

Для цитирования: Зозуля А.Ю., Мусаелян А.А., Новиков С.Н., Орлов С.В., Одинцова С.В., Соловьева Е.П., Киндялова Л.В., Арсеньев А.И., Антипов Ф.Е., Гирдюк Д.В., Нехаева Т.Л. Изучение эффективности комбинации стереотаксической лучевой терапии и иммунотерапии у пациентов с метастатическими солидными опухолями. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 17–26. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-17-26

For citation: Zozulya A. Yu., Musaelyan A. A., Novikov S. N., Orlov S. V., Odintsova S. V., Solovyeva E. P., Kindyalova L. V., Arseniev A. I., Antipov P. E., Girdyuk D. V., Nekhaeva T. L. Investigation of the efficacy of the combination of stereotactic body radiation therapy and immunotherapy in patients with metastatic solid tumors. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 17–26. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-17-26

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

А.Ю. Зозуля¹, А.А. Мусаелян^{2,3}, С.Н. Новиков¹, С.В. Орлов^{2,3},
С.В. Одинцова^{2,3}, Е.П. Соловьева³, Л.В. Киндялова³, А.И. Арсеньев¹,
Ф.Е. Антипов¹, Д.В. Гирдюк¹, Т.Л. Нехаева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

³ООО «ЕвроСитиКлиник»

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 27

Аннотация

Цель исследования – изучить возможности совместного применения стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) и иммунотерапии у пациентов с генерализованными злокачественными новообразованиями. **Материал и методы.** У 20 больных распространенными злокачественными новообразованиями с резистентностью к проводимой системной терапии осуществлялась попытка индукции/реиндукции иммунного ответа с помощью комбинации СТЛТ на один из опухолевых очагов и системной терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ). СТЛТ осуществлялась в режиме 3 фракций по 8 Гр. Оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости (ОВ), локального контроля осуществлялась с момента окончания облучения. Частота объективных ответов определялась через 12 нед после завершения СТЛТ с помощью критериев iRECIST. Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Excel 2010 и R v. 3.6.2. Анализ выживаемости выполнялся с использованием метода Каплана–Майера. **Результаты.** Частота объективных ответов через 12 нед после окончания СТЛТ составила 15 %; 3- и 6-месячный локальный контроль – 75 и 44,4 % соответственно. Медиана ВБП достигла 4 мес, однолетняя ОВ – 60,5 %. **Заключение.** Полученные показатели ВБП позволяют предположить, что даже в прогностически крайне неблагоприятной группе больных комбинация СТЛТ и ИКТИ в ряде случаев позволяет достигнуть ответа на терапию.

Ключевые слова: метастатические опухоли, стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), иммунотерапия.

INVESTIGATION OF THE EFFICACY OF THE COMBINATION OF STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY AND IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC SOLID TUMORS

A.Yu. Zozulya¹, A.A. Musaelyan^{2,3}, S.N. Novikov¹, S.V. Orlov^{2,3},
S.V. Odintsova^{2,3}, E.P. Solovyeva³, L.V. Kindyalova³, A.I. Arseniev¹,
P.E. Antipov¹, D.V. Girdyuk¹, T.L. Nekhaeva¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health Russia
68, Leningradskaya St., Saint Petersburg, 197758, Russia

²I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health Russia
6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia

³EuroCityClinic LLC
27, Prof. Popov St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Purpose: to study the combination of immunotherapy and stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with metastatic solid tumors. **Material and Methods.** The efficacy of a combination of SBRT and systemic therapy with immune checkpoint inhibitors was assessed in 20 patients with metastatic solid tumors resistant to systemic therapy. SBRT was administered in 3 fractions of 8 Gy. Progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and local control were assessed from the end of irradiation. The objective response rate was determined 12 weeks after completion of SBRT using iRECIST criteria. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2010 and R v. 3.6.2. Survival analysis was performed using the Kaplan-Mayer method. **Results.** The objective response rate at 12 weeks after SBRT was 15 %. The 3- and 6-month local control rates were 75 and 44.4 %, respectively. The median PFS reached 4 months, and the 1-year OS rate was 60.5 %. **Conclusion.** Progression-free survival rates obtained in our study suggest that the combination of SBRT and immune checkpoint inhibitors may provide a treatment response even in patients with extremely unfavorable prognosis.

Key words: metastatic tumors, stereotactic radiotherapy (SBRT), immunotherapy.

Активное применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ) позволило достигнуть существенного увеличения показателя общей выживаемости при злокачественных новообразованиях различных локализаций, в первую очередь у больных немелкоклеточным раком легкого и меланомой [1, 2]. Однако большинство пациентов с распространенными солидными новообразованиями, получающих ИКТИ, имеют первичную резистентность к лечению, а у больных, которые отвечают на терапию, отмечается приобретенная резистентность, которая приводит к неэффективности дальнейшего применения ИКТИ [3–5].

Множественные пути уклонения опухоли от иммунного ответа лежат в основе как первичной, так и приобретенной устойчивости к ИКТИ. Комбинированные подходы с другими ИКТИ, химиотерапией и/или таргетной терапией позволили значительно увеличить эффективность терапии ИКТИ при ряде солидных опухолей [6]. Одним из таких подходов в преодолении механизма ускользания опухоли от иммунного ответа является сочетание лучевой и иммунотерапии [7].

Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) представляет собой метод дистанционной луче-

вой терапии, обеспечивающий возможность подведения высокой опухолецидной дозы к мишени с субмиллиметровой точностью за одну или несколько фракций. Важными особенностями СТЛТ являются значительное необратимое повреждение облученной опухоли, существенное снижение радиационной нагрузки на окружающие нормальные ткани и низкая гематологическая токсичность [8]. Стереотаксическая лучевая терапия может индуцировать системные эффекты за счет интенсивного повреждения опухолевой ткани, а именно массивное высвобождение ассоциированных с опухолью антигенов, активацию противоопухолевого иммунитета, увеличение инфильтрации опухоли Т-клетками, повышение уровня Т-киллеров, Т-хелперов, снижение уровня Т-регуляторных клеток, изменение микроокружения опухоли [9, 10]. В клинических исследованиях показано, что СТЛТ не только вызывает выраженный локальный ответ со стороны облученных очагов, но и способствует индукции системного противоопухолевого ответа, вероятно, опосредованного иммунными механизмами [11].

Особого внимания заслуживают сообщения о том, что в эксперименте у животных с так называемым синдромом истощения иммунной

системы, которые после первичного ответа на терапию ИКТИ демонстрируют признаки прогрессирования опухолевого процесса, облучение одного или нескольких метастатических очагов может «восстановить» эффективность проводимой иммунной терапии [12]. К сожалению, в клинической практике вопрос наличия аддитивного или супераддитивного эффекта при совместном использовании СТЛТ и терапии ИКТИ остается малоизученным.

По этой причине нами инициировано проспективное исследование, посвященное изучению возможностей совместного применения СТЛТ и терапии ИКТИ у больных с генерализованными злокачественными новообразованиями. В представленной работе проанализированы промежуточные результаты совместного использования ИКТИ и СТЛТ.

Цель исследования – изучить возможности совместного применения стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) и иммунотерапии у пациентов с генерализованными злокачественными новообразованиями.

Материал и методы

На момент проведения промежуточного анализа в исследование включено 20 пациентов (7 женщин и 13 мужчин) с метастатическими формами злокачественных новообразований различных локализаций; средний возраст больных составил 61,7 года [95 % ДИ 56,9–66,5], клинико-морфологические характеристики представлены в табл. 1.

Основные критерии включения в исследование: гистологически подтвержденный диагноз солидной опухоли с инструментальными признаками метастатического процесса; доступная локализация как минимум одного опухолевого очага для выполнения СТЛТ; проведение терапии с использованием ИКТИ; статус пациента по шкале ECOG < 2. Критериями исключения стали анамнестические сведения и данные лабораторных исследований, свидетельствующие об имеющейся гематологической патологии (количество нейтрофилов < 1,5; количество тромбоцитов < 100), наличие сопутствующего заболевания в стадии декомпенсации.

Все пациенты, включенные в протокол, после подписания добровольного информированного согласия проходили лучевое лечение в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Системную лекарственную терапию больные получали в условиях ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. ак. И.П. Павлова» Минздрава России и ООО «ЕвроСитиКлиник». У 20 (85 %) больных терапия ИКТИ уже проводилась до этапа выполнения СТЛТ. У 2 (10 %) больных СТЛТ в сочетании с ИКТИ инициировалась сразу после установления

метастатического характера опухолевого процесса, в 8 (40 %) случаях СТЛТ выполнялась при увеличении размеров очагов в процессе лечения в рамках стабилизации, у оставшихся 10 (50 %) пациентов попытка проведения СТЛТ и применения ИКТИ осуществлялась на фоне отмеченного прогрессирования заболевания. У 3 (15 %) пациентов СТЛТ проводилась вместе с началом терапии ИКТИ, в 17 (85 %) случаях СТЛТ использовалась при наличии прогрессирования заболевания на фоне проводимой иммунотерапии. В соответствии с первичной локализацией злокачественных новообразований пациенты, включенные в исследование, распределялись следующим образом (табл. 2): немелкоклеточный рак легкого (n=11), мелкоклеточный рак легкого (n=3), меланома (n=3), колоректальный рак (n=3).

Стереотаксическая лучевая терапия выполнялась на линейном ускорителе электронов «Novalis Tx» или «TrueBeam» (Varian Medical System, США). Предлучевая топометрическая подготовка осуществлялась на КТ-симуляторе «Somatom Definition AS» (Siemens, Германия) с использованием стандартных устройств для иммобилизации пациента с синхронизацией по дыханию (при необходимости). Для установления точных границ облучаемого очага, в зависимости от его локализации, использовались диагностические КТ, ПЭТ-КТ и МРТ изображения. Планирование СТЛТ в режиме ротационного объемно-модулированного облучения (VMAT) осуществлялось с помощью планирующей системы Eclipse, версия 4.0. Во всех случаях СТЛТ выполнялась в режиме 3 фракций с разовой дозой 8 Гр (СОД 24 Гр). Следует отметить, что этот режим фракционирования дозы рассматривается как субоптимальный с точки зрения локального контроля над облученной опухолью – суммарная очаговая доза, эквивалентная облучению в режиме классического фракционирования дозы (EQD) для α/β -10, составила 36 Гр, что было существенно ниже традиционных тумороцидных доз (EQD для α/β -10) – 100 Гр и выше, используемых при СТЛТ. Однако в настоящее время режим 3 фракции по 8 Гр рассматривается как наиболее «иммуногенный режим облучения» и представляется наиболее перспективным с точки зрения потенцирования эффектов терапии ИКТИ [13]. В связи с тем, что в представленном исследовании СТЛТ рассматривалась как инструмент усиления ответа на терапию ИКТИ, нами не облучались все выявляемые метастатические очаги, а проводилось облучение не более 2 опухолевых очагов (зона первичной опухоли/метастаз), обладающих наибольшим «иммуногенным» потенциалом [14].

