

Абскопальный эффект у пациента с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, возникший после курса лучевой терапии на головной мозг

Е.С. Денисова¹, К.К. Лактионов^{1,2}, Т.Н. Борисова¹, М.С. Ардзинба^{1✉}, e-mail: merabii@mail.ru, А.А. Федорова¹, Д.И. Юдин¹, С.С. Магамедова¹, М.С. Ардзинба³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Абскопальный эффект был описан более 50 лет назад и представляет собой явление, при котором лучевая терапия способствует регрессии метастатических очагов, удаленных от места облучения. В течение десятилетий данный эффект характеризовался как редкий, необъяснимый феномен у пациентов, получавших лучевую терапию. На сегодняшний день абскопальный эффект все еще остается исключительным явлением: механизм, лежащий в его основе, до сих пор до конца не изучен. Считается, что он, вероятнее всего, связан с системными иммунными реакциями, возникающими под воздействием лучевой терапии.

Мы приводим случай 63-летнего пациента с распространенным периферическим раком верхней доли левого легкого, прогрессированием заболевания в виде метастатического поражения головного мозга и регрессией опухолевых очагов в легких после проведенной лучевой терапии на головной мозг, при этом пациент не получал дополнительного лечения в виде иммунотерапии. В статье рассматривается история абскопального эффекта, делается попытка понять механизмы его возникновения, что может помочь в дальнейшем улучшении результатов лечения больных с НМРЛ с помощью лучевой терапии и современных подходов к комплексному лечению рака.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, лучевая терапия, аденокарцинома, абскопальный эффект, метастатическое поражение, головной мозг, клинический случай

Для цитирования: Денисова Е.С., Лактионов К.К., Борисова Т.Н., Ардзинба М.С., Федорова А.А., Юдин Д.И., Магамедова С.С., Ардзинба М.С. Абскопальный эффект у пациента с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, возникший после курса лучевой терапии на головной мозг: клинический случай. *Медицинский совет.* 2020;(20):188–193. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-188-193.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Abscopal effect in a patient with metastatic NSCLC following a course of radiation therapy to the brain

Elena S. Denisova¹, Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Tatiana N. Borisova¹, Merab S. Ardzinba^{1✉}, e-mail: merabii@mail.ru, Anna A. Fedorova¹, Denis I. Yudin¹, Sultanat S. Magamedova¹, Milada A. Ardzinba³

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The abscopal effect was described more than 50 years ago and is a phenomenon in which radiation therapy promotes the regression of metastatic foci remote from the site of radiation. For decades, this effect has been described as a rare, unexplained phenomenon in patients receiving radiation therapy. Today, the abscopal effect is still an exceptional phenomenon: the mechanism underlying it is still not fully understood. It is believed that the abscopal effect is most likely associated with systemic immune responses that occur under the influence of radiation therapy.

We present the case of a 63-year-old patient with advanced peripheral cancer of the upper lobe of the left lung, disease progression in the form of metastatic brain lesions and regression of tumor foci in the lungs after radiation therapy to the brain, while the patient did not receive additional treatment in the form of immunotherapy.

The article examines the history of the abscopal effect, an attempt is made to understand the mechanisms of its occurrence, which can help to further improve the results of treatment of patients with NSCLC using radiation therapy and modern approaches to complex cancer treatment.

Keywords: non small cell lung cancer, radiation therapy, adenocarcinoma, abscopal effect, brain metastasis, case report

For citation: Denisova E.S., Laktionov K.K., Borisova T.N., Ardzinba M.S., Fedorova A.A., Yudin D.I., Magamedova S.S., Ardzinba M.A. A case report: Abscopal effect in a patient with metastatic NSCLC following a course of radiation therapy to the brain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(20):188–193. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-188-193.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лучевая терапия, наряду с хирургическими и лекарственными методами лечения, играет одну из ведущих ролей в борьбе со злокачественными новообразованиями. Более 60% всех онкологических пациентов получают лучевую терапию на одном из этапов лечения [1].

