

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3-5-14

Цитирование: Деньгина Н.В., Митин Т.В., Тимофеев И.В., Усычкин С.В. Лучевая терапия при олигометастатическом раке. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (3), 5–14

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ

Н.В. Деньгина¹, Т.В. Митин², И.В. Тимофеев³, С.В. Усычкин^{3, 4}

1. ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

2. Университет Здоровья и Науки Орегона, Портленд, США

3. Институт онкологии «Хадасса Москва», Москва, Россия

4. Медицинский центр «Медскан», Москва, Россия

Аннотация: 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 олигометастазами.

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

Мы живем в эпоху революции в лечении больных с распространенным опухолевым процессом. Еще недавно время назад выявление отдаленных метастазов у пациентов с опухолями любых локализаций ставило на них некое «паллиативное клеймо», автоматически исключая из радикального лечения, даже если процесс выглядел ограниченным. Таким больным в большинстве случаев предлагалось лишь паллиативное системное лечение (химиотерапия и/или гормонотерапия) и в среднем 6–8 месяцев выживаемости — хотя при адекватном и более агрессивном лечении значительная часть пациентов имела шанс перешагнуть не только 3-летний, но и 5-летний рубеж жизни с момента диагностики метастазов.

В настоящее время ситуация изменилась значительно. Явная грань между «радикальным» и «паллиативным» стирается все сильнее, количество опций в лечении метастатического рака становится больше, и речь не идет об одной лишь традиционной химиотерапии, таргетной терапии или иммунотерапии. Речь идет об активном подключении локальных методов, из которых сегодня особое внимание будет уделено лучевой терапии.

Для начала вспомним, как и откуда появился термин «олигометастатический рак».

Понимание биологии и патофизиологии рака значительно изменилось за последние 120 лет: известный американский хирург William Stewart Halsted постулировал в 1894 году, что рак распространяется упорядоченно и по протяжению прилегающих к первичной опухоли тканей. Это утверждение было оспорено еще более известным американским хирургом Бернардом Фишером, который в 1980 году назвал рак системным заболеванием, по причине чего оказывалось маловероятным, что локорегиональный контроль повлиял бы на выживаемость больных.

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, и в 2018 году получил престижную премию ASCO Karnofsky Memorial Award. При этом оба они — радиационные онкологи. Пролечив тысячи больных с изолированными метастазами в паллиативных целях и затем наблюдая за ними в клинике, они убедились, что часть больных могут жить годами либо совсем без прогрессирования, либо с изолированным метакронным прогрессированием, которое, опять-таки, может быть контролировано применением локального воздействия излучением. В итоге ими была сформулирована теория олигометастазов и опубликована в 1995 году. Суть её 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 объёму) 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 выживаемости — 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

Обзоры и аналитика

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 еще только зарождалась.

Накопление большого объема научных данных требует их систематизации. В 2020 году впервые была опубликована новая классификация, определяющая различные подтипы олигометастатического заболевания, на основе консенсуса специалистов ESTRO и EORTC, а также консенсуса ESTRO-ASTRO [2]. 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 аблативное воздействие («удаление») всех или отдельных очагов опухоли не приведет к излечению.
- Олигометастатическое заболевание — 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.

Это состояние также в некоторых работах называют «метастазогенное равновесие» (metastogenic equilibrium). Один из основных вопросов онкологии заключается в том,

как можно определить это состояние в конкретной клинической ситуации у конкретного пациента.

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).

