценки абскопального эффекта в каждом случае был выделен не менее чем один опухолевый очаг вне поля облучения. Спустя 12 недель после завершения лечения лучший абскопальный эффект вне поля облучения и наилучший абскопальный контроль заболевания был в группе с ЛТ: 41,7% против 19,7% и 65,5% против 43,4% соответственно. Добавление ЛТ к ИТ привело к значимому увеличению медианы ОВ с 8,7 до 19 месяцев и медианы ВВП с 4,4 до 9 месяцев [43]. Не удалось выявить преимуществ какой-либо одной из схем ЛТ, но среди получивших 50 Гр за 4 фракции медиана ВВП оказалась значимо выше ($p=0,04$). Авторы также обратили внимание на снижение уровня лимфоцитов при облучении с дозой 45 Гр за 15 фракций и отсутствие такой динамики при двух других схемах ЛТ – важное наблюдение для выбора оптимальной схемы ЛТ, поскольку лимфоциты играют ведущую роль в формировании противоопухолевого иммунного ответа и весьма радиочувствительны. Вероятно, продолжительные курсы облучения сопровождаются большей иммуносупрессией, что является еще одним аргументом в пользу коротких курсов паллиативной ЛТ. Токсичность комбинации ЛТ и ИТ оказалась низкой, удалось избежать тяжелых (Grade 3–5) реакций. Подгрупповой анализ показал

наибольший эффект от добавления ЛТ к ИТ у пациентов с негативным PD-L1 статусом [43]. Но по данным других авторов, наиболее высокий объективный ответ при ЛТ и ИТ все же наблюдается у пациентов мНМРЛ с высокой экспрессией PD-L1 [44].

Предпринимаются также попытки улучшить результаты лечения пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря и предстательной железы за счет комбинации ЛТ и ИТ. В продолжающихся исследованиях предпочтение отдается СЛТ одновременно с ингибиторами контрольных точек иммунитета [45]. Из завершенных исследований заслуживают внимания результаты рандомизированного исследования III фазы, показавшие значимое улучшение трехлетней и пятилетней ОВ среди пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получивших после однократного облучения костных метастазов в дозе 8 Гр иммунотерапию с Ипилимумабом по сравнению с placebo [46].

Механизмы, обеспечивающие синергизм иммунотерапии и лучевой терапии, разнообразны и сложны, но целый ряд клинических исследований демонстрирует преимущества такой комбинации, позволяющей не только получить максимальный симптоматический эффект, но и улучшить выживаемость пациентов с метастатическим раком и, следовательно, реализовать радикальный потенциал паллиативной ЛТ [39, 40, 43, 46]. Отбор пациентов, выбор оптимальной схемы ЛТ и последовательности методов – предмет исследований и задача, которую приходится решать уже сегодня специалистам мультидисциплинарной команды.

Гемостатический эффект паллиативной лучевой терапии

Необходимо обратить особое внимание на применение паллиативной ЛТ у пациентов с опухолью, осложненной кровотечением. Для отечественного радиотерапевта понятия «лучевая терапия» и «опухольное кровотечение» до недавнего времени были абсолютно несовместимы, но опыт зарубежных коллег подтвердил гемостатический эффект облучения [5, 47, 48], что постепенно нашло отражение и в отечественной клинической практике [30]. В 2019 г. группа авторов из нескольких онкологических центров Бразилии и Онкологического центра имени М.Д. Андерсона Техасского университета опубликовали ретроспективный анализ результатов паллиативной ЛТ у 112 пациентов с кровотечением из опухоли. Применялись стандартные схемы паллиативной ЛТ: 8 Гр однократно, 20 Гр за 5 фракций или 30 Гр за 10 фракций. Купировать кровотечение удалось в 89% (31/35), 80% (16/20), 88% (14/16), 93% (13/14), 100% (9/9) и 100% (6/6) при гастроинтестинальных и генитоуринальных новообразованиях, опухолях, локализованных соответственно в области головы и шеи, грудной клетки, в области конечностей и женской половой сферы [47]. Кровотечение рециди-

вировало в 25% случаев. Паллиативный гемостатический эффект и риск рецидива не зависел от дозы и количества фракций и был сопоставим при значении биологической эффективной дозы (БЭД) в диапазоне от 14,4 Гр до 39 Гр. Поэтому авторы посчитали достаточным рекомендовать однократное облучение в дозе 8 Гр для достижения гемостатического контроля [47].