В соответствии с целями исследования анализировались показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости (ОВ) и частоты локального контроля через 3 и 6 мес после завершения СТЛТ. Расчет показателей вы-

Таблица 1/Table 1

Клинико-морфологическая характеристика пациентов
Clinical and morphological characteristics of patients

№	Пол/Sex	Возраст/Age	Первичная локализация/ Primary localization	Гистология (PD-L1, молекулярный профиль – при наличии)/ Histology (PD-L1, molecular profile – if available)	Кол-во линий системной терапии до СТЛТ/ Number of lines of systemic therapy before SBRT
1	Ж/ F	50	Сосудистая оболочка глаза/ Choroid	Смешанная веретенноклеточная пигментная меланома/ Mixed spindle cell pigmented melanoma	1
2	Ж/ F	58	Легкое/Lung	Аденокарцинома легкого, PD-L1: TPS 90 %/ Adenocarcinoma, PD-L1: TPS 90 %	5
3	М/ M	61	Легкое/Lung	Плоскоклеточная карцинома, PD-L1: TPS 10 %/ Squamous cell carcinoma, PD-L1: TPS 10 %	2
4	Ж/ F	57	Сигмовидная кишка/ Sigmoid colon	Умеренно дифференцированная аденокарцинома/ Moderately differentiated adenocarcinoma	4
5	М/ M	74	Легкое/Lung	Плоскоклеточная карцинома/Squamous cell carcinoma	0
6	Ж/ F	43	Кожа/Skin	Невоклеточный тип меланомы кожи, BRAF-/Melanoma, BRAF-	1
7	М/ M	79	Легкое/Lung	Низкодифференцированная плоскоклеточная карцинома/ Poorly differentiated squamous cell carcinoma	0
8	М/ M	66	Легкое/Lung	Мелкоклеточная карцинома/Small-cell carcinoma	1
9	М/ M	82	Легкое/Lung	Немелкоклеточная крупноклеточная карцинома, PD-L1: TPS 55 %/ Non-small-cell carcinoma, PD-L1: TPS 55 %	4
10	Ж/ F	67	Легкое/Lung	Мелкоклеточная карцинома/Small-cell carcinoma	6
11	М/ M	71	Легкое/Lung	Инвазивная муцинозная аденокарцинома легкого, KRAS+/ Mucinous adenocarcinoma, KRAS+	2
12	М/ M	55	Легкое/Lung	Низкодифференцированная аденокарцинома, PD-L1+; KRAS+; ALK, ROS-1, EGFR – не обнаружены/ Poorly-differentiated adenocarcinoma, PD-L1+; KRAS+; ALK, ROS-1, EGFR – non detected	2
13	М/ M	55	Легкое/Lung	Аденокарцинома солидно-железистого строения, PD-L1 низкий; EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, MET, HER2, KRAS, BRAF – не обнаружены/ Adenocarcinoma, PD-L1 –low; EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, MET, HER2, KRAS, BRAF – non detected	2
14	М/ M	54	Прямая кишка/ Rectum	Аденокарцинома кишки низкой степени злокачественности/ Adenocarcinoma	5
15	М/ M	62	Легкое/Lung	Мелкоклеточная карцинома/Small-cell carcinoma	5
16	М/ M	55	Легкое/Lung	Аденокарцинома, PD-L1: TPS 10 %, HER2 ex20ins+; ROS1, ALK, EGFR, KRAS – не обнаружены/ Adenocarcinoma, PD-L1: TPS 10 %, HER2 ex20ins+; ROS1, ALK, EGFR, KRAS – non detected	2
17	Ж/ F	60	Легкое/Lung	Плоскоклеточная карцинома/Squamous cell carcinoma	4
18	М/ M	47	Меланома/ Melanoma	Эпителиоидноклеточная беспигментная меланома/Epithelioid cell melanoma.	1
19	М/ M	61	Легкое/Lung	Плоскоклеточная карцинома, PD-L1: TPS<1 %/ Squamous cell carcinoma, PD-L1: TPS<1 %	1
20	Ж/ F	37	Сигмовидная кишка/ Sigmoid colon	Аденокарцинома кишечного типа low grade, KRAS+; MSI, BRAF, NRAS – не обнаружены/ Adenocarcinoma low grade, KRAS+; MSI, BRAF, NRAS – non detected	2

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Распределение пациентов по первичной локализации, облучаемому очагу и проведенной системной терапии

Characteristics of patients by primary localization, irradiated tumor and systemic therapy performed