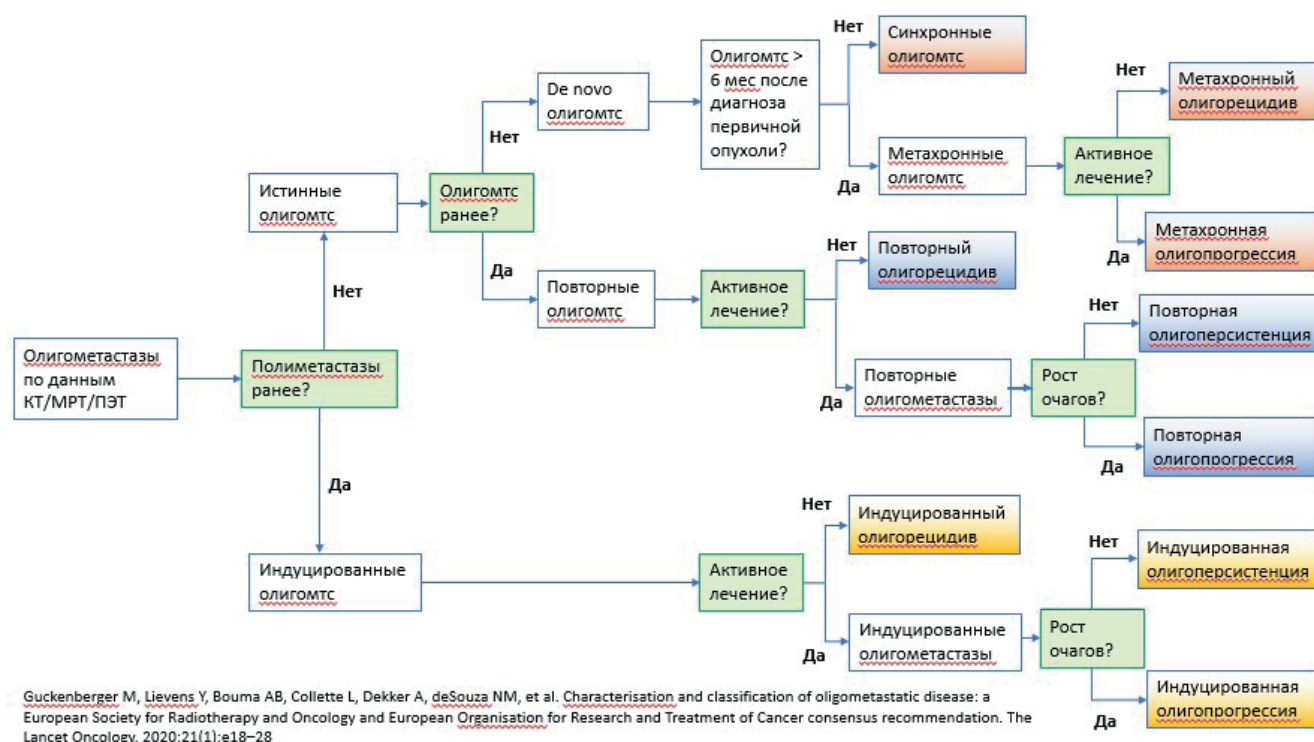


Рисунок 1. Схема олигометастатического заболевания (по Guckenberger et al. [3]).

В 2020 году в журнале *Lancet* была опубликована новая классификация олигометастатического заболевания, включающая 9 подтипов [3].

В основе этой классификации лежит разделение на 3 основных линии олигометастатической болезни (ОМБ): *de novo* ОМБ, повторная ОМБ и индуцированная ОМБ (рис. 1).

Впервые выявленные (*de novo*) олигометастатические очаги могут быть диагностированы одновременно (в пределах 6 месяцев) с первичной опухолью — это «синхронные олигометастазы»; если очаги были выявлены позднее 6 месяцев с момента диагноза первичной опухоли — это «метакронные» олигометастазы, которые разделяются на «метакронный олигорецидив» (если очаги выявлены при динамическом наблюдении, без лечения) и «метакронную олигопрогрессию» (если очаги выявлены на фоне активного системного лечения).

Повторные олигометастазы диагностируются тогда, когда новые одиночные очаги и/или ранее имевшиеся прогрессирующие очаги выявляются на фоне динамического наблюдения — «повторный олигорецидив», либо на фоне активного системного лечения — «повторная олигопрогрессия». Также выделено такое понятие, как «повторная олигоперсистенция», когда сохраняются единичные резистентные очаги на фоне активного системного лечения.

Если у пациента ранее имелось полиметастатическое заболевание, это заболевание при определенных условиях может перейти в олигометастатическое заболевание.

Если на фоне динамического наблюдения возникают новые и/или начинают прогрессировать единичные старые очаги, возможно на фоне множественных неактивных очагов, это называется «индуцированный олигорецидив».

Если такая ситуация возникает на фоне продолжения активного системного лечения, то такая ситуация классифицируются как «индуцированная олигопрогрессия».

Также выделяется ситуация «индуцированная олигоперсистенция», когда отмечается персистенция отдельных единичных очагов резистентных к активному системному лечению у пациентов, ранее имевших ПМЗ.