Большой опыт ЛТ при раке желудка, осложненного кровотечением, накоплен в Южной Корее, где данная патология является одной из наиболее частых локализаций и одной из основных причин смерти онкологических пациентов. В 2017 г. были опубликованы результаты метаанализа 7 исследований, включавших 291 пациента с раком желудка, осложненного кровотечением. ЛТ проводилась с дозой за фракцию от 1,8 до 8 Гр до суммарной дозы от 8 до 50 Гр, но чаще применялась схема с дозой 30 Гр за 10 фракций. Контроль над кровотечением удалось установить с частотой от 50% до 80,6% при продолжительности эффекта от 1,5 до 11,4 месяцев. Как и в предыдущем анализе, не было отмечено различий в гемостатическом эффекте при значении БЭД более и менее 39 Гр [5].

Симптоматический эффект паллиативной ЛТ при боли, обструкции и кровохарканье у пациентов с местнораспространенным раком легких также оказался сопоставимым при дозе более и менее 30 Гр. Таков итог крупного метаанализа, включавшего 1730 пациентов с осложненным НМРЛ [48].

Несмотря на прогресс в хирургических и эндоскопических, технологиях паллиативная ЛТ остается наиболее доступным, дешевым и эффективным методом контроля кровотечения. Стандартные технологии ЛТ не требуют длительной подготовки, облучение можно начать в течение ближайших часов после осмотра больного и получить паллиативный эффект даже после одного сеанса в дозе 8,0 Гр, что чрезвычайно важно при оказании помощи онкологическим пациентам с неотложными состояниями.

Заключение

Паллиативная ЛТ является неотъемлемым компонентом лечения онкологических пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком, оставаясь также наиболее доступным и эффективным методом контроля над симптомами, сопутствующими прогрессирующему заболеванию, как-то: боль, кровотечение, компрессия и обструкция. Паллиативный эффект при облучении опухоли и/или ее метастазов достигается при стандартных технологиях и режимах с укрупненными фракциями от 8 до 30 Гр за 1–10 фракций. СЛТ, ставшая сегодня широко доступной, позволяет получить аблативный эффект, сопоставимый с операцией, и имеет преимущество у пациентов с радиорезистентными новообразованиями и при ОМБ, не только обеспечивая полный и стойкий симптоматический эффект, но и создавая потенциал для улучшения выживаемости.

По мере увеличения продолжительности жизни пациентов с метастатическим раком паллиативная ЛТ находит все более широкое применение. Этому способствуют и новые высокопрецизионные технологии радиотерапии, позволяющие эффективно и безопасно облучать несколько опухолевых очагов у одного пациента, – в том числе повторно, при появлении новых метастазов. Оправдано и профилактическое облучение бессимптомных костных метастазов при наличии факторов риска костных осложнений.

В современной практической онкологии круг задач паллиативной ЛТ расширился и наряду с традиционными направлениями включает и ряд новых:

- аблативное воздействие на все опухолевые очаги при ОМБ с радикальной целью для улучшения выживаемости;

- преодоление резистентности к лекарственной терапии при олигопрогрессии;
- консолидацию эффекта лекарственного лечения при олигоперсистенции;
- индукцию системного иммунного ответа ЛТ в комбинации с иммунотерапией.

Современные технологии радиотерапии и успехи лекарственного лечения позволяют вполне реализовать радикальный потенциал ЛТ при метастатическом раке. Поэтому на специалистах мультидисциплинарной команды, принимающих решение, лежит ответственность выбора оптимальной схемы лечения пациентов с распространенным заболеванием не только для улучшения качества жизни, но и для возможного ее продления.