Первичная локализация/ Primary localization	Кол-во пациентов/ облученных очагов/ Number of patients/ irradiated foci	Кол-во линий лекарственной терапии до СТЛТ (медиана)/ Lines of systemic therapy before SBRT	Локализация облученного очага/Localization of the irradiated focus					
			Печень/ Liver	Легкие/ Lung	Лимфоузлы/ Lymph nodes	Кости/ Bones	Мягкие ткани/ Soft tissues	Надпочечник/ Adrenal
Немелкоклеточный рак легкого/ Non-small cell lung cancer	11/13	2	1	9	0	1	1	1
Мелкоклеточный рак легкого/ Small cell lung cancer	3/3	5	1 (очаг облучен частично)/ 1 (partially irradiated)	1	1	0	0	0
Меланома/ Melanoma	3/3	1	1 (очаг облучен частично)/ 1 (partially irradiated)	0	2	0	0	0
Колоректальный рак/ Colorectal cancer	3/4	4	3	0	0	0	1	0
Всего/ Total	20/23	3	6	10	3	1	2	1

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

живаемости осуществлялся с момента окончания СТЛТ. Кроме того, через 12 нед после облучения оценивалась частота объективных ответов на лечение. Частота объективных ответов (процент пациентов, у которых достигнут частичный или полный ответ на терапию в течение определенного периода времени) оценивалась с помощью iRECIST. Систематизацию, статистический анализ и визуализацию данных проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010 и R v. 3.6.2. Анализ выживаемости выполнялся с использованием метода Каплана–Майера.

Результаты

Выживаемость без прогрессирования заболевания рассматривалась как основной показатель эффективности проводимой терапии. В исследуемой группе медиана ВБП составила 4 мес (рис. 1), через 6 мес наблюдения у 6 из 19 пациентов (1 случай – цензурируемый) не зафиксировано признаков прогрессирования опухолевого процесса: 6-месячная ВБП – 35 % [95 % ДИ 19,3–63,6 %]. При этом 9-месячная ВБП снизилась до 11,7 % [95 % ДИ 3,3–41,9 %]. При анализе показателей общей выживаемости медиана не была достигнута (рис. 2).

Учитывая небольшой период наблюдения (медиана наблюдения – 6,5 мес), проанализированы

краткосрочные результаты проведенной терапии. В общей группе 14 из 20 больных прожили 6 и более мес после окончания лучевого лечения, в 3 случаях время наблюдения оказалось меньше 6 мес (цензурированные больные), еще 3 больных погибли в первое полугодие после окончания СТЛТ. Таким образом, 6-месячная ОВ достигла 78,4 % [95 % ДИ 61,6–99,7 %], 1-летняя актуальная ОВ составила 60,5 % [95 % ДИ 39,0–93,8 %].

Несмотря на то, что СОД, подводимая на опухолевые очаги, была существенно ниже тумороцидной (EQD – 36 Гр по сравнению со стандартным EQD – 100 Гр и выше), через 3 мес после завершения облучения локальный контроль сохранялся у 15 (75 %) из 20 пациентов. Однако через 6 мес наблюдения локальный контроль сохранялся только у 8 (44,4 %) из 18 облученных больных, 2 пациента не достигли 6-месячного срока наблюдения. При этом следует отметить, что в 2 случаях в связи с большим размером метастатических очагов ($V > 90 \text{ см}^3$), наличием обширной зоны некроза при проведении СТЛТ с целью индукции иммунного ответа облучалась часть метастатического очага, накапливающая контрастный препарат и расположенная на периферии опухоли. Обращает на себя внимание, что у 14 (70 %) из 20 пациентов, включенных в промежуточный анализ, СТЛТ выполнялась на фоне многоочагового прогрессиру-

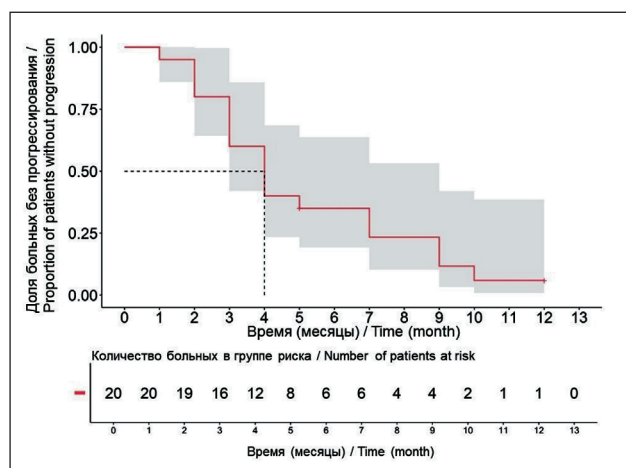


Рис. 1. График выживаемости без прогрессирования.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Progression-free survival graph.

Note: created by the authors

вания опухолевого процесса, и облученный очаг был не единственным проявлением заболевания. Как правило, в этих случаях облучению подвергались наиболее массивные и/или быстро растущие опухолевые очаги.

Через 12 нед после облучения частичный ответ наблюдался у 3 (15 %) больных: у 1 пациента с меланомой кожи, которому проводилось облучение пораженных аксиллярных лимфоузлов, у больного мелкокллеточным раком легкого, которому облучали метастазы в лимфоузлы средостения, и у больной колоректальным раком (СТЛТ проводилась на метастаз в перивезикальной клетчатке уретеро-вагинальной области). У всех 20 больных не зафиксировано постлучевых осложнений после проведенной СТЛТ, что позволяет говорить о безопасности метода.