Статус ОМБ имеет важное значение как в плане прогноза, так и в отношении лечения. В публикации 2019 года Greco et al. [4] 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 ($< 14,8 \text{ см}^3$) и невысокими показателями метаболической активности ($\text{SUV}_{\text{max}} < 6,5$). 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 ($\text{SUV}_{\text{max}} > 6,5$). 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 $\text{GTV} > 14,8 \text{ см}^3$), 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 любом случае, наш мир — онкологический и, в частности, радиотерапевтический — меняется. Мы наблюдаем солидный поток пациентов с метастатическим процессом, вроде бы паллиативных — но получающих вполне радикальное лечение. 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 любого хирургического вмешательства. 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 должны получать только паллиативное лечение, в том числе и лучевое (ограниченное по дозам и объёму, упрощенное в плане технологий), будет развеяна в пыль, а пациенты получат шанс на гораздо более продолжительную жизнь с сохраненным ее качеством. В качестве подтверждения этой теории мы уже имеем несколько аргументов.

Аргумент 1. Стереотаксическая лучевая терапия (SBRT, SABR)

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 двухцепочечных разрывов, большие дозы, под-

Обзоры и аналитика

водимые с помощью SBRT, обладают рядом дополнительных механизмов повреждения опухоли [5]. Помимо непосредственного воздействия на ДНК клетки, дозы свыше 6 Гр способны вызвать:

- значительное повреждение опухолевого микроокружения за счет разрушения сосудов в опухоли (дозы >10 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+T-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) [5].

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) [6]. 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 3 рандомизированных контролируемых проспективных клинических исследований, которые действительно изменили стандарт лечения больных с метастатическим раком.

Первое исследование (Gomez D et al., [7]) 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. Нужно заметить, что в исследовании допускался перекрест: больным, которые прогрессировали после системного лечения, или тем, у которых ХТ сопровождалась высокой токсичностью, разрешалось получать аблативную терапию помимо лечения при рандомизации. 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, которые были представлены авторами на конгрессе ASTRO в сентябре 2018 года и опубликованы в 2019 году в журнале *Journal of Clinical Oncology* [8]. 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 [9]. 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. 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 [10], рандомизированное исследование 2 фазы, поставило своей основной целью определить пре-

имущества 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, $p = 0,001$). Стоит заметить, что 3 больных в группе SABR умерли по причинам, возможно, связанным с лечением. Качество жизни в течение 6 месяцев не отличалось в группах.

Таким образом, к настоящему моменту у нас есть 3 исследования, демонстрирующих достоверные преимущества в ВБП. 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.

Есть, правда, ряд вопросов, которые до сих пор требуют ответа. Какое количество очагов для SBRT можно считать наиболее приемлемым? SABR-COMET 3 набирает больных с количеством метастазов не более 3 для облучения, а SABR-COMET 10 — уже от 4 до 10. И в новых исследованиях будут применяться более низкие дозы излучения для большей уверенности, что возможные летальные случаи не будут иметь отношения к лечению.

Мы также пока не знаем наверняка, нужно ли воздействовать на первичную опухоль у больных с олигометастазами. Недавний мета-анализ, выполненный итальянскими авторами, базируется на данных 21 исследования, которые либо включали облучение первичного очага при олигометастатическом НМРЛ, либо нет [11]. Анализ предполагает, что лучевая терапия на первичную опухоль ассоциирована с улучшением ВБП и ОВ.

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.

Аргумент № 2. Аскопальный эффект облучения

Существует легенда об итальянском святом, покровителе тех, кто страдает от рака или СПИДа — молодом свя-

щеннике Перегрине, у которого обнаружили большую опухоль большеберцовой кости, росшую буквально на глазах, и готовили к ампутации поражённой конечности. После ночи жарких молитв поутру опухоль исчезла, операция не состоялась, а святой умер в 1345 году в возрасте 80 лет, имея обе ноги. Легенда прошла через столетия и всплыла вновь уже в XX веке, когда в публикации 1966 года, где было описано несколько сотен случаев спонтанной опухолевой регрессии, William Boyd, автор статьи, предложил называть спонтанно регрессирующие опухоли по имени святого Перегрини.

Абскопальный эффект (АЭ) также представляет собой спонтанную опухолевую регрессию множественных очагов — но с одним отличием: он связан с лучевой терапией. Латинское «Ab scorus» 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).