Список литературы

1. Freund L. Elements of general radiotherapy for practitioners // Rebman New York, 1904. (Accessed 13, 2019). Availableonline: <https://archive.org/details/elementsgeneral00freugoog/page>.
2. Lutz S.T. Palliative radiotherapy: history, recent advances, and future directions // Ann Palliat. Med. – 2019. – Vol. 8, № 3. – P. 240–245.
3. Lutz S., Berk L., Chang E., Chow E., et al. Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: An ASTRO Evidence-Based Guideline // International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys., March 15. – 2011. – Vol. 79, № 4. – P. 965–976.
4. Sundström S., Bremnes R., Aasebø U., Aamdal S., et al. Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small-cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a national phase III trial // J Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. – P. 801–10.
5. Tey J., Soon Y.Y., Koh W.Y., et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – P. 2579–25805.
6. Тюляндин С.А. Таргетная терапия: двадцать лет успехов и поражений // Практическая онкология. – 2019. – Т. 4, № 20. – С. 274–288.
7. Крамчанинов М.М., Моисеенко В.М. История иммунотерапии злокачественных опухолей. // Практическая онкология. – 2023. – Т. 2, № 24. – С.145–164.
8. Lievens I., Guckenberger M., Gomez D., Hoyer M., et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document // Radiotherapy and Oncology. – 2020. – Vol. 148. – P. 157–166.
9. Palma D.A., Olson R., Harrow S., Gaede S., et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial // Lancet. – 2019. – Vol. 393. – P. 2051–8.
10. Beduk Esen C.S., Gultekin M., Yildiz F. Role of radiotherapy in oligometastatic breast cancer: Review of the literature // World J Clin Oncol. – 2022 January 24. – Vol. 13, № 1. – P. 39–48.
11. Gera R., Chebade H.E.L.H., Wazir U., Tayeb S., et al. Locoregional therapy of the primary tumour in de novo stage IV breast cancer in 216 066 patients: a meta-analysis // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10. – P. 2952.
12. Chmura S.J., Winter K.A., Woodward W.A., et al. NRG-BR002: A phase IIR/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557) // Oral Abstract Session, 1007, ASCO, 2022.
13. Wrona A., Dziadziuszko R., Jassem J. Combining radiotherapy with targeted therapies in non-small cell lung cancer: focus on anti-EGFR, anti-ALK and anti-angiogenic agents // Transl. Lung Cancer Res. – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 2032–2047.
14. Campo M., Al-Halabi H., Khandekar M., et al. Integration of Stereotactic Body Radiation Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitors in Stage IV Oncogene-Driven Lung Cancer // Oncologist. – 2016. – Vol. 21. – P. 964–73.
15. Borghetti P., Bonu M.L., Giubolini R., et al. Concomitant radiotherapy and TKI in metastatic EGFR- or ALKmutated non-small cell lung cancer: a multicentric analysis on behalf of AIRO lung cancer study group // Radiol. Med. – 2019. – Vol. 124. – P. 662–70.
16. Xu Q, Zhou F., Liu H., Jiang T., et al. Consolidative Local Ablative Therapy Improves the Survival of Patients With Synchronous Oligometastatic NSCLC Harboring EGFR Activating Mutation Treated With First-Line EGFR-TKIs // J. Thorac. Oncol. – 2018. – Vol. 13. – P. 138.
17. Zhou F., Qin Y., Liu X., Huang J., et al. Survival benefit of thoracic radiotherapy plus EGFR-TKIs in patients with non-oligometastatic advanced non-small-cell lung cancer: a single-center retrospective study // Ther. Adv. Med. Oncol. – 2023 Mar 21. – Vol. 15. – P. 17588359231161411.