Обсуждение

В последние годы появляется все больше данных о том, что комбинация ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и лучевой терапии может привести к повышению эффективности системного лечения. Ранее в проведенном нами исследовании было показано, что использование СТЛТ у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей ассоциировано с активацией Т-клеточного иммунного ответа, выражающейся в виде увеличения количества Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^+$); Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$); активированных Т-хелперов ($CD3^+CD4^+HLA-DR^+$) и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+HLA-DR^+$). При этом наиболее выраженные и значимые изменения показателей иммунного статуса были отмечены через 3–4 нед после завершения СТЛТ [15].

В настоящее время активно изучаются системные эффекты СТЛТ, в первую очередь ее влияние на состояние иммунной системы и противоопухоле-

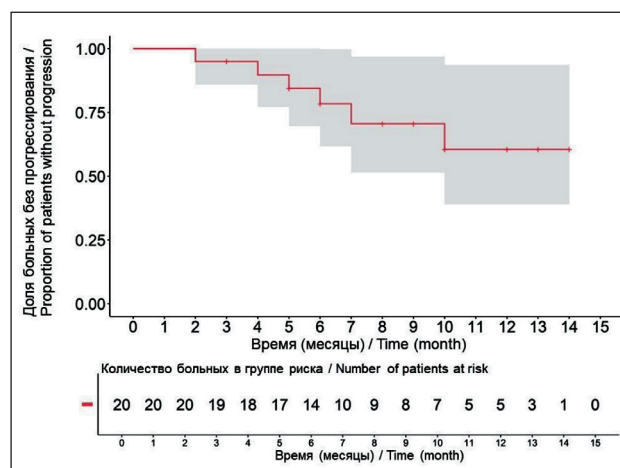


Рис. 2. График общей выживаемости.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Overall survival graph. Note: created by the authors

вый иммунитет. СТЛТ потенцирует эффективность терапии ИКТИ и в ряде клинических ситуаций способствует преодолению ускользания опухоли от иммунного ответа у больных после длительного приема ИКТИ [16]. Вместе с тем, клинические доказательства эффективности совместного применения СТЛТ и ИКТИ немногочисленны, отсутствуют четкие представления об оптимальных режимах СТЛТ при ее использовании для потенцирования действия ИКТИ, оптимальном порядке сочетания терапии ИКТИ и СТЛТ [13].

Однако отдельные публикации, посвященные указанным вопросам, позволяют предположить наиболее перспективные направления исследований в этой области. В доклинических исследованиях сочетания ИКТИ и радиотерапии на мышах обнаружено, что иммуномодулирующий эффект гипофракционированной лучевой терапии был более выраженным по сравнению с однократной высокой абляционной дозой облучения [9]. Е.В. Golden et al. и М.А. Postow et al. отмечают, что абскопальные ответы у пациентов с распространенной меланомой и НМРЛ зарегистрированы у пациентов, получавших ИКТИ (анти-CTLA4) и облучение в разовой дозе менее 10 Гр в количестве 3–5 фракций [17, 18]. D. Schae et al. указывают, что «для облегчения перекрестной презентации антигена» при облучении опухоли необходимо использовать разовую дозу от 7,5 Гр или выше [19].

Особого внимания заслуживает проспективное исследование PEMBRO-RT, в котором у онкологических больных сравнивалась противоопухолевая эффективность пембролизумаба в режиме монотерапии (контрольная группа) с комбинацией СТЛТ на одиночный очаг в режиме 3 фракции по 8 Гр, которые выполнялись за неделю до начала терапии пембролизумабом (экспериментальная группа) [20]. В экспериментальной группе частота объективных ответов на 12-й нед составила 36 %, что

тогда как в контрольной группе этот показатель равнялся 18 %. Кроме того, результаты исследования свидетельствуют о значимом преимуществе в выживаемости без прогрессирования (медиана ВБП в контрольной группе – 1,9 мес, в экспериментальной – 6,6 мес) и общей выживаемости (медиана ОВ в контрольной группе – 7,6 мес, в экспериментальной – 15,9 мес) у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получающих СТЛТ и иммунотерапию. Исследователями выбран режим фракционирования 3 фракции $\times$ 8 Гр на опухолевый очаг из-за возможности реализации Т-клеточного противоопухолевого иммунного ответа с минимальным потенциалом развития токсических эффектов, вызванных добавлением лучевой терапии [20].

В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы CHEERS [21] проводилось сравнение эффективности и безопасности комбинации СТЛТ с ИКТИ у 99 пациентов с олигометастатическими солидными опухолями (метастатическая меланома, почечно-клеточный рак, уротелиальный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи, немелкоклеточный рак легкого). Пациенты были рандомизированы (1:1) для иммунотерапии анти-PD-1 или анти-PD-1 препаратами в соответствии со стандартом лечения (контрольная группа, $n=52$) или в сочетании со стереотаксической лучевой терапией на метастатические очаги в режиме 3 фракции по 8 Гр, максимум на 3 очага, до второго или третьего цикла иммунотерапии, в зависимости от частоты введения (экспериментальная группа, $n=47$). Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП); вторичные конечные точки включали общую выживаемость (ОВ), частоту объективных ответов, частоту местного контроля и токсические эффекты. Улучшение ОВ или ВБП после добавления субаблативной СТЛТ к ИКТИ у исследуемых пациентов не отмечено, хотя тенденция к улучшению отдаленных результатов прослеживалась. Медиана ВБП при иммунотерапии составила 2,8 мес (95 % ДИ, 2,5–8,4) против 4,4 мес (95 % ДИ, 2,8–7,8) при добавлении лучевой терапии (HR, 0,95; 95 % ДИ, 0,58–1,53; $p=0,82$). Медиана ОВ составила 11,0 (95 % ДИ, 9,0 – не достигнуто) и 14,3 (95 % ДИ, 11,0 – не достигнуто) мес соответственно (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,48–1,41; $p=0,47$). Исследователи также сообщили о незначительной разнице в частоте объективных ответов – 22 и 27 % соответственно ($p=0,56$).

