

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-120-129
УДК: 616-006.04-033.2-08



Для цитирования: Хачатурян А.В., Булычкин П.В. Абскопальный эффект: механизм возникновения и перспективы применения в терапии метастатических форм злокачественных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 120–129. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-120-129

For citation: Khachatryan A.V., Bulychkin P.V. The abscopal effect: mechanism of occurrence and prospects of using it in therapy of metastatic cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 120–129. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-120-129

АБСКОПАЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ: МЕХАНИЗМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ФОРМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

А.В. Хачатурян, П.В. Булычкин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24

Аннотация

Абскопальный эффект (АЭ) в онкологической практике известен на протяжении 70 лет, однако до последнего времени его клиническая значимость была относительно невелика. Развитие препаратов ингибиторов контрольных точек иммунного ответа привело к активному изучению этого феномена. В настоящее время имеются данные об улучшении выживаемости среди пациентов, у которых регистрировался абскопальный эффект, что открывает новые перспективы лечения онкологических заболеваний различных стадий. В этом обзоре представлены сведения о механизмах абскопального эффекта, экспериментальные и клинические данные, текущие ограничения и возможные перспективы. **Цель исследования** – изучить современную концепцию возникновения абскопального эффекта, оценить перспективы применения в терапии метастатических форм злокачественных опухолей. **Материал и методы исследования.** Проведен поиск публикаций в системе Pubmed с 2010 по 2023 г., найдено 286 статей, 72 из них использованы для написания обзора. **Результаты.** Согласно данным, представленным в этих статьях, в эпоху широкого применения ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) для терапии злокачественных новообразований абскопальный эффект представляется эффективным терапевтическим подходом, имеющим широкие перспективы применения в лечении пациентов с метастатическими формами рака. **Заключение.** С появлением иммунной терапии частота АЭ возросла, а одномоментное использование ИКТИ с лучевой терапией (ЛТ) продемонстрировало улучшение выживаемости даже у пациентов с распространенными стадиями заболевания. Требуются дополнительные исследования для создания стандартизированных протоколов лечения, включая определение оптимальной дозы и времени проведения ЛТ, а также эффективности и безопасности комбинированной терапии различными ИКТИ. Кроме того, необходим поиск клинических и лабораторных предикторов АЭ, которые бы могли позволить индивидуализировать подход к лечению.

Ключевые слова: абскопальный эффект, злокачественные новообразования, моноклональные антитела, лучевая терапия, иммунотерапия, иммуноопосредованный противоопухолевый ответ.

THE ABSCOPAL EFFECT: MECHANISM OF OCCURRENCE AND PROSPECTS OF USING IT IN THERAPY OF METASTATIC CANCER

A.V. Khachatryan, P.V. Bulychkin

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia
24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

The abscopal effect in oncology has been known for 70 years, but until recently its clinical significance was rather low. The development of immune response checkpoint inhibitors has led to an active study of this phenomenon. There is now evidence of improved survival among patients, in whom the abscopal effect has been documented, opening new perspectives for the treatment of cancers at different stages. This review presents data on the mechanisms of the abscopal effect, experimental and clinical data, current limitations and possible perspectives. **The aim of the study** was to investigate the current concept of the abscopal effect occurrence and to evaluate the prospects of using the abscopal effect in therapy of metastatic cancer. **Material and Methods.** We searched publications in Pubmed system from 2010 to 2023. Of 286 publications, 72 were used for writing the review. **Results.** In the era of widespread use of immune checkpoint inhibitors (ICIs) for cancer therapy, the abscopal effect appears to be an effective therapeutic approach with broad prospects of application in the treatment of patients with metastatic cancer. **Conclusion.** The incidence of the abscopal effect has increased with the advent of immune therapy, and the use of ICIs with radiation therapy (RT) has shown improved survival even in patients with advanced disease. More research is needed to establish standardized treatment protocols, including the optimal dose and timing of RT, as well as the efficacy and safety of combination therapy with different classes of ICIs. Further search for clinical and laboratory abscopal effect predictors, which could allow personalized treatment approaches, is required.

Key words: abscopal effect, malignant tumours, monoclonal antibodies, radiation therapy, immunotherapy, immune-mediated antitumour response.

Введение

Несмотря на развитие программ скрининга, злокачественные новообразования (ЗНО) продолжают оставаться одной из ведущих причин смерти в мире. В настоящее время лечение онкологических заболеваний является мультимодальным. Для лечения различных видов ЗНО используется широкий арсенал различных методов лечения [1]. Их можно условно разделить на традиционные и «новые». Наиболее широко используемыми традиционными методами лечения являются хирургическое лечение, химио- и лучевая терапия (ЛТ), которые чаще всего используются в комбинации. К новым методам лечения можно отнести моноклональные антитела, гормональную терапию, блокаторы фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF-препараты), иммунотерапию и некоторые другие группы препаратов [2].

Практически половина всех пациентов со ЗНО подвергается ЛТ в рамках различных схем лечения [3]. Ионизирующее излучение приводит к разрушению молекулярной структуры ДНК или формированию высокоэнергетических молекул, повреждающих опухолевые клетки [4]. Накопленные вследствие радиоактивного излучения повреждения приводят к программной гибели клетки – апоптозу или некроптозу [4–5]. В настоящее время используется несколько видов ЛТ. Наиболее распространенной является дистанционная ЛТ, которая с помощью линейного ускорителя позволяет облучать область опухоли и минимизировать повреждение окружающих здоровых тканей. Традиционно считалось, что эффект ЛТ ограничивается лишь областью воздействия, однако в 1953 г. была опубликована работа R.H. Mole, в которой впервые был описан феномен противоопухолевой регрессии в местах, которые не подверглись облучению [6]. Данное явление названо

абскопальным эффектом (АЭ). В дальнейшем АЭ был описан в единичных клинических случаях, которые касались различных видов рака. В литературе представлены клинические случаи АЭ при гепатоцеллюлярной карциноме, аденокарциномах легких, почечно-клеточном раке, меланоме, а также различных вариантах лейкозов и лимфом.

Патогенез абскопального эффекта

Исходно считалось, что ЛТ обладает иммуносупрессивными свойствами вследствие чувствительности лимфоцитов к ЛТ [7]. При облучении всего тела перед трансплантацией стволовых клеток костного мозга нередко отмечается лимфоцитопения. Показано, что различные типы лимфоцитов имеют неодинаковую степень чувствительности к радиации. При этом В-клетки и наивные Т-клетки обладают высокой радиочувствительностью, в то время как Т-клетки памяти, НК-клетки и Treg-клетки более устойчивы к излучению [8–10]. Однако исследования, посвященные АЭ, выявили, что именно стимуляция иммунной системы является одним из основных механизмов активации противоопухолевого ответа после ЛТ.