18. *Hu F., Li C., Xu J., Guo J., Shen Y., Nie W., et al.* Additional Local Consolidative Therapy has Survival Benefit Over EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Alone in Bone Oligometastatic Lung Adenocarcinoma Patients // *Lung Cancer* (Amsterdam Netherlands). – 2019. – Vol. 135. – P. 138–44.
19. *Boyce-Fappiano D., Damron E.P., Farooqi A., Mitra D., et al.* Hypofractionated Radiation Therapy for Unresectable or Metastatic Sarcoma Lesions // *Adv. Radiat. Oncol.* – 2022 Feb 5. – Vol. 7, № 3. – P. 100913.
20. *Tetta C., Londero F., Micali L.R., Parise G., et al.* Stereotactic body radiotherapy versus metastasectomy in patients with pulmonary metastases from soft tissue sarcoma // *Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 32. – P. 303–315.
21. *Colosia A., Njue A., Bajwa Z., Dragon E., Robinson R.L., Sheffield K.M., Thakkar S., Richiemi S.H.* The Burden of Metastatic Cancer-Induced Bone Pain: A Narrative Review // *J Pain Res.* – 2022 Oct. 25. – Vol. 15. – P. 3399–3412.
22. *Ito K., Taguchi K., Nakajima Y., Ogawa H., Murofushi K.N.* Palliative Efficacy of High-Dose Stereotactic Body Radiotherapy Versus Conventional Radiotherapy for Painful Non-Spine Bone Metastases: A Propensity Score-Matched Analysis // *Cancers* (Basel). – 2022 Aug. 19. – Vol. 14, № 16. – P. 4014.
23. *Sit D., Bale M., Lapointe V., Olson R., Hsu F., et al.* Association between EGFR and ALK mutation status on patient reported symptoms after palliative radiation for bone pain in NSCLC // *JTO Clin. Res. Rep.* – 2022. – Vol. 3. – P. 100371.
24. *Sit D., Zhao B., Chen K.T., Lobrisch C., Olson R., Nichol A., Hsu F.* The effect of breast cancer subtype on symptom improvement following palliative radiotherapy for bone metastases. // *Clin. Oncol. (R Coll Radiol.)*. – 2022. – Vol. 34. – P. 267–273.
25. *Ito K., Saito T., Nakamura N., Imano N., Hoskin P.* Stereotactic body radiotherapy versus conventional radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Radiat. Oncol.* – 2022 Sep. 13. – Vol. 17, № 1. – P. 156.
26. *Ito K., Nakamura N., Shimizu T., Ogawa H., Karasawa K.* Appropriate endpoints for stereotactic body radiotherapy for bone metastasis: Classification into five treatment groups // *Rep Pract. Oncol. Radiother.* – 2020 Jan.-Feb. – Vol. 25, № 1. – P. 150–153.
27. *Sohn S., Chung C.K., Sohn M.J., Chang U.K., Kim S.H., Kim J., et al.* Stereotactic radiosurgery compared with external radiation therapy as a primary treatment in spine metastasis from renal cell carcinoma: a multicenter, matched-pair study // *J Neurooncol.* – 2014. – Vol. 119. – P. 121–128.
28. *Gruenewald V., Eberhardt B., Bex A., Flörcken A., et al.* An interdisciplinary consensus on the management of bone metastases from renal cell carcinoma // *Nat Rev Urol.* – 2018 Aug. – Vol. 15, № 8. – P. 511–521.
29. *Gillespie E.F., Mathis N.J., Marine C., et al.* Prophylactic radiation therapy vs. standard-of-care for patients with high-risk, asymptomatic bone metastases: A multicenter, Randomized Phase II trial // *Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2022. – Vol. 114, № 5. – P. 1059.
30. Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. – М.: Молодая гвардия, 2022. – 520 с.: ил. УДК 616(035) ББК 55.6я81.
31. *Vogelbaum M.A., Brown P.D., Messersmith H., Brastianos P.K., et al.* Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline // *J Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 40. – P. 492–516.
32. *Yamamoto M., Serizawa T., Shuto T., Akabane A., et al.* Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGG0901): A multi-institutional prospective observational study // *Lancet Oncol.* 2014. – Vol. 15. – P. 387–395.
33. *Sabgal A., Aoyama H., Kocher M., Neupane B., et al.* Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis // *Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – Vol. 91, № 4. – P. 710–717.
34. *Ísao, M.N., Xu W., Wong R.K., Lloyd N., Laperriere N., Sabgal A., Rakovitch E., Chow E.* Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 1. – CD003869.
35. *Diehl C.D., Giordano F.A., Grosu A.L., Ille S., et al.* Opportunities and Alternatives of Modern Radiation Oncology and Surgery for the Management of Resectable Brain Metastases // *Cancers* (Basel) 2023; Jul19. – Vol. 15, № 14. – P. 3670.
36. *Eichler A.F., Chung E., Kodack D.P., Loeffler J.S., Fukumura D., Jain R.K.* The biology of brain metastases-translation to new therapies // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 8. – P. 344–356.
37. *Corrao G., Franchi M., Zaffaroni M., Vincini M.G., et al.* Upfront Advanced Radiotherapy and New Drugs for NSCLC Patients with Synchronous Brain Metastases: Is the Juice Worth the Squeeze? A Real-World Analysis from Lombardy, Italy // *Cancers.* – 2023. – Vol. 15. – P. 1103.
38. *Dong, K., Liang, W., Zhao S., Guo M., He Q., Li C., Song H., He J., Xia X.* EGFR-TKI plus brain radiotherapy versus EGFR-TKI alone in the management of EGFR-mutated NSCLC patients with brain metastases // *Transl. Lung Cancer Res.* – 2019. – Vol. 8. – P. 268–279.
39. *Najafi M., Jabanbakhshi A., Gomar M., Iotti C., et al.* State of the Art in Combination Immuno/Radiotherapy for Brain Metastases: Systematic Review and Meta-Analysis // *Curr. Oncol.* – 2022. – Vol. 29. – P. 2995–3012.
40. *Lehrer E.J., Peterson J., Brown P.D., Sheehan J.P., Qui ones-Hinojosa A., Zaorsky N.G., Trifiletti, D.M.* Treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors: An international meta-analysis of individual patient data // *Radiother. Oncol.* – 2019. – Vol. 130. – P. 104–112.
41. *Van Limbergen E.J., De Ruyscher D.K., Pimentel O.V., Marcus D., et al.* Combining radiotherapy with immunotherapy: the past, the present and the future // *Br. J Radiol.* – 2017 Aug. – Vol. 90, № 1076. – P. 20170157.