Принято считать, что она позволяет добиваться локального контроля над опухолью в облученной зоне. Тем не менее в некоторых случаях лучевая терапия может одновременно вызывать регрессию опухолевых очагов, удаленных от области облученного участка. Этот феномен был назван абскопальным эффектом. Впервые термин «абскопальный эффект» (лат.: ab = положение вдали от, scopus = цель) был введен Р.Х. Модем в 1953 г. для описания радиационных эффектов «на расстоянии от облучаемого объема, но в пределах одного и того же организма» [2].

В данной работе приводится клинический случай абскопального эффекта у пациента с метастатическим НМРЛ после лучевой терапии на весь объем головного мозга. По сравнению с предыдущими описанными клиническими случаями возникновения абскопального эффекта при НМРЛ представленный нами случай довольно редок в том смысле, что пациент не получал дополнительного лечения в виде иммунотерапии.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Ш., мужчина, 1957 г. р., наблюдается в НМИЦ им. Н.Н. Блохина с 02.08.2018 г. При плановом обследовании в июле 2017 г. установлен диагноз «Периферический рак верхней доли левого легкого, метастазы в легкие, T4N3M1a, стадия IV». Цитологическое заключение: аденокарцинома. В августе 2017 г. выявлена активирующая мутация в 18-м экзоне гена EGFR типа G719X. С сентября 2017 г. по июль 2018 г. пациент получал таргетную терапию: гефитиниб (250 мг/сут).

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки от июня 2018 г. отмечено прогрессирование заболевания: в легких с обеих сторон сохраняются множественные, без возможности подсчета, очаги с неровными четкими контурами, размеры от 0,3 до 2,7 x 2,0 см. Периферическое образование С1-2 левого легкого с динамикой роста. Внутригрудные лимфоузлы паратрахеальной группы размером 21 x 31,8 мм (ранее 17,3 x 26 мм), аортопюльмональной группы – до 28,4 мм (ранее 20 мм), бронхопюльмональной группы справа – 29 мм (ранее до 23 мм).

По данным молекулярно-генетического исследования плазмы крови от июля 2018 г. ранее выявленная активирующая мутация EGFR отсутствует. На КТ от августа 2018 г. отмечается увеличение некоторых лимфоузлов в средостении, в остальном – без динамики (рис. 1). По данным МРТ от августа 2018 г. поражения вещества головного мозга не выявлено. Гистологическое исследование от октября 2018 г.: полученный материал представлен разрастаниями инвазивной аденокарциномы ациктарного субтипа G-II, мутации T790M, CMET не обнаружены.

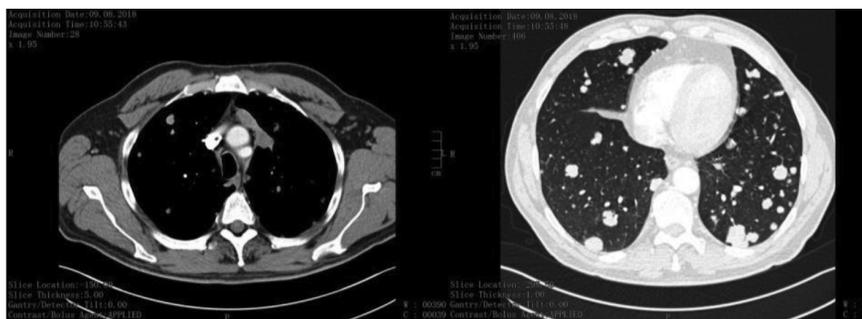
Учитывая полученные данные, с ноября по февраль 2019 г. было проведено четыре курса 2-й линии ПХТ по схеме «винорелбин 25 мг/м² в 1-й, 8-й дни + карбоплатин AUC5 в 1-й день».