Отдельного внимания заслуживает исследование A. Sharabi et al., результаты которого

опубликованы в сентябре 2025 г. [22]. Пациенты рандомизированы (1:1) для получения иммунотерапии анти-PD-1/анти-PD-1/ анти-CTLA-4 препаратами в соответствии со стандартом лечения (контрольная группа, $n=48$) или в сочетании иммунотерапии со стереотаксической лучевой терапией на опухолевый очаг в режиме 3 фракции по 9,5 Гр (экспериментальная группа, $n=58$). СТЛТ проводили сразу после 1 цикла иммунотерапии, у исследуемых пациентов был как минимум один необлученный таргетный очаг для контроля. Допускалась любая предшествующая системная лекарственная терапия. Медиана выживаемости без прогрессирования в экспериментальной группе – 2,38 vs 1,88 мес в контрольной группе. Медиана ОВ в группе СТЛТ + ИТ – 14,1 vs 12,6 мес в группе иммунотерапии [22]. Анализируя результаты нашего исследования (медиана ВБП – 4 мес) и исследования A. Sharabi et al. (медиана ВБП – 2,38 мес), можно говорить о сопоставимости результатов, однако требуется продолжение работы по дальнейшему изучению данной методики.

Заключение

Принципиальной особенностью и недостатком выполненного нами исследования являются отсутствие контрольной группы, гетерогенность включенных больных. Кроме того, необходимо отметить, что большинство пациентов к моменту начала лучевой лечения имели распространенный опухолевый процесс, прогрессирующий на фоне проводимой системной терапии, в том числе терапии ИКТИ. Тем не менее достигнутые показатели выживаемости без прогрессирования (медиана ВБП – 4 мес) позволяют предположить, что даже в этой прогностически крайне неблагоприятной группе комбинация СТЛТ и ИКТИ способна в ряде случаев привести к ответу на проводимую терапию. Целесообразно продолжение исследований по поиску наиболее иммуномодулирующих режимов фракционирования для формирования мощного радиоиндуцированного иммунного ответа; объема облучения, требующегося для полной реализации иммуногенных эффектов. Можно предположить, что комбинация стереотаксической лучевой терапии и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа работает оптимальным образом при олигометастатическом опухолевом процессе с меньшей опухолевой массой. Однако необходимо продолжение исследования для уточнения показаний и разработки методических вопросов совместного использования СТЛТ и ИКТИ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Musaelyan A.A., Moiseyenko F.V., Emileva T.E., Oganesyan A.P., Oganyan K.A., Urtenova M.A., Odintsova S.V., Chistyakov I.V., Degtyarev A.M., Akopov A.L., Imanyantov E.N., Orlov S.V. Clinical predictors of response to single-agent immune checkpoint inhibitors in chemotherapy-pretreated non-small cell lung cancer. *Mol Clin Oncol.* 2024; 20(4): 32. doi: 10.3892/mco.2024.2730.
2. Xia L., Liu Y., Wang Y. PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions.

Oncologist. 2019; 24(Suppl 1): 31–41. doi: 10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s05.

3. Musaelyan A.A., Odintsova S.V., Musaelyan K.A., Urtenova M.A., Solovyova E.P., Menshikova L.I., Orlov S.V. Predictive markers of response to immune checkpoint inhibitor rechallenge in metastatic non-small cell lung cancer. *Explor Target Antitumor Ther.* 2024; 5(6): 1271–88. doi: 10.37349/etat.2024.00275.

4. Gros A., Robbins P.F., Yao X., Li Y.F., Turcotte S., Tran E., Wunderlich J.R., Mixon A., Farid S., Dudley M.E., Hanada K., Almeida J.R., Dar-

ko S., Douek D.C., Yang J.C., Rosenberg S.A. PD-1 identifies the patient-specific CD8⁺ tumor-reactive repertoire infiltrating human tumors. *J Clin Invest*. 2014; 124(5): 2246–59. doi: 10.1172/JCI73639.

5. Kansy B.A., Concha-Benavente F., Srivastava R.M., Jie H.B., Shayan G., Lei Y., Moskovitz J., Moy J., Li J., Brandau S., Lang S., Schmitt N.C., Freeman G.J., Gooding W.E., Clump D.A., Ferris R.L. PD-1 Status in CD8⁺ T Cells Associates with Survival and Anti-PD-1 Therapeutic Outcomes in Head and Neck Cancer. *Cancer Res*. 2017; 77(22): 6353–64. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3167.