42. *Khalifa J., Mazieres J., Gomez-Roca C., Ayyoub M., Moyal E.C.-J.* Radiotherapy in the Era of Immunotherapy With a Focus on Non-Small-Cell Lung Cancer: Time to Revisit Ancient Dogmas? // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 662236.
43. *Tbeelen W.S.M.E., Chen D., Verma V., Hobbs B.P., et al.* Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials // *Lancet Respir. Med.* 2021 May. – Vol. 9, № 5. – P. 467–475.
44. *Mattes M.D., Eubank T. D., Almubarak M., Wen S., et al.* A Prospective Trial Evaluating the Safety and Systemic Response From the Use of Radiation Therapy with Checkpoint Inhibitor Immunotherapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer // *Clin. Lung Cancer.* – 2021 July. – Vol. 22, № 4. – P. 268–273.
45. *Sbarabi A., Stewart T.F., Rose B., McKay R.R., Bagrodia A., Salmasi A.* The Current and Future Promises of Combination Radiation and Immunotherapy for Genitourinary Cancers // *Cancers.* – 2023. – Vol. 15. – P. 127.
46. *Fizazi K., Drake C.G., Beer T.M., Kwon E.D., et al.* Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors // *Eur. Urol.* – 2020. – Vol. 78. – P. 822–830.
47. *Sapienza L.G., Ning M.S., Jhingran A., Lin L.L. et al.* Short-course palliative radiation therapy leads to excellent bleeding control: A single centre retrospective study // *Clinical and Translational Radiation Oncology.* – 2019. – Vol. 14. – P. 40–46.
48. *Ma J.T., Zheng J.H., Han C.B., Guo Q.Y.* Meta-analysis comparing higher and lower dose radiotherapy for palliation in locally advanced lung cancer // *Cancer Sci.* – 2014 Aug. – Vol. 105, № 8. – P. 1015–22.