После первых описаний случаев АЭ в середине прошлого века в настоящее время все они тщательно регистрируются, имеется и совокупный описательный обзор 46 случаев 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), 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). С внедрением иммунотерапевтических препаратов нового поколения мы можем чаще наблюдать его в нашей практике, хотя в чистом виде АЭ не входит в рамки обсуждения лечения олигометастатического рака, поскольку вероятность его развития крайне мала.

Аргумент № 3. 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

Обзоры и аналитика

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?

На часть вопросов в настоящее время можно ответить с большей долей уверенности.

Первые исследования показали преимущества гипофракционирования в плане вызывания АЭ. Однако другие доклинические исследования продемонстрировали лучший ответ при фракционированном подходе. Группа онкологического института Даны Фарбер произвела оценку АЭ у 47 больных, получавших паллиативную лучевую терапию на фоне ипилимумаба при метастатической меланоме [17]. Авторы обнаружили, что размер фракции менее 3 Гр чаще ассоциирован с более ярким абскопальным ответом, и эта находка идёт вразрез с более традиционным убеждением.

Есть основания полагать, что в комбинации SBRT с ИТ именно небольшие дозы излучения при их фракционированном подведении будут иметь наибольшее значение. Vanrouille-Vox et al. в доклиническом исследовании 2017 года оценили роль экзонуклеазы Treh1, ответственной за быструю элиминацию обломков ДНК в цитозоле, чья экспрессия индуцируется большими дозами ионизирующего излучения (12 Гр и выше) во многих клетках со снижением, таким образом, их иммуногенности [18]. При фракционированном облучении в дозах ниже порога индукции Treh1 усиливается продукция интерферона-β, что приводит к накоплению и активации дендритных клеток, необходимых для стимулирования CD8+T-лимфоцитов, потенцирующих АЭ, особенно в присутствии ингибиторов контрольных точек. Авторы делают вывод, что Treh1 является одним из базовых регуляторов радиационно-индуцированного иммунного ответа, и будущие исследования продемонстрируют, какие дозы и режимы фракционирования лучевой терапии окажутся наиболее эффективными в комбинации с чекпойнт-ингибиторами в плане развития АЭ.

Ряд авторов считает облучение 1 очага субоптимальным для развития иммунного ответа, и облучать надо столько очагов, насколько это возможно в плане соблюдения безопасности лучевой терапии. Логика подобного утверждения строится на следующих версиях.

Различные опухолевые очаги в организме могут обладать различной антигенной структурой, поэтому облучение одного из них приводит к предоставлению ограниченной информации антиген-распознающим клеткам, и иммунный ответ будет направлен только на те очаги, которые разделяют антигенную структуру облученного. Облучение разных очагов (а также их микроокружения) преодолевает проблему опухолевой гетерогенности и позволяет распознать большее количество антигенов.

Воздействие на микроокружение опухоли, снижение иммунорезистентности опухолевого очага облегчает доступ иммуннокомпетентных клеток к облученным очагам [19].

Однако облучение множественных очагов всегда сопровождается своей потенциальной токсичностью, хотя имеющиеся данные [20,7] показывают, что частота осложнений III степени при облучении множественных очагов почти сравнима с таковыми при поддерживающем системном лечении, а осложнения IV степени не встречаются вообще. Один из возможных вариантов снижения токсичности предложен австрийскими авторами, которые в своем проспективном исследовании SBRT-PATHY на 23 пациентах с нерезектабельными метастатическими опухолями проводили SBRT (1–3 фракции по 10–12 Гр) только на гипоксический центр первичной опухоли, определяемый по ПЭТ, без системной терапии [21]. Период наблюдения составил 9,4 месяца (4–20 мес.), а результаты поистине впечатлили. Частота ответа со стороны облученных опухолей достигала 96%, а степень регрессии также была значительной — 70% в среднем; при этом не менее активно реагировали и абскопальные очаги: в 50% случаев отмечен АЭ с регрессией метастазов в среднем наполовину. Никаких осложнений лечения зафиксировано не было.

Вопросы о роли облучения региональных лимфоузлов нашли отражение в работе исследователей клиники университета Фрайбурга [22]. С этой целью мышам вводили фактор FTY720, блокирующий выход активированных Т-лимфоцитов из узлов. Подобная блокада приводила к ускоренному росту как облученной, так и наблюдаемой опухоли, резкому уменьшению их инфильтрации TILs и повышению содержания опухолеспецифичных CD8+Т-лимфоцитов именно в лимфоузлах, дренирующих облучаемую опухоль, что говорит об их возможной ключевой роли в развитии иммунного ответа. Эти данные подтверждаются и многими другими авторами: облучение лимфоузлов резко снижает инфильтрацию опухоли Т-лимфоцитами, что негативно сказывается на ответе [23]. Подобные данные, без сомнения, могут стать основой будущих клинических исследований.