6. Musaelyan A.A., Odintsova S.V., Urtenova M.A., Solovyova E.P., Kindyalova L.V., Orlov S.V. Efficacy of immune checkpoint inhibitors rechallenge and metronomic cyclophosphamide with or without bevacizumab in metastatic nonsmall cell lung cancer. *Anticancer Drugs*. 2025; 36(7): 583–91. doi: 10.1097/CAD.0000000000001723.

7. Breen W.G., Leventakos K., Dong H., Merrell K.W. Radiation and immunotherapy: emerging mechanisms of synergy. *J Thorac Dis*. 2020; 12(11): 7011–23. doi: 10.21037/jtd-2019-cptn-07.

8. Xing D., Siva S., Hanna G.G. The Abscopal Effect of Stereotactic Radiotherapy and Immunotherapy: Fool's Gold or El Dorado? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019; 31(7): 432–43. doi: 10.1016/j.clon.2019.04.006.

9. Demaria S., Formenti S.C. Radiation as an immunological adjuvant: current evidence on dose and fractionation. *Front Oncol*. 2012; 2: 153. doi: 10.3389/fonc.2012.00153.

10. Trujillo J.A., Sweis R.F., Bao R., Luke J.J. T Cell-Inflamed versus Non-T Cell-Inflamed Tumors: A Conceptual Framework for Cancer Immunotherapy Drug Development and Combination Therapy Selection. *Cancer Immunol Res*. 2018; 6(9): 990–1000. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0277.

11. Ngwa W., Irabor O.C., Schoenfeld J.D., Hesser J., Demaria S., Formenti S.C. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer*. 2018; 18(5): 313–22. doi: 10.1038/nrc.2018.6.

12. Twyman-Saint Victor C., Rech A.J., Maity A., Rengan R., Pauken K.E., Stelekati E., Benci J.L., Xu B., Dada H., Odorizzi P.M., Herati R.S., Mansfield K.D., Patsch D., Amaravadi R.K., Schuchter L.M., Ishwaran H., Mick R., Pryma D.A., Xu X., Feldman M.D., Gangadhar T.C., Hahn S.M., Wherry E.J., Vonderheide R.H., Minn A.J. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature*. 2015; 520(7547): 373–77. doi: 10.1038/nature14292.

13. *Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy. A Comprehensive Guide*. Second Edition. Ed. by D.M. Trifiletti, S.T. Chao, A. Sahgal, J.P. Sheehan. Springer, 2024. 471 p. ISBN: 978-3-031-67742-7. doi: 10.1007/978-3-031-67743-4.

14. Novikov S.N., Baldueva I.A., Zozulya A.Y., Emelyanova N.V., Girdyuk D.V., Arsenyev A.I., Alexandrovna E., Tyuryaeva E.I., Antipov E.I.F.E., Girshovich M.M., Kanayev S.V. Peripheral blood lymphocyte changes after stereotactic ablative body radiotherapy to lung or liver metastases in patients with oligometastatic cancers. *Radiat Oncol J*. 2023; 41(1): 23–31. doi: 10.3857/roj.2022.00521.

15. Зозуля А.Ю., Новиков С.Н., Балдуева И.А., Гирдюк Д.В., Емельянова Н.В., Тюреева Е.И., Федосова Е.А., Антипов Ф.Е., Наволока А.Е., Канаев С.В., Беляев А.М. Изменение иммунного статуса у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей на фоне стереотаксической лучевой терапии. *Вопросы онкологии*. 2020; 66(3): 277–82. [Zozulya A.Yu., Novikov S.N., Baldueva I.A., Girdyuk D.V., Emelyanova N.V., Tyuryaeva E.I., Fedosova E.A., Antipov F.E., Navoloka A.E., Kanaev S.V., Belyaev A.M. Changes in the immune status of patients with metastatic solid tumors during stereotactic radiation therapy. *Problems in Oncology*. 2020; 66(3): 277–82. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-3-277-282. EDN: LJGPPW.

16. Chen Y., Gao M., Huang Z., Yu J., Meng X. SBRT combined with PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC treatment: a focus on the mechanisms, advances, and future challenges. *J Hematol Oncol*. 2020; 13(1): 105. doi: 10.1186/s13045-020-00940-z.

17. Golden E.B., Demaria S., Schiff P.B., Chachoua A., Formenti S.C. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res*. 2013; 1(6): 365–72. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0115.

18. Postow M.A., Callahan M.K., Barker C.A., Yamada Y., Yuan J., Kitano S., Mu Z., Rasalan T., Adamow M., Ritter E., Sedrak C., Jungbluth A.A., Chua R., Yang A.S., Roman R.A., Rosner S., Benson B., Allison J.P., Lesokhin A.M., Gnjatic S., Wolchok J.D. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med*. 2012; 366(10): 925–31. doi: 10.1056/NEJMoa1112824.

19. Schaefer D., Ratikan J.A., Iwamoto K.S., McBride W.H. Maximizing tumor immunity with fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(4): 1306–10. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.049.

20. 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., Monkhoff 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.

21. Spaas M., Sundahl N., Kruse V., Rottey S., de Maeseneer D., Duprez F., Lievens Y., Surmont V., Brochez L., Reyniers D., Danckaert W., Goetghebuer E., van den Begin R., van Gestel D., Renard V., Dirix P., Ost P. Checkpoint Inhibitors in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors: The CHEERS Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023; 9(9): 1205–13. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.2132.