References

1. *Freund L.* Elements of general radiotherapy for practitioners. Rebman New York, 1904. (Accessed 13, 2019). Availableonline: <https://archive.org/details/elementsgeneral00freugoog/page>.
2. *Lutz S.T.* Palliative radiotherapy: history, recent advances, and future directions. *Ann Palliat Med.* 2019; 8(3): 240-245. Doi: 10.21037/apm.
3. *Lutz S., Berk L., Chang E., Chow, E., et al.* Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: An ASTRO Evidence-Based Guideline. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.*, March 15. 2011; 79(4): 965-976. Doi:10.1016/j.ijrobp.2010.11.026.
4. *Sundström S., Bremnes R., Aasebø U., Aamdal S., et al.* Hypofractionated alliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small-cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a national phase III trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 801-10. Doi: 10.1200/JCO.2004.06.123.
5. *Tey J., Soon Y.Y., Koh W.Y., et al.* Palliative radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8: 2579-25805. Doi: 10.18632/oncotarget.15554.
6. *[Tyulyandin S.A.]* Targeted therapy: Twenty years of success and failures. *Practical oncology.* 2019; 4(20): 274-288. (In Russ.). Doi: 10.31917/2004274.
7. *[Kramchaninov M.M., Moiseenko V.M.]* History of immunotherapy of malignant tumors. *Practical oncology.* 2023; 2(24): 145-164. (In Russ.). Doi: 10.31917/2402145.
8. *Lievens I., Guckenberger M., Gomez D., Hoyer M., et al.* Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiotherapy and Oncology* 2020; 148: 157-166. Doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.003.
9. *Palma D.A., Olson R., Harrow S., Gaede S., et al.* Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet.* 2019; 393: 2051-8. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32487-5.
10. *Beduk Esen C.S., Gultekin M., Yildiz F.* Role of radiotherapy in oligometastatic breast cancer: Review of the literature. *World J Clin Oncol* 2022 January 24; 13(1): 39-48. Doi: 10.5306/wjco.v13.i1.39.
11. *Gera R., Chebade H.E.L.H., Wazir U., Tayeb S., et al.* Locoregional therapy of the primary tumour in de novo stage IV breast cancer in 216 066 patients: a meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10: 2952. Doi: 10.1038/s41598-020-59908-1.
12. *Chmura S.J., Winter K.A., Woodward W.A., et al.* NRG-BR002: A phase IIR/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). Oral Abstract Session, 1007, ASCO, 2022.
13. *Wrona A., Dziadziuszko R., Jassem J.* Combining radiotherapy with targeted therapies in non-small cell lung cancer: focus on anti-EGFR, anti-ALK and anti-angiogenic agents. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10(4): 2032-2047. doi.org/10.21037/tlcr-20-552.
14. *Campo M., Al-Halabi H., Khandekar M., et al.* Integration of Stereotactic Body Radiation Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitors in Stage IV Oncogene-Driven Lung Cancer. *Oncologist* 2016; 21: 964-73. Doi: 10.1634/theoncologist.2015-0508.
15. *Borghetti P., Bonu M.L., Giubolini R., et al.* Concomitant radiotherapy and TKI in metastatic EGFR- or ALKmutated non-small cell lung cancer: a multicentric analysis on behalf of AIRO lung cancer study group. *Radiol Med* 2019; 124: 662-70. Doi: 10.1007/s11547-019-00999-w.
16. *Xu Q, Zhou F, Liu H, Jiang T, et al.* Consolidative Local Ablative Therapy Improves the Survival of Patients With Synchronous Oligometastatic NSCLC Harboring EGFR Activating Mutation Treated With First-Line EGFR TKIs. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 138. Doi: 10.1016/j.jtho.2018.05.019.