К сожалению, пока АЭ больше схож с чудом, потому что контролировать и достигать его — на данный момент времени — мы не умеем. В небольшом 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 [24]. 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. Пять пациенток (30%) не прожили более 3х месяцев после начала лечения, у 8 (50%) из них было прогрессирование. Стоит ли считать 18% хорошим результатом, и возможно бы было его получить без добавления ЛТ к пембролизумабу?

По результатам большого проспективного исследования Keynote -012 [25], ответ на пембролизумаб у пациенток с метастатическим трижды негативным РМЖ — те же самые 18%, а в исследовании Keynote 086 [26,27] этот ответ варьировал от 5% до 21%, в зависимости от уровня PD-L1 экспрессии и от того, в какой линии пациенты получали пембролизумаб. Таким образом, можно предположить, что у 3 пациенток в Гарвардском исследовании с ответом на пембролизумаб и облучение ЛТ не сыграла большой роли. Более того, у 2 из 3 пациенток с полным ответом на ЛТ и пембролизумаб в течение 3 месяцев обнаружили прогрессирование по лимфатическим узлам.

В проспективном исследовании TONIC [28], 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. В то же время, индукция с цисплатином дала ответ в 23% случаев, а с доксорубицином — в 35%. Так, результаты небольшого, но рандомизированного исследования заставляют задуматься: чтобы увеличить частоту АЭ для ниволумаба, к нему нужно добавлять цисплатин или доксорубицин, а не лучевую терапию.

Другое маленькое проспективное исследование в клинике Гарварда [29] ставило целью изучить влияние короткого курса паллиативной ЛТ (20 Гр за 5 фракций) после начала курса лечения пембролизумабом у пациенток с гормоночувствительным Her2-негативным метастатическим РМЖ. Исследование предполагало набрать сначала первую группу в 8 больных, и, если будет положительный ответ, еще 19 пациенток. Медиана ВБП составила 1,4 месяца, а медиана ОВ — 3 месяца. Ни у одной из 8 пациенток не было отмечено объективного ответа на лечение. Это исследование было закрыто, поскольку Гарвардские специалисты посчитали такой лечебный подход бесперспективным.

Наконец, рандомизированное исследование из центра MSKCC [30], 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 [31], 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

Обзоры и аналитика

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 [32]. 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 мы наблюдаем значительную разницу в достижении АЭ (19,7% против 41,7%, OR 2,96, $p=0,0039$), а также значительную разницу в медиане ВБП (4,4 месяца против 9 месяцев, HR 0,67, $p=0,045$). Но самое важное — как для пациентов, так и онкологов — это разница в медиане ОВ (8,7 месяцев против 19,2 месяцев, HR

0,67, $p=0,0004$). Эти цифры заставляют задуматься и все-таки надежду. Для сравнения: в крупном исследовании Keynote 010 [33], в котором пациенты с мНМРЛ получали только пембролизумаб, медиана ОВ составила 17 месяцев у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 и 12 месяцев со средней экспрессией.

Выводы. В настоящее время применение лучевой терапии приобретает особый интерес и возрастающее значение в лечении больных с олигометастатическими опухолями разных локализаций. Локальное воздействие ионизирующим излучением (преимущественно с применением методик стереотаксической лучевой терапии) на метастазы способно приводить к улучшению отдаленных результатов у большинства пациентов, хотя вопрос правильного отбора больных для такого лечения остается актуальным. На сегодняшний день в клинической практике нет четкого понимания, как лучевая терапия может увеличить частоту, выраженность и продолжительность АЭ, каких пациентов нужно отобрать и какую лучевую терапию назначить, чтобы это лечение дало положительные результаты без серьезных побочных эффектов. Вероятнее всего, пока лучевая терапия не должна предлагаться всем пациентам с метастатическим раком как стандартное лечение для достижения АЭ — но может широко использоваться в рамках проспективных клинических исследований.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья В. Деньгина, к. м. н., заведующая радиологическим отделением, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», директор по лечебным вопросам Центра Томотерапии «R-Spei», Ульяновск, Россия, e-mail: indigo.radonc@gmail.com