По данным КТ от марта 2019 г. в обоих легких отмечается уменьшение большей части ранее описанных метастазов, увеличение числа очагов с полостями распада по сравнению с предыдущим исследованием (рис. 2). Новых очагов не обнаружено. Лимфатические узлы средостения: конгломерат лимфоузлов в аортопюльмональном окне уменьшился с 6,8 x 3,7 до 5,9 x 2,5 см, правый нижний паратрахеальный уменьшился с 3,8 x 2,5 до 3,1 x 2,3 см, бифуркационный – с 2,4 x 1,4 до 2,2 x 1,1 см, под левым главным бронхом уменьшился с 2,8 x 1,1 до 2,1 x 1,1 см. В корне правого легкого конгломерат лимфоузлов сохраняется до 3,8 x 2,7 см, в корне левого легкого – до 2,2 x 1,5 см.

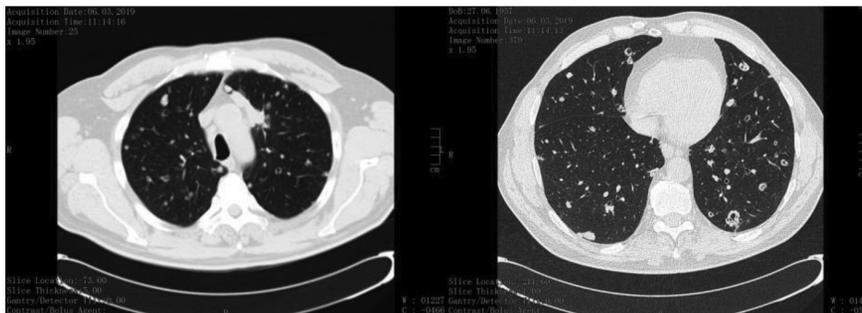
В августе 2019 г. пациента начали беспокоить слабость и судороги в левой руке и ноге.

По данным КТ от августа 2019 г. отмечается отрицательная динамика: в обоих легких увеличились на 2–4 мм все ранее описанные метастазы, в субплевральных отделах S10 нижней доли левого легкого метастаз с 1,9 x 1,6 см

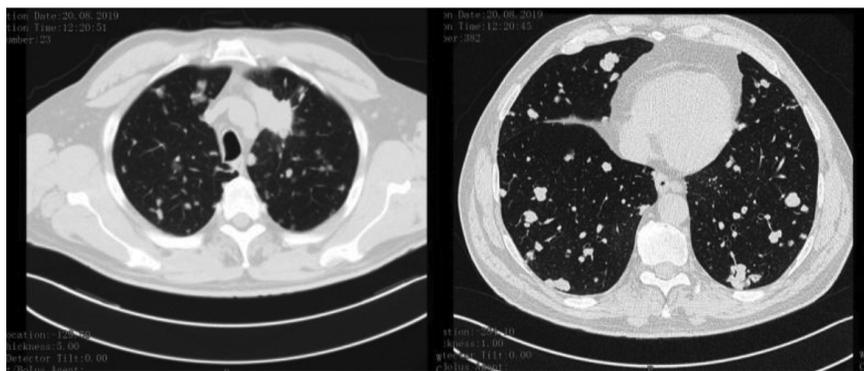
- **Рисунок 1.** КТ органов грудной клетки от 09.08.2020 г.
- **Figure 1.** CT scan of chest organs from 09.08.2020



- **Рисунок 2.** КТ органов грудной полости от 06.03.2019 г.
- **Figure 2.** CT scan of chest organs from 06.03.2019