22. *Checkpoint Blockade Immunotherapy Combined With Stereotactic Body Radiation Therapy in Advanced Metastatic Disease*. NCT02843165. [Internet]. [cited 30.09.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02843165?intr=sbrt%20immunotherapy&viewType=Table&rank=2&tab=results>.

Поступила/Received 12.09.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 06.10.2025

Принята к публикации/Accepted 24.10.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зозуля Антон Юрьевич, кандидат медицинских наук, радиотерапевт отделения радиотерапии, старший научный сотрудник отдела онкоиммунологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3344-5337. ORCID: 0000-0003-0635-6967.

Мусаелян Арам Ашотович, кандидат медицинских наук, онколог отделения химиотерапии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; онколог, ООО «ЕвроСитиКлиник» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-7570-2256.

Новиков Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением радиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7346-0687. Author ID (Scopus): 7202404433. ORCID: 0000-0002-7185-1967.

Орлов Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; онколог, ООО «ЕвроСитиКлиник» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6080-8042.

Одинцова Светлана Валентиновна, кандидат медицинских наук, онколог, ООО «ЕвроСитиКлиник»; онколог, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-5591-7746.

Соловьева Екатерина Петровна, кандидат медицинских наук, онколог, ООО «ЕвроСитиКлиник» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8782-6836.

Киндялова Лилия Викторовна, онколог, ООО «ЕвроСитиКлиник» (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 59763258500.

Арсеньев Андрей Иванович, доктор медицинских наук, радиотерапевт, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9215-6839. ORCID: 0000-0002-3100-6451.

Антипов Филипп Евгеньевич, радиотерапевт, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8505-4977.

Гирдюк Дмитрий Викторович, лаборант-исследователь научного отдела онкоиммунологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Нехаева Татьяна Леонидовна, кандидат медицинских наук, заведующая научным отделом онкоиммунологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5366-8969. Researcher ID (WOS): L-7268-2018. ORCID: 0000-0002-7826-4861.

ВКЛАД АВТОРОВ

Зозуля Антон Юрьевич: идея публикации, обработка материала, оценка результатов исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных.

Мусаелян Арам Ашотович: идея публикации, обработка материала, оценка результатов исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных.

Новиков Сергей Николаевич: идея публикации, обработка материала, оценка результатов исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных.

Орлов Сергей Владимирович: идея публикации, обработка материала, оценка результатов исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных.

Одинцова Светлана Валентиновна: сбор материала исследования.

Соловьева Екатерина Петровна: сбор материала исследования.

Киндялова Лилия Викторовна: сбор материала исследования.

Арсеньев Андрей Иванович: сбор материала исследования.

Антипов Филипп Евгеньевич: сбор материала исследования.

Гирдюк Дмитрий Викторович: статистический анализ, научное редактирование.

Нехаева Татьяна Леонидовна: статистический анализ, научное редактирование.

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.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68), протокол № 12 от 30.05.24.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Anton Yu. Zozulya, MD, PhD, Radiation Therapist, Department of Radiotherapy; Senior Researcher, Department of Oncoimmunology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0635-6967.

Aram A. Musaelyan, MD, PhD, Oncologist, Department of Chemotherapy, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health Russia; Oncologist, EuroCityClinic LLC (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7570-2256.

Sergey N. Novikov, MD, DSc, Head of the Radiotherapy Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health Russia (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7202404433. ORCID: 0000-0002-7185-1967.

Sergey V. Orlov, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Clinical Oncology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health Russia; Oncologist, EuroCityClinic LLC (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6080-8042.

Svetlana V. Odintsova, MD, PhD, Oncologist, EuroCityClinic LLC; Oncologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-5591-7746.

Ekaterina P. Solovyeva, MD, PhD, Oncologist, EuroCityClinic LLC (Saint Petersburg, Russia).

Liliana V. Kindyalova, MD, Oncologist, EuroCityClinic LLC (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 59763258500.

Andrey I. Arseniev, MD, DSc, Radiation Therapist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-3100-6451.

Philipp E. Antipov, MD, PhD, Radiation Therapist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8505-4977.

Dmitriy V. Girdyuk, Research Lab Assistant, Oncoimmunology Research Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health Russia (Saint Petersburg, Russia).

Tatyana L. Nekhaeva, MD, PhD, Head of the Oncoimmunology Research Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health Russia (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): L-7268-2018. ORCID: 0000-0002-7826-4861.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Anton Yu. Zozulya: idea of publication, material processing, evaluation of study results, manuscript writing, data analysis and interpretation.

Aram A. Musaelyan: idea of publication, material processing, evaluation of study results, manuscript writing, data analysis and interpretation.

Sergey N. Novikov: idea of publication, material processing, evaluation of study results, manuscript writing, data analysis and interpretation.

Sergey V. Orlov: idea of publication, material processing, evaluation of study results, manuscript writing, data analysis and interpretation.

Svetlana V. Odintsova: study material collection.

Ekaterina P. Solovyeva: study material collection.

Liliana V. Kindyalova: study material collection.

Andrey I. Arseniev: study material collection.

Philipp E. Antipov: study material collection.

Dmitriy V. Girdyuk: statistical analysis, scientific editing.

Tatyana L. Nekhaeva: statistical analysis, scientific editing.

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.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (68, Leningradskaya St., Saint Petersburg, 197758, Russia), protocol No. 12 dated May 30, 2024.