В экспериментальных работах на модели фибросаркомы показано, что для эффективного контроля опухолевого роста с помощью ЛТ у мышей с нормальной функцией Т-лимфоцитов требовалась меньшая доза излучения по сравнению с мышами с подавленной функцией. Кроме этого, риск развития метастатического поражения был выше у мышей с пониженным количеством Т-лимфоцитов [11]. В дальнейшем эти данные подтверждены S. Demaria et al., по данным которых ответ опухоли на ЛТ в комбинации с Flt3-L (лигандом, стимулирующим продукцию дендритных клеток) зависел от функции Т-лимфоцитов, мыши с Т-клеточным иммунодефицитом продемонстрировали отсут-

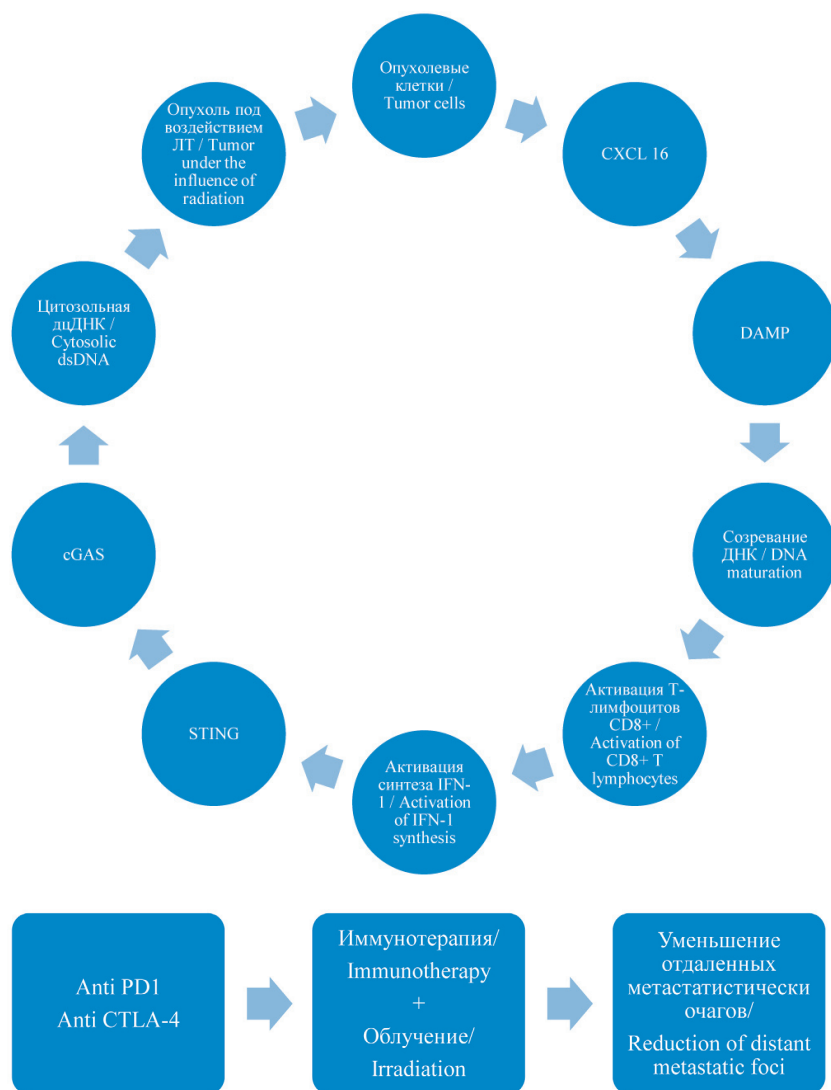


Рис. 1. Схема патогенеза абскопального эффекта при лучевой терапии:

cGAS – циклическая; GMP-AMP – синтаза; STING – стимулятор гена интерферона; IFN-1 – интерферон 1; ДК – дендритные клетки; DAMP – молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Scheme of pathogenesis of the abscopal effect during radiation therapy: cGAS – cyclic; GMP-AMP – synthase; STING – stimulator of interferon genes; IFN-1 – interferon 1; DC – dendritic cells; DAMPs – damage-associated molecular patterns. Note: created by the authors

Рис. 2. Схема абскопального эффекта на фоне комбинированной терапии.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Scheme of the abscopal effect during combination therapy. Note: created by the authors

ствие противоопухолевого ответа на фоне комбинированной терапии [12].

Иммуноопосредованный противоопухолевый ответ основан на совместной работе различных звеньев иммунной системы (рис. 1, 2). Первичный противоопухолевый ответ опосредован дендритными клетками (ДК), которые осуществляют презентацию антигена, тем самым активируя Т-клетки [13]. Продemonстрировано, что гибель клеток, вызванная ЛТ, приводит к усилению презентации антигенов ДК и стимуляции Т-лимфоцитов с помощью Toll-Like Receptor 4 (*TLR4*) и интерферона 1-го типа (*IFN-1*) [14–15]. Еще одним важным звеном межклеточного взаимодействия является молекула клеточной адгезии *ICAM-1* [16]. Исследования, в которых проводилась количественная оценка с помощью ПЭТ, продемонстрировали, что повышенная экспрессия *ICAM-1* связана с лучшим ответом на ЛТ и более высокой частотой АЭ [17]. В другой работе выявлена положительная корреляция количества *CD8+* и экспрессии *ICAM-1*. В этой же работе была подтверждена связь АЭ с

иммунной системой путем ингибирования *ICAM-1* и применения анти-*CD8+* аутоантител, что приводило к нивелированию АЭ после ЛТ [18]. Важным элементом эффективного противоопухолевого ответа является изменение микроокружения опухоли и высвобождение радиационно-индуцированных хемокинов. Активация продукции хемокинов, в частности *CXCL16*, приводит к увеличению миграции и инфильтрации опухолевого микроокружения цитотоксическими Т-лимфоцитами [19]. В свою очередь, повышение продукции *CXCL12* приводит к хемотаксису проонкогенных *CD11b+* миелоидных клеток и ослаблению частоты возникновения апоптоза [20–21].

Некоторые работы продемонстрировали отрицательный вклад бета-адренэргической стимуляции на формирование АЭ. Норадrenalин приводит к уменьшению активации Т-лимфоцитов, а блокада бета-адренорецепторов ведет к увеличению экспрессии рецепторов *CXCR3/CXCL9*, способствующих миграции Т-лимфоцитов в область опухоли. Применение бета-блокатора пропранолола при-

водило к значимому увеличению концентрации молекул (*IFN γ* +, *GzmB*+, *TNFA*+ и *T-bet*+), способствующих активации CD8+ Т-лимфоцитов [22].

Еще одним звеном, которое играет важную роль в возникновении АЭ, является высвобождение молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (*damage-associated molecular pattern – DAMP*). Эти молекулы высвобождаются в ответ на некроптоз или иммунное повреждение опухолевых клеток вследствие облучения [23]. Такими молекулами являются кальретикулин, белок high-mobility group box 1 (*HMGB1*), белки теплового шока, аденозин-5-фосфат [24]. Макрофаги активно выделяют *HMGB1*, в то время как при некроптозе происходит пассивное увеличение концентрации, которая приводит к активации CD8+ Т-клеток и увеличению *IFN- γ* , что, в свою очередь, приводит к дополнительному некротическому повреждению опухолевых клеток [25]. Презентация антигенов происходит посредством *TLR* рецепторов [26].