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

Илья В. Тимофеев, онколог, директор Института онкологии «Хадасса Москва», Москва, Россия

Сергей В. Усычкин, к. м. н., заведующий отделением лучевой терапии, Институт онкологии «Хадасса Москва», заведующий отделением лучевой терапии, Медицинский центр «Медскан», Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3-5-14

For citation: Dengina N. V., Mitin T., Tsimafeyev I. V., Usyckin S. V. Radiation therapy for oligometastatic cancer. Malignant Tumours. 2020; 10 (3), 5–14 (In Russ.)

RADIATION THERAPY FOR OLIGOMETASTATIC CANCER

N. V. Dengina¹, T. Mitin², I. V. Tsimafeyev³, S. V. Usyckin^{3, 4}

1. Ulyanovsk Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

2. Oregon Health and Science University, Portland, USA

3. Institute of Oncology Hadassah Medical, Moscow, Russia

4. Medical Center «Medscan», Moscow, Russia

Abstract: 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 cancer patients with oligometastases.

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

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Dengina, MD, PhD, Head of Radiotherapy Department, Ulyanovsk Regional Clinical Cancer Center, director of TomoTherapy Center «R-Spei», Ulyanovsk, Russia, e-mail: indigo.radonc@gmail.com

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

Ilya V. Tsimafeyeu, Oncologist, Director of the Institute of Oncology, Hadassah Medical, Moscow, Russia

Sergey V. Usychkin, MD, PhD, Head of Radiotherapy Department, Institute of Oncology, Hadassah Medical Moscow, Head of Radiotherapy Department of Medical Center «Medscan», Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hellman S, Weichselbaum RR. 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. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterization and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *The Lancet Oncology*. 2020;21 (1):e18–28
4. 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
5. Arnold KM, Flynn NJ, 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
6. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013;14 (1):e28–37
7. Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ, 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
8. Gomez DR, 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
9. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al: Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4: e173501
10. Palma DA, 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
11. Petrelli F, Ghidini A, Cabiddu M, et al., Addition of radiotherapy to the primary tumour in oligometastatic NSCLC: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2018;126:194–200
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 ML, Babb JS, 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 JR, Young KH 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 MA, Callahan MK, Barker CA, 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: P5–11
17. Chandra RA, Wilhite TJ, Balboni TA, et al. A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab *Oncoimmunology* 2015; 4 (11):e1046028
18. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumor immunogenicity. *Nat Commun* 2017;8:15618 DOI: 10.1038
19. Brooks ED, Chang JY. Time to abandon single-site irradiation for inducing abscopal effects. *Nature Reviews* 2019;16:123–135.

Обзоры и аналитика

20. US Department of Health & Human Services. CTCAE v4.03. NIH. gov https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_AE_4.03/CTCAE
21. Tubin S, Popper HH, Brcic L. Novel stereotactic body radiation therapy (SBRT) — based partial tumor irradiation targeting hypoxic segment of bulky tumors (SBRT-PATHY): improvement of the radiotherapy outcome by exploiting the bystander and abscopal effects. *Radiation Oncology* 2019;14:21
22. Zhang X., Niedermann G. OC-0052: Abscopal effects with RT schedules extending to the effector phase of the antitumor T cell response. ESTRO 37 abstract book.
23. Marciscano AE, Ghasemzadeh A, Nirschl TR, et al. Elective nodal irradiation attenuates the combinatorial efficacy of stereotactic radiation therapy and immunotherapy. *Clin Cancer Research* 2018;;24 (20):5058–5071.
24. Ho AY, Barker CA, Arnold BB, 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
25. Nanda R, Chow LQM, Dees EC, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol* 2016, 34 (21):2460–2467
26. Adams S, Schmid P, Rugo HS, 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
27. 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
28. Voorwerk L, Slagter M, Horlings HM, 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
29. Barroso-Sousa R, Krop IE, Trippa L, et al. A Phase II Study of Pembrolizumab in Combination with Palliative Radiotherapy for Hormone Receptor-positive Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* 2020, 20 (3):238–245
30. McBride S, Sherman E, Tsai CJ, 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
31. Theelen WSME, Peulen HMU, 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
32. 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: e001001
33. Theelen WSME, 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
34. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, 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.