17. Zhou F, Qin Y, Liu X, Huang J, et al. Survival benefit of thoracic radiotherapy plus EGFR-TKIs in patients with non-oligometastatic advanced non-small-cell lung cancer: a single-center retrospective study. *Ther Adv Med Oncol.* 2023 Mar 21; 15: 17588359231161411. Doi: 10.1177/17588359231161411.
18. Hu F, Li C, Xu J, Guo J, Shen Y, Nie W, et al. Additional Local Consolidative Therapy has Survival Benefit Over EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Alone in Bone Oligometastatic Lung Adenocarcinoma Patients. *Lung Cancer (Amsterdam Netherlands)* 2019; 135: 138-44. Doi: 10.1016/j.lungcan.2019.07.024.
19. Boyce-Fappiano D, Damron E.P., Farooqi A, Mitra D., et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Unresectable or Metastatic Sarcoma Lesions. *Adv Radiat Oncol.* 2022 Feb 5; 7(3): 100913. Doi: 10.1016/j.adro.2022.100913.
20. Tetta C, Londero F, Micali L.R., Parise G, et al. Stereotactic body radiotherapy versus metastasectomy in patients with pulmonary metastases from soft tissue sarcoma. *Clin. Oncol.* 2020; 32: 303-315. Doi: 10.1016/j.clon.2020.01.005.
21. Colosia A, Njue A, Bajwa Z, Dragon E, Robinson R.L., Sheffield K.M., Thakkar S, Richiemi S.H. The Burden of Metastatic Cancer-Induced Bone Pain: A Narrative Review. *J Pain Res.* 2022 Oct. 25; 15: 3399-3412. Doi: 10.2147/JPR.S371337.
22. Ito K, Taguchi K, Nakajima Y, Ogawa H, Murofushi K.N. Palliative Efficacy of High-Dose Stereotactic Body Radiotherapy Versus Conventional Radiotherapy for Painful Non-Spine Bone Metastases: A Propensity Score-Matched Analysis. *Cancers (Basel).* 2022 Aug. 19; 14(16): 4014. Doi: 10.3390/cancers14164014. PMID: 36011008.
23. Sit D, Bale M, Lapointe V, Olson R, Hsu F, et al. Association between EGFR and ALK mutation status on patient reported symptoms after palliative radiation for bone pain in NSCLC. *JTO Clin Res Rep.* 2022; 3: 100371. Doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100371.
24. Sit D, Zhao B, Chen K.T., Lobrisch C, Olson R, Nichol A, Hsu F. The effect of breast cancer subtype on symptom improvement following palliative radiotherapy for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2022; 34: 267-273. Doi: 10.1016/j.clon.2021.09.018.
25. Ito K, Saito T, Nakamura N, Imano N, Hoskin P. Stereotactic body radiotherapy versus conventional radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Radiat Oncol.* 2022 Sep. 13; 17(1): 156. Doi: 10.1186/s13014-022-02128-w.
26. Ito K, Nakamura N, Shimizuguchi T, Ogawa H, Karasawa K. Appropriate endpoints for stereotactic body radiotherapy for bone metastasis: Classification into five treatment groups. *Rep Pract Oncol Radiother* 2020 Jan.-Feb.; 25(1): 150-153. Doi: 10.1016/j.rpor.2019.12.018.
27. Sohn S, Chung C.K, Sohn M.J., Chang U.K., Kim S.H., Kim J., et al. Stereotactic radiosurgery compared with external radiation therapy as a primary treatment in spine metastasis from renal cell carcinoma: a multicenter, matched-pair study. *J Neurooncol.* 2014; 119: 121-128. Doi: 10.1007/s11060-014-1455-9.
28. Gruenewald V, Eberhardt B, Bex A, Flörcken A, et al. An interdisciplinary consensus on the management of bone metastases from renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol.* 2018 Aug; 15(8): 511-521. Doi: 10.1038/s41585-018-0034-9.
29. Gillespie E.F., Mathis N.J., Marine C., et al. Prophylactic radiation therapy vs. standard-of-care for patients with high-risk, asymptomatic bone metastases: A multicenter, Randomized Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022; 114 (5): 1059. Doi:10.1016/j.ijrobp.2022.09.005.
30. [National Guidelines on palliative care in oncology / G.R. Abuzarova; ed. Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor A.D. Kaprin. M.: Molodaya gvardiya, 2022. 520 p.: il. (In Russ.)].
31. Vogelbaum M.A., Brown P.D., Messersmith H., Brastianos P.K., et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol* 2021; 40: 492-516. Doi: 10.1200/JCO.21.02314.
32. Yamamoto M., Serizawa T., Shuto T., Akabane A., et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): A multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 387-395. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0.
33. Sabgal A., Aoyama H., Kocher M., Neupane B., et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015; 91(4): 710-717. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.10.024.
34. Tsao M.N., Xu W., Wong R.K., Lloyd N., Laperriere N., Sabgal A., Rakovitch E., Chow E. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 1, CD003869.
35. Diehl C.D., Giordano F.A., Grosu A.L., Ille S., et al. Opportunities and Alternatives of Modern Radiation Oncology and Surgery for the Management of Resectable Brain Metastases. *Cancers (Basel)* 2023; Jul19; 15(14): 3670. Doi: 10.3390/cancers15143670.
36. Eichler A.F., Chung E., Kodack D.P., Loeffler J.S., Fukumura D., Jain R.K. The biology of brain metastases-translation to new therapies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011; 8, 344-356. Doi: 10.1038/nrclinonc.2011.58.
37. Corrao G., Franchi M., Zaffaroni M., Vincini M.G., et al. Upfront Advanced Radiotherapy and New Drugs for NSCLC Patients with Synchronous Brain Metastases: Is the Juice Worth the Squeeze? A Real-World Analysis from Lombardy, Italy. *Cancers* 2023; 15: 1103. Doi: 10.3390/cancers15041103.
38. Dong K, Liang W, Zhao S, Guo M, He Q, Li C, Song H, He J, Xia X. EGFR-TKI plus brain radiotherapy versus EGFR-TKI alone in the management of EGFR-mutated NSCLC patients with brain metastases. *Transl. Lung Cancer Res.* 2019; 8: 268-279. Doi: 10.21037/tlcr.2019.06.12.
39. Najafi M., Jahanbakhsbi A., Gomar M., Iotti C., et al. State of the Art in Combination Immuno/Radiotherapy for Brain Metastases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr. Oncol.* 2022; 29, 2995-3012. Doi: 10.3390/currenconcol29050244.