Одним из основных механизмов противоопухолевого ответа ЛТ является прямое разрушение связей двухцепочечной ДНК и формирование свободных радикалов, которые вторично приводят к структурным нарушениям ДНК опухолевой клетки [27]. Двухцепочечные разрывы приводят к наиболее серьезным нарушениям функционирования клетки и запуску запрограммированной смерти клетки. Цитозольные ферменты, в частности циклической GMP-AMP-синтазы (*cGAS*), которая связывается с двухцепочечной ДНК, приводят к возникновению каскада реакций, с увеличением продукции *IFN I* типа через активацию *cGAS-STING* сигнального пути [28]. По данным экспериментальных исследований, выраженность активации *cGAS-STING* в значительной степени зависит от дозы излучения.

Регуляция данного эффекта осуществляется в основном за счет продукции экзонуклеазы *TREX1*, которая влечет ослабление противоопухолевого иммунного ответа. Было продемонстрировано, что экспрессия *TREX1* зависела от пороговых значений дозы облучения. В экспериментальной работе схема облучения 8 Гр $\times$ 3 не приводила к увеличению экспрессии *TREX1*, в отличие от разовой дозы 20 и 30 Гр [29]. Применение препаратов анти-CTLA-4 в комбинации с различными дозами радиации на модели аденокарциномы молочной железы продемонстрировало различные эффекты. АЭ на фоне анти-CTLA-4 отмечался только у мышей, получающих дозу облучения по схеме 8 Гр $\times$ 3, в то время как разовое облучение 30 Гр не приводило к АЭ [30].

Влияние режима облучения на частоту абскопального эффекта

Наличие одной-единственной «идеальной» дозы облучения, которая является предиктором АЭ, противоречат некоторые клинические исследова-

ния. В работе, посвященной оценке различных доз облучения на фоне пембролизумаба у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) или меланомой, фракционированная схема (8 Гр $\times$ 3) и разовая доза 17 Гр в равной степени приводили к возникновению АЭ даже в случаях с предшествующей резистентностью к анти-PD-1 препаратам [31].

Имеются данные о частоте возникновения АЭ на фоне комбинированного применения высоких и низких доз облучения. У мышей с 344SQ аденокарциномой легкого использование высокодозной стереотаксической ЛТ (Н-ХРТ) первичного очага (12 Гр 3 раза) в комбинации с низкодозовым облучением отдаленных метастазов (1 Гр 2 раза) на фоне анти-PD1 + анти-CTLA-4-терапии продемонстрировало улучшение онкологических исходов по сравнению с монотерапией анти-PD1 + анти-CTLA-4. Использование комбинированного протокола привело к увеличению инфильтрации опухолевых очагов НК-клетками и макрофагов M1, ассоциированных с опухолью [32]. Данный подход получил название RadScopal. Аналогичные результаты были получены в работе, посвященной комбинированной терапии RadScopal + анти-PD-1 + анти-TIGIT [33].

Радиационное повреждение не всегда приводит к непосредственному некроптозу и апоптозу вследствие прямого повреждения ДНК. ЛТ способна изменять фенотип клеток, который повышает уязвимость опухоли для клетки иммунной системы. Происходит повышенная выработка иммуногенных антигенов (*MHC1*, *MUC1*, *CEA*) и активация соответствующих специфических CD8+ Т-лимфоцитов [34–35].

На данный момент в исследованиях по оценке АЭ в рамках изолированной ЛТ представлено небольшое количество клинических случаев. Так, в систематическом обзоре Y. Abuodeh et al. [36] описано всего 46 клинических случаев АЭ на фоне лучевой терапии без использования ИИКТ. В настоящее время продолжают исследования протокола прицельного облучения гипоксического сегмента опухоли SBRT-PATHY. В пилотном исследовании, включающем 33 пациентов, продемонстрированы обнадеживающие результаты. В ходе исследования с помощью ПЭТ и контрастной КТ определялась переходная область между некротическим ядром и периферической гиперваскуляризированной зоной. Облучение переходной зоны осуществлялось по протоколу 10–12 Гр от 1 до 3 фракций, при этом облучение отдаленных лимфатических узлов не выполнялось для оценки АЭ. После 9-месячного наблюдения ответ на ЛТ в переходной области отмечался у 96 %, АЭ – у 52 % пациентов, выживаемость без прогрессирования составляла 87 %, общая выживаемость – 70 %. Возможно, что такой подход является перспективным для применения в клинической практике, однако

требуется подтверждение полученных данных в более крупных исследованиях [37].

Исследование по оценке интраоперационного облучения при лампэктомии (TARGIT-IORT) продемонстрировало результаты по выживаемости, сравнимые с дистанционной ЛТ, однако интересным открытием работы являлось то, что в группе TARGIT-IORT локальный рецидив не ухудшал выживаемость, в отличие от группы пациентов с дистанционной ЛТ. Авторы предполагают, что одним из возможных объяснений является интраоперационная травма в комбинации с лучевым повреждением и сопутствующей активацией иммунного ответа, которые в конечном итоге выражаются в АЭ на протяжении довольно длительного времени: средняя выживаемость после выявления местных рецидивов в группе TARGIT-IORT составила 8,7 года, а в группе дистанционной ЛТ – 6,1 года [38]. Эти данные указывают на необходимость индивидуализации дозы ЛТ для каждого вида опухоли, и даже относительно одного типа опухоли продолжают исследования, которые направлены на поиск оптимальной дозы, позволяющей достигнуть максимальный иммуногенный ответ.

**Абскопальный эффект
в эру иммунной терапии**

Опухолевые клетки способны вырабатывать механизмы, снижающие активность иммунного противоопухолевого ответа, в частности, это активация сигнального пути *PD-1* путем взаимодей-

ствия с лигандом *PD-L1*, который располагается на мембране опухолевой клетки [39]. Частота встречаемости данного лиганда в значительной степени зависит от вида опухоли и составляет 20–50 % от всех опухолей [40–41]. Другим наиболее важным рецептором, который приводит к ингибированию активности Т-лимфоцитов, является цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген-4 (CTLA-4) [42]. Исследования в данной области привели к созданию целого ряда препаратов ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ), позволяющих преодолевать резистентность опухоли к воздействию иммунной системы [38]. К таким препаратам относятся моноклональные антитела к *PD-1*, *PD-L1* и *CTLA-4* [43]. Следствием ингибирования этих рецепторов является потеря опухолевой клеткой инструментов ускользания от иммунного ответа организма и активации противоопухолевого ответа [44]. Исследования по частоте АЭ при иммунной терапии представлены в таблице.