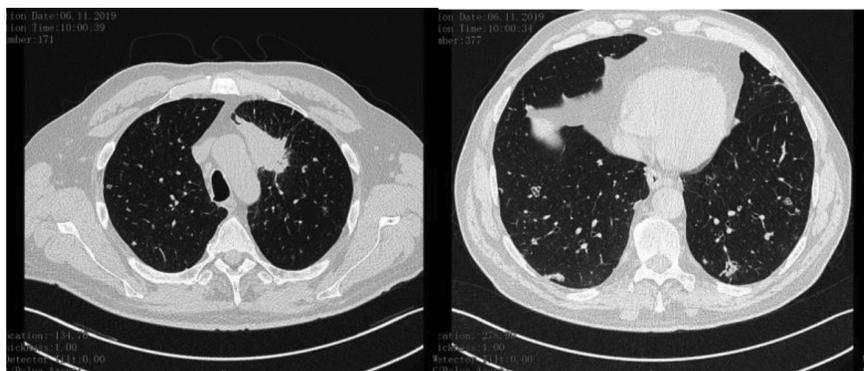
- **Рисунок 3.** КТ органов грудной полости от 20.08.2019 г.
- **Figure 3.** CT scan of chest organs from 20.08.2019



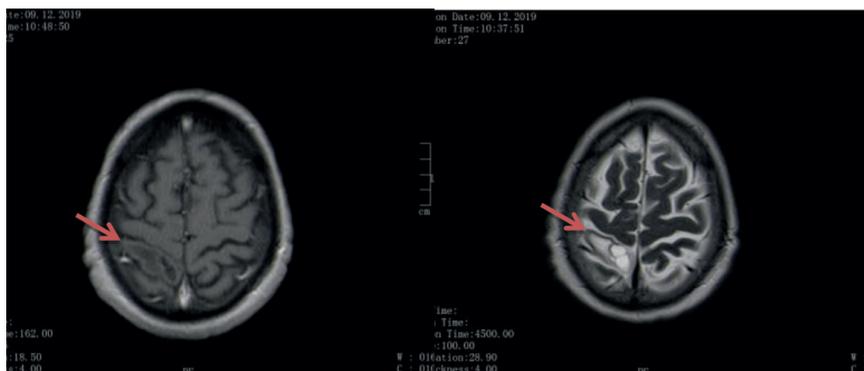
- **Рисунок 4.** МРТ головного мозга от 05.09.2019 г.
- **Figure 4.** MRI of the brain from 05.09.2019



- **Рисунок 5.** КТ органов грудной полости от 06.11.2019 г.
- **Figure 5.** CT scan of chest organs from 06.11.2019



- **Рисунок 6.** МРТ головного мозга от 09.12.2019 г. (1. T1 с в/в контрастированием. 2. T2-ВИ метастаз с кистозной трансформацией)
- **Figure 6.** MRI of the brain from 09.12.2019 (1. T1 with IV contrast. 2. T2-WI metastasis with cystic transformation)



увеличился до 2,2 x 1,8 см, полость распада также увеличилась, в наддиафрагмальных отделах S10 нижней доли правого легкого опухолевый узел с 1,5 x 1,8 см увеличился до 1,7 x 2,0 см, полость распада осталась прежней. Лимфатические узлы средостения: конгломерат лимфоузлов в аортопюльмональном окне с 5,9 x 2,5 см увеличился до 6,2 x 3,8 см, правый нижний паратрахеальный с 3,1 x 2,3 см увеличился до 3,5 x 3,0 см, бифуркационный с 2,2 x 1,1 см увеличился до 2,4 x 1,6 см, под левым главным бронхом с 2,1 x 1,1 см увеличился до 2,5 x 1,6 см. В корне правого легкого конгломерат лимфоузлов до 3,8 x 2,7 см, в корне левого легкого лимфоузлы сохраняются до 2,2 x 1,5 см. Заключение: увеличение всех метастазов в легочной ткани, частичное увеличение лимфоузлов в средостении (рис. 3).

По данным МРТ головного мозга от сентября 2019 г. выявлено три объемных метастатических образования: в правой теменной доле размером до 2,8 x 2,5 x 2,6 см, в левой теменной доле до 0,4 x 0,4 см, в правой лобно-височной области 0,2 x 0,2 см с признаками гиперцеллюлярности, гиперваскулярности (рис. 4).