40. *Lebrer E.J., Peterson J., Brown P.D., Sheehan J.P., Quiñones-Hinojosa A., Zaorsky N.G., Trifiletti, D.M.* Treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors: An international meta-analysis of individual patient data. *Radiother. Oncol.* 2019; 130: 104-112. Doi: 10.1016/j.radonc.2018.08.025.
41. *Van Limbergen E.J., De Ruyscher D.K., Pimentel O.V., Marcus D., et al.* Combining radiotherapy with immunotherapy: the past, the present and the future. *Br J Radiol.* 2017 Aug; 90(1076): 20170157. Doi: 10.1259/bjr.20170157.
42. *Khalifa J., Mazieres J., Gomez-Roca C., Ayyoub M., Moyal E.C.-J.* Radiotherapy in the Era of Immunotherapy With a Focus on NonSmall-Cell Lung Cancer: Time to Revisit Ancient Dogmas? *Front. Oncol.* 2021; 11: 662236. Doi: 10.3389/fonc.2021.662236.
43. *Theelen W.S.M.E., Chen D., Verma V., Hobbs B.P., et al.* Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2021 May; 9(5): 467-475. Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30391-X.
44. *Mattes M.D., Eubank T. D., Almubarak M., Wen S., et al.* A Prospective Trial Evaluating the Safety and Systemic Response From the Use of Radiation Therapy with Checkpoint Inhibitor Immunotherapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2021 July; 22(4): 268-273. Doi: 10.1016/j.clc.2021.01.012.
45. *Sbarabi A., Stewart T.F., Rose B., McKay R.R., Bagrodia A., Salmasi A.* The Current and Future Promises of Combination Radiation and Immunotherapy for Genitourinary Cancers. *Cancers* 2023; 15: 127. Doi: 10.3390/cancers15010127.
46. *Fizazi K., Drake C.G., Beer T.M., Kwon E.D., et al.* Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors. *Eur. Urol.* 2020; 78: 822-830. Doi: 10.1016/j.eururo.2020.07.032.
47. *Sapienza L.G., Ning M.S., Jhingran A., Lin L.L., et al.* Short-course palliative radiation therapy leads to excellent bleeding control: A single centre retrospective study. *Clinical and Translational Radiation Oncology* 14 (2019): 40-46. Doi: 10.1016/j.ctro.2018.11.007.
48. *Ma J.T., Zheng J.H., Han C.B., Guo Q.Y.* Meta-analysis comparing higher and lower dose radiotherapy for palliation in locally advanced lung cancer. *Cancer Sci.* 2014 Aug; 105(8): 1015-22. Doi: 10.1111/cas.12466.