**Абскопальный эффект
на фоне анти-CTLA-4-терапии**

Доклинические и клинические исследования продемонстрировали эффективность анти-CTLA-4-терапии. В частности, при метастатической меланоме терапия ипилимумабом приводила к эффективному контролю заболевания и улучшению выживаемости, в связи с чем FDA одобрило применение данного препарата в клинической практике [44–46]. Использование анти-CTLA-4

Таблица/Table

Частота абскопального эффекта на фоне комбинированной терапии ИИКТ и ЛТ
Frequency of the abscopal effect during combined therapy with ISCs and RT

Исследование/Study	Опухоль/Tumor	Год/Year	Системная терапия/ЛТ/ Systemic therapy/RT	Частота АЭ/ AE frequency
NCT02474186 [45]	Несколько типов/ Several types	2015	Терапия GM-CSF и химиотерапия/ GM-CSF therapy and chemotherapy; 35 Гр/10 фракций/35 Gy/10 fractions	27
ChiCTR-1900027768 [46]	Рак легкого/ Lung cancer	2021	Ниволумаб/Nivolumab; 4–50 Гр/5 фракции и гипофракционная брахи- терапия/ 4–50 Gy/5 fractions and hypofractional brachytherapy	45,2
NCT02239900 [47]	Несколько типов/ Several types	2019	Ипилимумаб/Ipilimumab; 50–60 Гр/4–10 фракций/50–60 Gy/4–10 fractions	26
NCT03450967 [48]	Плоскоклеточный рак головы и шеи/ Squamous cell carcinoma of the head and neck	2021	Дурвалумаб и тремелиумаб/ Durvalumab and tremelimumab; Стереотаксическая радиохирургия/ Stereotactic radiosurgery	27,3
NCT02492568 [49]	Рак легкого/ Lung cancer	2021	Пембразумаб/Pembrolizumab; 24 Гр/3 фракции или 50 Гр/4 фракции, или 45 Гр/15 фракций/ 24 Gy/3 fractions or 50 Gy/4 fractions or 45 Gy/15 fractions	41,7

Примечания: GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; таблица составлена авторами.

Notes: GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; created by the authors.

является перспективным и при других типах солидных опухолей, в частности метастатического гормонорезистентного рака предстательной железы (ГРПЖ) [47].

Однако монотерапия CTLA-4 связана с достаточно значительными аутоиммунными побочными эффектами, такими как дерматит, колит, гепатит и гипопаратиреоз. По данным метаанализа [48], риск значительных побочных эффектов составляет 24 %, а общая частота побочных эффектов достигает 61 % и в значительной степени зависит от дозы препарата. В связи с этим комбинированное применение ЛТ и блокады CTLA-4, при котором эффект может быть достигнут на более низких дозах препаратов без сопутствующей гиперстимуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, является перспективным методом. В нескольких исследованиях продемонстрировано улучшение выживаемости пациентов с меланомой, резистентной к химиотерапии. Использование комбинированной ЛТ и ипилимумаба привело к частичному или полному ответу у всех пациентов и увеличению выживаемости до 13 мес vs 3 мес в контрольной группе [49]. Однако данные о частоте АЭ в группах комбинированной терапии ЛТ + ипилимумаб и монотерапии ипилимумабом не продемонстрировали увеличение частоты АЭ, что может быть обусловлено небольшим размером выборки и требует более крупных исследований [50].

Метаанализ 16 проспективных и ретроспективных исследований продемонстрировал, что медиана частоты возникновения АЭ составляет 26,5 %. Несмотря на различные ограничения данного метаанализа (включение ретроспективных и отсутствие рандомизированных исследований), продемонстрирована четкая тенденция к увеличению частоты АЭ на фоне ипилимумаба в комбинации с ЛТ. Также отмечается увеличение общей выживаемости на фоне терапии ипилимумаб + ЛТ по сравнению с монотерапией ипилимумабом (19 vs 11 мес). Суммарная частота побочных эффектов была сопоставима с результатами монотерапии ипилимумабом [51].

Абскопальный эффект на фоне анти-PD-1/PD-L1-терапии

Применение анти-PD-1/PD-L1 в комбинации с лучевой терапией также является перспективным методом лечения. В его основе лежит взаимодействие лиганда PD-L1 опухолевых клеток с рецептором PD-1 на лимфоцитах, которое в итоге приводит к активации апоптоза клеток иммунной системы [52]. В исследовании пембролизумаба у пациентов с НМРЛ применение стереотаксической ЛТ приводило к удвоению частоты ответа на терапию (с 18 до 36 %); следует отметить, что в данной работе не достигнуты показатели статистической достоверности по общей выживаемости [53].

Несмотря на многообещающие результаты, имеются данные о повышенной частоте побочных эф-

фектов на фоне терапии при мышечно-инвазивном/метастатическом раке мочевого пузыря. Работа продемонстрировала повышенную токсичность препарата при совместном использовании с ЛТ, в связи с чем исследование было остановлено. Среди больных, получивших пембролизумаб в дозе 100 мг 2 раза в нед с последующей ЛТ через 2 нед в дозе 36 Гр × 6 фракций, у 3 пациентов наблюдались тяжелые симптомы повреждения мочевыводящей системы (цистит, гематурия). Кроме этого, у 1 пациента возникла перфорация прямой кишки. В связи с небольшим числом пациентов невозможно до конца быть объективными в оценке частоты побочных эффектов, но авторами исследования говорится о соблюдении осторожности при назначении пембролизумаба в сочетании ЛТ, а также даны рекомендации по изменению протокола при проведении дальнейших исследований со снижением дозы ЛТ до 24 Гр × 4 фракции с возможным увеличением до 30 Гр × 5 фракций при удовлетворительной переносимости [54].

При лечении меланомы показатели токсичности находились в пределах допустимых значений. Частота побочных эффектов III степени составила 4 %, а наличие АЭ коррелировало с ответом в месте облученной опухоли ($r=0,89$; $p<0,0001$) [55].

Прямого сравнения эффективности анти-PD-1 и анти-CTLA-4 нет, имеются лишь ретроспективные данные, которые демонстрируют преимущество анти-PD-1 с более высокими показателями выживаемости без прогрессирования (23 vs 63 % через 18 мес), без значимой разницы в уровне токсичности. При этом частота АЭ между группами была статистически не значима [56]. Однако большое количество исследований в настоящее время остаются неопубликованными, что затрудняет объективную оценку вклада данного вида терапии [57–58].

Также ожидаются результаты исследований, в которых проводилась оценка комплексной терапии анти-PD-1 + анти-CTLA-4 и ЛТ. Предварительные сведения об эффективности комбинированной терапии дурвалумабом и тремелимумабом в сочетании с ЛТ (30–50 Гр за 5 фракций) у пациентов с НМРЛ не показали увеличение частоты побочных эффектов, однако данных пока недостаточно, чтобы сделать вывод о вкладе метода в общую выживаемость [59]. При комбинированной терапии тремелимумаб + дурвалумаб у пациентов с рецидивом мелкоклеточного рака легких добавление ЛТ не дало положительного вклада в общую выживаемость [60].