С сентября по октябрь 2019 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии на весь объем головного мозга (РОД 3 Гр, СОД 30 Гр).

В октябре 2019 г. также проведен курс стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования на метастатические очаги в головном мозге локально (РОД 5 Гр, СОД 20 Гр) за 4 фракции.

В исследуемом материале плазмы крови пациента от октября 2019 г. ранее выявленная активирующая мутация EGFR, мутация T790M не обнаружены.

При этом по данным КТ органов грудной клетки от ноября 2019 г. по сравнению с исследованием от августа 2019 г. отмечено уменьшение всех ранее описанных метастазов в обоих легких (рис. 5).

По данным МРТ головного мозга с контрастированием от декабря 2019 г. (рис. 6), а также от февраля 2020 г. отмечается уменьшение очага и зоны перифокального отека в правой теменной доле.

По данным КТ органов грудной клетки, проведенной пациенту в феврале 2020 г., опухолевый узел в парамедиастинальных отделах S1-3 левого легкого без динамики. Большая часть метастазов в паренхиме обоих легких уменьшились, часть метастазов исчезла. Лимфатические узлы средостения: конгломерат лимфоузлов в аортопультмональном окне без явной динамики; правый нижний паратрахеальный уменьшился с 2,4 x 1,8 до 2,2 x 1,4 см; бифуркационный уменьшился с 2,2 x 1,3 до 1,5 x 1,1 см; под левым главным бронхом уменьшился с 1,8 x 1,2 до 1,6 x 0,5 см.

ОБСУЖДЕНИЕ

Механизм, лежащий в основе абскопального эффекта, пока до конца не ясен. Принято считать, что лучевая терапия вызывает гибель клеток через повреждения ДНК, а также в результате образования свободных радикалов, что, в свою очередь, приводит к апоптозу [3, 4].

При этом предполагается, что абскопальный эффект связан с системными иммунными реакциями, возникающими под воздействием лучевой терапии [5, 6].

Традиционно считалось, что лучевая терапия обладает иммуносупрессивным эффектом. Это может быть связано с тем, что лимфоциты являются одними из самых радиочувствительных клеток в организме [7]. Лучевая терапия может приводить к лимфоцитопении [8], а также вызывать подавление костимуляции поверхностных маркеров CD80 и CD86 на незрелых дендритных клетках (ДК), препятствуя, таким образом, активации Т-клеток [9].

Тем не менее накапливаются доказательства того, что ЛТ, напротив, способна стимулировать активацию иммунных реакций, т. к. активирует ядерный фактор-каппа В (NF-κB) [10]. Разрушение опухоли под воздействием ЛТ индуцирует высвобождение циркулирующих опухолевых антигенов и вызывает каскад воспаления, который, в свою очередь, приводит к активации дендритных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов [11, 12].

В работах разных авторов есть четкие доказательства того, что абскопальный эффект в значительной степени зависит именно от Т-клеток. Это было продемонстрировано в многочисленных исследованиях по истощению Т-клеток [13–21].

CD8+Т-лимфоциты продемонстрировали важную роль в абскопальном эффекте [22, 23]. При этом были опубликованы противоречивые данные о CD4+Т-лимфоцитах [13–18, 24]. Несколько исследований показали, что другие факторы также могут способствовать возникновению абскопального эффекта. Предполагается, что НК-клетки и супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC) играют в данном процессе далеко не последнюю роль [14, 17, 25], тогда как В-клетки не продемонстрировали здесь свою значимость [26].

Сообщается также о белке – супрессоре опухоли p53 как медиаторе абскопального эффекта. Так, в исследовании, проведенном на мышах, опухоли легких и фибро-

саркомы регрессировали при облучении отдаленных здоровых тканей у дикого типа, но не у мутантных мышей p53 [27].

Подавляющее большинство исследований в этой области указывает на ключевую роль CD8+ и/или CD4+Т-лимфоцитов в возникновении противоопухолевого иммунитета и абскопального эффекта. Однако при сочетании лучевой терапии с инъекциями мезенхимальных стволовых клеток у трансгенных мышей NOD/SCID, испытывающих дефицит как В-, так и Т- и НК-клеток, также были описаны абскопальные эффекты при меланоме человека [28].

Таким образом, влияние лучевой терапии на отдаленные опухоли зависит не исключительно от Т-клеток.

С точки зрения клинициста, абскопальный эффект является феноменальным и одновременно многообещающим явлением. За последние десятилетия он был зарегистрирован в нескольких типах опухолей. Интересно отметить, что большинство из задокументированных случаев приходится на лимфому, меланому, почечно-клеточный рак, которые традиционно считаются наиболее иммуногенными опухолями [29]. Однако сообщения об абскопальном эффекте при НМРЛ крайне редки [30].

В то же время описан ряд клинических случаев возникновения данного эффекта при злокачественных новообразованиях с метастатическим поражением головного мозга [31, 32]. Это заставляет задуматься о том, имеет ли абскопальный эффект особенности в случае вовлечения в опухолевый процесс головного мозга (при метастазах, а также первичных опухолях головного мозга), ведь из-за особой анатомии и наличия гематоэнцефалического барьера его доступность для лекарств и клеток иммунной системы *отличается от доступности других органов и систем организма.*

Насколько нам известно, до сих пор не было зарегистрировано ни одного случая регрессии метастазов в головном мозге при облучении периферических опухолевых поражений. Однако описано возникновение абскопального эффекта после лучевой терапии на головной мозг [31–33]. В одной из опубликованных работ было рассмотрено 46 зарегистрированных случаев абскопального эффекта с 1969 по 2014 г., при этом средняя доза облучения составила 31 Гр (диапазон 0,45–60,75 Гр) с медианой дозы 3 Гр на фракцию (диапазон 0,15–26 Гр). Среднее задокументированное время до возникновения абскопального эффекта составило 2 мес. (диапазон 0–24 мес.), медиана выживаемости без прогрессирования – 6 мес. (диапазон 0,7–14 мес.) [29].

На сегодняшний день существуют данные о том, что лучевая терапия способствует усилению иммунного ответа, когда ионизирующее излучение сопровождается введением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [34, 35] и других иммуномодуляторов, таких как агонистические моноклональные антитела, воздействующие на CD40, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и интерлейкин-12 [36, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Абскопальный эффект у больных НМРЛ может проявиться после облучения метастатических поражений и без химиотерапевтического или иммунотерапевтического лечения. За 16 лет, прошедших с момента демонстрации Демарием и Форменти иммунологической основы абскопального эффекта лучевой терапии [6], мы стали лучше понимать механизмы, лежащие в его основе. Однако, несмотря на эти достижения, абскопальный

эффект все еще остается исключительным явлением. Дальнейшее внедрение современных комплексных подходов к лечению рака может позволить абскопальному эффекту стать не просто интересным и редким случаем в практике врачей, но и клинически полезным результатом и действительно ожидаемой целью терапии злокачественных новообразований.



Поступила / Received 09.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2020