Продолжаются исследования других перспективных молекул, которые могли бы вызывать модуляцию иммунной системы и формирование АЭ у пациентов с различными видами опухолей. Такие данные получены в отношении гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). В работе E.B. Golden et al. использова-

ние комбинации химиолучевой терапии и GM-CSF 125 мкг/м² приводило к возникновению АЭ у пациентов с различными видами метастатических опухолей. Общая выживаемость у пациентов с АЭ значительно превышала показатели больных без АЭ (20,98 vs 8,33 мес) [61]. Полученные результаты позволяют считать этот вид терапии перспективным, однако гетерогенность исследования и небольшое количество пациентов не позволяют сделать однозначный вывод о его эффективности. Ожидаются результаты сразу нескольких исследований, в которых оценивается эффективность GM-CSF у пациентов с раком легких и глиобластомой [62].

В онкологической практике абскопальный эффект остается достаточно непредсказуемым событием. В настоящее время нет доказанных предикторов его возникновения и прогнозирования эффективного ответа при комбинированной терапии ИИКТ и ЛТ. Как было продемонстрировано ранее, экспрессия таких маркеров иммунного ответа, как *TREX1* и *INF-β*, может потенциально предсказывать АЭ и отслеживать эффективность данной терапии, однако в исследованиях нет информации о роли этих молекул. Также есть информация о вкладе сигнального пути p53 и возможной *in vivo* оценке вероятности АЭ [63].

Несмотря на большое количество экспериментальных и клинических работ, сохраняются вопросы, на которые предстоит ответить в будущем. Одним из таких вопросов остается оптимальное время введения ИКТИ при применении ЛТ. Экспериментальные работы указывают на более высокую эффективность при введении ИКТИ до или одновременно с ЛТ, однако есть данные, что отсроченное введение также возможно и не влияет на исходы [30]. Значимо более плохой прогноз отмечался у мышей, которые получали ИКТИ через 7 дней после ЛТ, в то время как введение ИКТИ одновременно с ЛТ и на 5-е сут после облучения давало аналогичные результаты [64].

Роль абскопального эффекта в онкоурологии

Онкоурология является одной из перспективных областей, в которой использование комбинированной терапии ИКТИ и ЛТ может улучшить результаты лечения. В настоящее время есть небольшое количество исследований и клинических случаев, которые бы демонстрировали роль АЭ в лечении данной группы пациентов. Исследования, посвященные применению анти-CTLA-4 при метастатическом ГРПЖ, продемонстрировали противоречивые данные. В пилотном исследовании отмечалось значимое снижение уровня ПСА (более 50 %) на фоне ипилимумаба (анти-CTLA-4) и ЛТ у больных с ГРПЖ, однако в данном случае не проводилась оценка различных параметров выживаемости и частоты АЭ, в связи с чем невозможно оценить эффективность данной комбинации

[47]. В исследовании S.F. Slovin et al. контроль заболевания удалось достичь у 7 из 10 пациентов. Общая выживаемость при комбинированной терапии составила 17,4 мес, однако исследование не позволяет в настоящее время оценить ее преимущества по сравнению с монотерапией [65]. В другом исследовании комбинация ЛТ + ипилимумаб не продемонстрировала улучшения общей выживаемости, несмотря на то, что группы значительно различались по уровню простатспецифического антигена (ПСА) и показателям выживаемости без прогрессирования [66].

В рамках лечения почечно-клеточного рака также зарегистрированы случаи АЭ на фоне комбинированной терапии. Всего, по данным систематического обзора литературы, в настоящее время опубликовано 20 клинических случаев, в которых на фоне иммунной терапии отмечалось усиление АЭ [67]. Эффективность комбинированной терапии при наличии АЭ продемонстрирована у пациентки с врожденной лейомиомой и метастатическим почечно-клеточным раком. В данном случае после ЛТ на фоне терапии пембролизумабом дважды отмечалось значительное уменьшение размера опухоли и метастатических очагов [68, 69]. Анализ продемонстрировал высокий уровень экспрессии *PD-L1* и низкую степень экспрессии *PD-1* и *Foxp3* [70, 71]. Данный клинический случай демонстрирует еще одну возможную область применения комбинированной терапии [72].

По результатам анализа статей, представленных в данном обзоре, можно сделать вывод о широких перспективах применения абскопального эффекта в терапии метастатических злокачественных опухолей. Важными шагами в данном направлении являются введение в клиническую практику ИКТИ, а также понимание механизмов абскопального эффекта как результата комбинированного применения ЛТ и ИКТИ.

Заключение

Преодоление иммунной резистентности опухоли является одним из самых перспективных направлений в клинической онкологии. С появлением иммунной терапии частота АЭ возросла, а одномоментное использование ИКТИ с ЛТ продемонстрировало улучшение выживаемости даже у пациентов с распространенными стадиями заболевания. Требуется проведение дополнительных исследований для создания стандартизированных протоколов лечения, включая определение оптимальной дозы и времени проведения ЛТ, а также эффективности и безопасности комбинированной терапии различными классами ИКТИ в клинической практике. Кроме этого, требуется продолжить поиск клинических и лабораторных предикторов АЭ, которые бы могли позволить индивидуализировать подход к лечению.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Debelo D.T., Muzazu S.G., Heraro K.D., Ndalama M.T., Mesele B.W., Haile D.C., Kitui S.K., Manyazewal T. New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Med.* 2021; 9. doi: 10.1177/20503121211034366.
2. Charmsaz S., Collins D.M., Perry A.S., Prencipe M. Novel Strategies for Cancer Treatment: Highlights from the 55th IACR Annual Conference. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(8): 1125. doi: 10.3390/cancers11081125.
3. Delaney G., Jacob S., Featherstone C., Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005; 104(6): 1129–37. doi: 10.1002/cncr.21324. Erratum in: *Cancer*. 2006; 107(3): 660.
4. Azzam E.I., Jay-Gerin J.P., Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett.* 2012; 327(1–2): 48–60. doi: 10.1016/j.canlet.2011.12.012.
5. Chen H., Han Z., Luo Q., Wang Y., Li Q., Zhou L., Zuo H. Radiotherapy modulates tumor cell fate decisions: a review. *Radiat Oncol.* 2022; 17(1): 196. doi: 10.1186/s13014-022-02171-7.
6. Mole R.H. Whole body irradiation: radiobiology or medicine? *Br J Radiol.* 1953; 26(305): 234–41. doi: 10.1259/0007-1285-26-305-234.
7. Wirsdörfer F., Jendrossek V. The Role of Lymphocytes in Radiotherapy-Induced Adverse Late Effects in the Lung. *Front Immunol.* 2016; 7: 591. doi: 10.3389/fimmu.2016.00591.
8. Belka C., Ottinger H., Kreuzfelder E., Weinmann M., Lindemann M., Lepple-Wienhues A., Budach W., Grosse-Wilde H., Bamberg M. Impact of localized radiotherapy on blood immune cells counts and function in humans. *Radiother Oncol.* 1999; 50(2): 199–204. doi: 10.1016/s0167-8140(98)00130-3.
9. Yao Z., Jones J., Kohrt H., Strober S. Selective resistance of CD44hi T cells to p53-dependent cell death results in persistence of immunologic memory after total body irradiation. *J Immunol.* 2011; 187(8): 4100–8. doi: 10.4049/jimmunol.1101141.
10. Kachikwu E.L., Iwamoto K.S., Liao Y.P., DeMarco J.J., Agazaryan N., Echemura J.S., McBrade W.H., Schaudt D. Radiation enhances regulatory T cell representation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(4): 1128–35. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.034.
11. Slone H.B., Peters L.J., Milas L. Effect of Host Immune Capability on Radiocurability and Subsequent Transplantability of a Murine Fibrosarcoma2. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 1979; 63(5): 1229–35. doi: 10.1093/jnci/63.5.1229.
12. Demaria S., Ng B., Devitt M.L., Babb J.S., Kawashima N., Liebes L., Formenti S.C. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58(3): 862–70. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.012.
13. Marciscano A.E., Anandasabapathy N. The role of dendritic cells in cancer and anti-tumor immunity. *Semin Immunol.* 2021; 52. doi: 10.1016/j.smim.2021.101481.
14. Apetoh L., Ghiringhelli F., Tesniere A., Obeid M., Ortiz C., Criollo A., Mignot G., Maiuri M.C., Ullrich E., Saulnier P., Yang H., Amigorena S., Ryffel B., Barrat F.J., Saftig P., Levi F., Lidereau R., Nogues C., Mira J.P., Chompret A., Joulin V., Clavel-Chapelon F., Bourhis J., André F., Delaloge S., Tursz T., Kroemer G., Zitvogel L. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med.* 2007; 13(9): 1050–9. doi: 10.1038/nm1622.
15. Burnette B.C., Liang H., Lee Y., Chlewicki L., Khodarev N.N., Weichselbaum R.R., Fu Y.X., Auh S.L. The efficacy of radiotherapy relies upon induction of type I interferon-dependent innate and adaptive immunity. *Cancer Res.* 2011; 71(7): 2488–96. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2820.
16. Bui T.M., Wiesolek H.L., Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. *J Leukoc Biol.* 2020; 108(3): 787–99. doi: 10.1002/JLB.2MR0220-549R.
17. Yang L., Froio R.M., Sciuto T.E., Dvorak A.M., Alon R., Luscinskas F.W. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF- α -activated vascular endothelium under flow. *Blood.* 2005; 106(2): 584–92. doi: 10.1182/blood-2004-12-4942.
18. Zhao Y., Zhang T., Wang Y., Lu D., Du J., Feng X., Zhou H., Liu N., Zhu H., Qin S., Liu C., Gao X., Yang Z., Liu Z. ICAM-1 orchestrates the abscopal effect of tumor radiotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021; 118(14). doi: 10.1073/pnas.2010333118.
19. Matsumura S., Wang B., Kawashima N., Braunstein S., Badura M., Cameron T.O., Babb J.S., Schneider R.J., Formenti S.C., Dustin M.L., Demaria S. Radiation-induced CXCL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells. *J Immunol.* 2008; 181(5): 3099–107. doi: 10.4049/jimmunol.181.5.3099.
20. Kozin S.V., Kamoun W.S., Huang Y., Dawson M.R., Jain R.K., Duda D.G. Recruitment of myeloid but not endothelial precursor cells facilitates tumor regrowth after local irradiation. *Cancer Res.* 2010; 70(14): 5679–85. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4446.
21. Koch C., Fischer N.C., Puchert M., Engele J. Interactions of the chemokines CXCL11 and CXCL12 in human tumor cells. *BMC Cancer.* 2022; 22(1): 1335. doi: 10.1186/s12885-022-10451-4.
22. Chen M., Qiao G., Hylander B.L., Mohammadpour H., Wang X.Y., Subjeck J.R., Singh A.K., Repasky E.A. Adrenergic stress constrains the development of anti-tumor immunity and abscopal responses following local radiation. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 1821. doi: 10.1038/s41467-020-15676-0.
23. Bao X., Xie L. Targeting purinergic pathway to enhance radiotherapy-induced immunogenic cancer cell death. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022; 41(1): 222. doi: 10.1186/s13046-022-02430-1.
24. Rapoport B.L., Anderson R. Realizing the Clinical Potential of Immunogenic Cell Death in Cancer Chemotherapy and Radiotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(4): 959. doi: 10.3390/ijms20040959.
25. Liao Y., Liu S., Fu S., Wu J. HMGB1 in Radiotherapy: A Two Headed Signal Regulating Tumor Radiosensitivity and Immunity. *Oncotargets Ther.* 2020; 13: 6859–71. doi: 10.2147/OTT.S253772.
26. Kono K., Mimura K., Kiessling R. Immunogenic tumor cell death induced by chemoradiotherapy: molecular mechanisms and a clinical translation. *Cell Death Dis.* 2013; 4(6). doi: 10.1038/cddis.2013.207.
27. Lippert T.P., Greenberg R.A. The abscopal effect: a sense of DNA damage is in the air. *Journal of Clinical Investigation.* 2021; 131(9). doi: 10.1172/JCI148274.
28. Li A., Yi M., Qin S., Song Y., Chu Q., Wu K. Activating cGAS-STING pathway for the optimal effect of cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2019; 12(1): 35. doi: 10.1186/s13045-019-0721-x.
29. Vanpouille-Box C., Alard A., Aryankalayil M.J., Sarfraz Y., Diamond J.M., Schneider R.J., Inghirami G., Coleman C.N., Formenti S.C., Demaria S. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun.* 2017; 8. doi: 10.1038/ncomms15618.
30. Dewan M.Z., Galloway A.E., Kawashima N., Dewyngaert J.K., Babb J.S., Formenti S.C., Demaria S. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(17): 5379–88. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0265.
31. Maity A., Mick R., Huang A.C., George S.M., Farwell M.D., Lukens J.N., Berman A.T., Mitchell T.C., Baum J., Schuchter L.M., O'Hara M., Lin L.L., Demichele A., Christodouleas J.P., Haas N.B., Patsch D.M., Hahn S.M., Minn A.J., Wherry E.J., Vonderheide R.H. A phase I trial of pembrolizumab with hypofractionated radiotherapy in patients with metastatic solid tumours. *Br J Cancer.* 2018; 119(10): 1200–7. doi: 10.1038/s41416-018-0281-9.
32. Barsoumian H.B., Ramapriyan R., Younes A.I., Caetano M.S., Menon H., Comeaux N.I., Cushman T.R., Schoenhals J.E., Cadena A.P., Reilly T.P., Chen D., Masrourpour F., Li A., Hong D.S., Diab A., Nguyen Q.N., Glitza I., Ferrarotto R., Chun S.G., Cortez M.A., Welsh J. Low-dose radiation treatment enhances systemic antitumor immune responses by overcoming the inhibitory stroma. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(2). doi: 10.1136/jitc-2020-000537.
33. Barsoumian H.B., Sezen D., Menon H., Younes A.I., Hu Y., He K., Puebla-Osorio N., Wasley M., Hsu E., Patel R.R., Yang L., Cortez M.A., Welsh J.W. High Plus Low Dose Radiation Strategy in Combination with TIGIT and PD1 Blockade to Promote Systemic Antitumor Responses. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(1): 221. doi: 10.3390/cancers14010221.
34. Malamas A.S., Gameiro S.R., Knudson K.M., Hodge J.W. Sublethal exposure to alpha radiation (223Ra dichloride) enhances various carcinomas' sensitivity to lysis by antigen-specific cytotoxic T lymphocytes through calreticulin-mediated immunogenic modulation. *Oncotarget.* 2016; 7(52): 86937–47. doi: 10.18632/oncotarget.13520.
35. Punnamitnont A., Kannisto E.D., Matsuzaki J., Odunsi K., Yendamuri S., Singh A.K., Patnaik S.K. Sublethal Radiation Affects Antigen Processing and Presentation Genes to Enhance Immunogenicity of Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(7): 2573. doi: 10.3390/ijms21072573.
36. Abuodeh Y., Venkat P., Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer.* 2016; 40(1): 25–37. doi: 10.1016/j.cuprocancer.2015.10.001.
37. Tubin S., Popper H.H., Brdic 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. *Radiat Oncol.* 2019; 14(1): 21. doi: 10.1186/s13014-019-1227-y.
38. Vaidya J.S., Bulsara M., Baum M., Wenz F., Massarut S., Pigorsch S., Alvarado M., Douek M., Saunders C., Flyger H., Eiermann W., Brew-Graves C., Williams N.R., Potyka I., Roberts N., Bernstein M., Brown D., Sperk E., Laws S., Sütterlin M., Corica T., Lundgren S., Holmes D., Vinante L., Bozza F., Pazos M., Blanc-Onfroy M.L., Gruber G., Polkowski W., Dedes K.J., Niewald M., Blohmer J., McReady D., Hoefler R., Kelemen P., Petralia G., Falzon M., Joseph D., Tobias J.S. New clinical and biological insights from the international TARGIT-A randomised trial of targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy for breast cancer. *Br J Cancer.* 2021; 125(3): 380–9. doi: 10.1038/s41416-021-01440-8.

39. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res*. 2020; 10(3): 727–42.
40. Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013; 39(1): 1–10. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
41. Yu H, Boyle T.A., Zhou C., Rimm D.L., Hirsch F.R. PD-L1 Expression in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(7): 964–75. doi: 10.1016/j.jtho.2016.04.014. Erratum in: *J Thorac Oncol*. 2017; 12 (1): 157–9.
42. Salama A.K., Hodi F.S. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(14): 4622–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2232.
43. Селедцов В.И., Селедцова Г.В., Доржиева А.Б., Иванова И.П. Иммуноterapia в комплексном лечении опухолевых заболеваний. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(2): 118–29. [Selediv V.I., Seleditsova G.V., Dorzhieva A.B., Ivanova I.P. Immunotherapy in the complex treatment of tumor diseases. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21(2): 118–29. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-118-129.
44. Царев И.Л., Мелерзанов А.В. Обзор подходов к иммунотерапии в онкологии. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2017; 4(3): 51–65. [Tsarev I.L., Melerzanov A.V. Review of approaches to immunotherapy in oncology. *Research and Practical Medicine Journal*. 2017; 4(3): 51–65. (in Russian)]. doi: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-5.
45. Golden E.B., Chhabra A., Chachoua A., Adams S., Donach M., Fenton-Kerimian M., Friedman K., Ponzio F., Babb J.S., Goldberg J., Demaria S., Formenti S.C. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(7): 795–803. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00054-6.
46. Ye H., Pang H., Shi X., Ren P., Huang S., Yu H., Wu J., Lin S. Nivolumab and Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Advanced Lung Cancer: ABSCOPAL-1 Clinical Trial. *Front Oncol*. 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.657024.
47. Bahig H., Aubin F., Stagg J., Gologan O., Ballivy O., Bissada E., Nguyen-Tan F.P., Soulières D., Guertin L., Filion E., Christopoulos A., Lambert L., Tehfe M., Ayad T., Charpentier D., Jamal R., Wong P. Phase I/II trial of Durvalumab plus Tremelimumab and stereotactic body radiotherapy for metastatic head and neck carcinoma. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 68. doi: 10.1186/s12885-019-5266-4.
48. Kim H., Ahn M.J., Oh D., Park S., Jung H.A., Lee S.H., Park K., Ahn Y.C. Phase II trial of combined durvalumab plus tremelimumab with proton therapy to boost the abscopal effect for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *JCO*. 2021; 39(15s). doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6034.
49. Theelen W.S.M.E., Chen D., Verma V., Hobbs B.P., Peulen H.M.U., Aerts J.G.J.V., Bahce I., Niemeijer A.L.N., Chang J.Y., de Groot P.M., Nguyen Q.N., Comeaux N.I., Simon G.R., Skoulidis F., Lin S.H., He K., Patel R., Heymach J., Baas P., Welsh J.W. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(5): 467–75. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30391-X. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2021; 9(3).
50. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J.M., Linette G.P., Hogg D., Ottensmeier C.H., Lebbe C., Peschel C., Quirt I., Clark J.I., Wolchok J.D., Weber J.S., Tian J., Yellin M.J., Nichol G.M., Hoos A., Urba W.J. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363(8): 711–23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010; 363(13): 1290.
51. Vaddepally R.K., Kharel P., Pandey R., Garje R., Chandra A.B. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(3): 738. doi: 10.3390/cancers12030738.
52. Small E.J., Tchekmedyian N.S., Rini B.I., Fong L., Lowy I., Allison J.P. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(6): 1810–5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2318.
53. Bertrand A., Kostine M., Barnette T., Truchetet R.E., Schaeferbeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015; 13: 211. doi: 10.1186/s12916-015-0455-8.
54. Formenti S.C., Rudqvist N.P., Golden E., Cooper B., Wennerberg E., Lhuillier C., Vanpouille-Box C., Friedman K., Ferrari de Andrade L., Wucherpfennig K.W., Heguy A., Imai N., Gnjatich S., Emerson R.O., Zhou X.K., Zhang T., Chachoua A., Demaria S. Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade. *Nat Med*. 2018; 24(12): 1845–51. doi: 10.1038/s41591-018-0232-2.
55. Theurich S., Rothschild S.I., Hoffmann M., Fabri M., Sommer A., Garcia-Marquez M., Thelen M., Schill C., Merki R., Schmid T., Koerberle D., Zippelius A., Baues C., Mauch C., Tigges C., Kreuter A., Borggrefe J., von Bergwelt-Baildon M., Schlaak M. Local Tumor Treatment in Combination with Systemic Ipilimumab Immunotherapy Prolongs Overall Survival in Patients with Advanced Malignant Melanoma. *Cancer Immunol Res*. 2016; 4(9): 744–54. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0156.
56. Chicas-Sett R., Morales-Orue I., Rodriguez-Abreu D., Lara-Jimenez P. Combining radiotherapy and ipilimumab induces clinically relevant radiation-induced abscopal effects in metastatic melanoma patients: A systematic review. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2017; 9: 5–11. doi: 10.1016/j.ctro.2017.12.004.
57. Latchman Y., Wood C.R., Chernova T., Chaudhary D., Borde M., Chernova I., Iwai Y., Long A.J., Brown J.A., Nunes R., Greenfield E.A., Bourque K., Boussiotis V.A., Carter L.L., Carreno B.M., Malenkovich N., Nishimura H., Okazaki T., Honjo T., Sharpe A.H., Freeman G.J. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol*. 2001; 2(3): 261–8. doi: 10.1038/85330.
58. Theelen W.S.M.E., Peulen H.M.U., Lalezari F., van der Noort V., de Vries J.F., Aerts J.G.J.V., Dumoulin D.W., Bahce I., Niemeijer A.N., de Langen A.J., Monkhurst K., Baas P. 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 Oncol*. 2019; 5(9): 1276–82. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1478.
59. Tree A.C., Jones K., Hafeez S., Sharabiani M.T.A., Harrington K.J., Lalondrelle S., Ahmed M., Huddart R.A. Dose-limiting Urinary Toxicity With Pembrolizumab Combined With Weekly Hypofractionated Radiation Therapy in Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018; 101(5): 1168–71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.070.
60. Roger A., Finet A., Boru B., Beauchet A., Mazeron J.J., Otmeguin Y., Blom A., Longvert C., de Maleissye M.F., Fort M., Funck-Brentano E., Saïag P. Efficacy of combined hypo-fractionated radiotherapy and anti-PD-1 monotherapy in difficult-to-treat advanced melanoma patients. *Oncoimmunology*. 2018; 7(7). doi: 10.1080/2162402X.2018.1442166.
61. Chen D., Menon H., Verma V., Guo C., Ramapriyan R., Barsoumian H., Younes A., Hu Y., Wasley M., Cortez M.A., Welsh J. Response and outcomes after anti-CTLA4 versus anti-PD1 combined with stereotactic body radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: retrospective analysis of two single-institution prospective trials. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(1). doi: 10.1136/jitc-2019-000492. Erratum in: *J Immunother Cancer*. 2020; 8(1).
62. Gerber D.E., Urbanic J.J., Langer C., Hu C., Chang I.F., Lu B., Movsas B., Jeraj R., Curran W.J., Bradley J.D. Treatment Design and Rationale for a Randomized Trial of Cisplatin and Etoposide Plus Thoracic Radiotherapy Followed by Nivolumab or Placebo for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (RTOG 3505). *Clin Lung Cancer*. 2017; 18(3): 333–9. doi: 10.1016/j.clcc.2016.10.009.
63. Bozorgmehr F., Hommertgen A., Krisam J., Lasitschka F., Kuon J., Maenz M., Huber P.E., König L., Kieser M., Debus J., Thomas M., Rieken S. Fostering efficacy of anti-PD-1-treatment: Nivolumab plus radiotherapy in advanced non-small cell lung cancer – study protocol of the FORCE trial. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 1074. doi: 10.1186/s12885-019-6205-0.
64. Bassetti M.F., Sethakorn N., Lang J.M., Schehr J.L., Schultz Z., Morris Z.S., Matkowskyj K.A., Eickhoff J.C., Morris B., Traynor A.M., Duma N., Campbell T.C., Baschnagel A., Leal T. Outcomes and safety analysis of a phase IB trial of stereotactic body radiotherapy (SBRT) to all sites of oligometastatic non-small cell lung cancer combined with durvalumab and tremelimumab. *JCO*. 2021; 39(15s). doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e21212.
65. Pakkala S., Higgins K., Chen Z., Sica G., Steuer C., Zhang C., Zhang G., Wang S., Hossain M.S., Nazha B., Beardslee T., Khuri F.R., Curran W., Lonial S., Waller E.K., Ramalingam S., Owonikoko T.K. Durvalumab and tremelimumab with or without stereotactic body radiation therapy in relapsed small cell lung cancer: a randomized phase II study. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(2). doi: 10.1136/jitc-2020-001302.
66. Leary R., Gardner R.B., Mockbee C., Roychowdhury D.F. Boosting Abscopal Response to Radiotherapy with Sargramostim: A Review of Data and Ongoing Studies. *Cureus*. 2019; 11(3). doi: 10.7759/cureus.4276.
67. Strigari L., Mancuso M., Ubertini V., Soriani A., Giardullo P., Benassi M., D'Alessio D., Leonardi S., Soddu S., Bossi G. Abscopal effect of radiation therapy: Interplay between radiation dose and p53 status. *Int J Radiat Biol*. 2014; 90(3): 248–55. doi: 10.3109/09553002.2014.874608. Erratum in: *Int J Radiat Biol*. 2015; 91(3): 294.
68. Dovedi S.J., Adlard A.L., Lipowska-Bhalla G., McKenna C., Jones S., Cheadle E.J., Stratford I.J., Poon E., Morrow M., Stewart R., Jones H., Wilkinson R.W., Honeychurch J., Illidge T.M. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res*. 2014; 74(19): 5458–68. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1258.
69. Slovin S.F., Higano C.S., Hamid O., Tejwani S., Harzstark A., Alunkal J.J., Scher H.I., Chin K., Gagnier P., McHenry M.B., Beer T.M. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic

castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I/II study. *Ann Oncol.* 2013; 24(7): 1813–21. doi: 10.1093/annonc/mdt107.

70. Kwon E.D., Drake C.G., Scher H.I., Fizazi K., Bossi A., van den Eertwegh A.J., Krainer M., Houede N., Santos R., Mahammedi H., Ng S., Maio M., Franke F.A., Sundar S., Agarwal N., Bergman A.M., Ciuleanu T.E., Korbenfeld E., Sengeløv L., Hansen S., Logothetis C., Beer T.M., McHenry M.B., Gagnier P., Liu D., Gerritsen W.R.; CA184-043 Investigators. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7): 700–12. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70189-5.

71. D'Andrea M.A., Reddy G.K. Immune System Activation in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Induced by the Systemic Abscopal Effects of Radiation Therapy. *Oncol Res Treat.* 2023; 46(1–2): 33–44. doi: 10.1159/000527959.

72. Zhang X., Zhang Y., Liu Y., Yang Y., Dong P., He L., Zhou F. Stereotactic body radiotherapy-induced abscopal effect twice after pembrolizumab failure in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma: a case report with genetic and immunologic analysis. *Transl Androl Urol.* 2021; 10(11): 4304–12. doi: 10.21037/tau-21-644.

Поступила/Received 12.11.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 19.12.2023

Принята к публикации/Accepted 11.01.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хачатурян Александр Владимирович, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, онкологическое отделение хирургических методов лечения № 4 (онкоурология), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: centrforward@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3774-2879.

Булычкин Петр Владиславович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиотерапии НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-3947-1267.

ВКЛАД АВТОРОВ

Хачатурян Александр Владимирович: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Булычкин Петр Владиславович: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander V. Khachaturyan, MD, Researcher, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology of the Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Medical Sciences, Surgical Oncology Department (Urological Oncology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). E-mail: centrforward@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3774-2879.

Petr V. Bulychkin, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Radiotherapy, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3947-1267.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexander V. Khachaturyan: study conception, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Petr V. Bulychkin: general project management, research analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.