Принята в печать / Accepted 03.11.2020

Список литературы / References

- Orth M., Lauber K., Niyazi M., Friedl A., Li M., Maihöfer C. et al. Current concepts in clinical radiation oncology. *Radiat Environ Biophys.* 2014;53(1):1–29. doi: 10.1007/s00411-013-0497-2.
- Mole R.H. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol.* 1953;26(305):234–241. doi: 10.1259/0007-1285-26-305-234.
- Sklar G.N., Eddy H.A., Jacobs S.C., Kyrianiou N. Combined antitumor effect of suramin plus irradiation in human prostate cancer cells: the role of apoptosis. *J Urol.* 1993;150(5 Pt 1):1526–1532. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35835-4.
- Schaue D., McBride W.H. Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(9):527–540. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.120.
- Reynders K., Illidge T., Siva S., Chang J.Y., De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(6):503–510. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.03.011.
- 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):862–870. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.012.
- Trowell O.A. The sensitivity of lymphocytes to ionising radiation. *J Pathol Bacteriol.* 1952;64(4):687–704. doi: 10.1002/path.1700640403.
- Hoppe R.T., Fuks Z.Y., Strober S., Kaplan H.S. The long term effects of radiation of T and B lymphocytes in the peripheral blood after regional irradiation. *Cancer.* 1977;40(5):2071–2078. doi: 10.1002/1097-0142(197711)40:5<2071::aid-cnrcr2820400513>3.0.co;2-v.
- Cao M.D., Chen Z.D., Xing Y. Gamma irradiation of human dendritic cells influences proliferation and cytokine profile of T cells in autologous mixed lymphocyte reaction. *Cell Biol Int.* 2004;28(3):223–228. doi: 10.1016/j.cellbi.2003.12.006.
- Li N., Karin M. Ionizing radiation and short wavelength UV activate NF- κ B through two distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(22):13012–13017. doi: 10.1073/pnas.95.22.13012.
- Weichselbaum R.R., Liang H., Deng L., Fu Y.X. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(6):365–379. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.211.
- Demaria S., Formenti S.C. Role of T lymphocytes in tumor response to radiotherapy. *Front Oncol.* 2012;2:95. doi: 10.3389/fonc.2012.00095.
- Younes E., Haas G.P., Dezso B., Ali E., Maughan R.L., Kukuruga M.A. et al. Local tumor irradiation augments the response to IL-2 therapy in a murine renal adenocarcinoma. *Cell Immunol.* 1995;165(2):243–251. doi: 10.1006/cimm.1995.1211.
- Filatenkov A., Baker J., Mueller A., Kenkel J., Ahn G., Dutt S. et al. Ablative Tumor Radiation Can Change the Tumor Immune Cell Microenvironment to Induce Durable Complete Remissions. *Clin Cancer Res.* 2015;21(16):3727–3739. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2824.
- Zeng J., See A., Phallen J., Jackson C., Belcaid Z., Ruzevick J. et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(2):343–349. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.025.
- Vanpouille-Box C., Diamond J.M., Pilonis K.A., Zavadil J., Babb J.S., Formenti S.C. et al. TGF β Is a Master Regulator of Radiation Therapy-Induced Antitumor Immunity. *Cancer Res.* 2015;75(11):2232–2242. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3511.
- Rodriguez-Ruiz M.E., Rodriguez I., Garasa S., Barbes B., Solorzano J.L., Perez-Gracia J.L. et al. Abscopal Effects of Radiotherapy Are Enhanced by Combined Immunostimulatory mAbs and Are Dependent on CD8 T Cells and Crosspriming. *Cancer Res.* 2016;76(20):5994–6005. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0549.
- Shiraishi K., Ishiwata Y., Nakagawa K., Yokochi S., Taruki C., Akuta T. et al. Enhancement of antitumor radiation efficacy and consistent induction of the abscopal effect in mice by ECI301, an active variant of macrophage inflammatory protein-1 α . *Clin Cancer Res.* 2008;14(4):1159–1166. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4485.
- Park S.S., Dong H., Liu X., Harrington S.M., Krco C.J., Grams M.P. et al. PD-1 Restrains Radiotherapy-Induced Abscopal Effect. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(6):610–619. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0138.
- Lee Y., Auh S., Wang Y., Burnette B., Wang Y., Meng Y. et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8 $^{+}$ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood.* 2009;114(3):589–595. doi: 10.1182/blood-2009-02-206870.
- Yoshimoto Y., Suzuki Y., Mimura K., Ando K., Oike T., Sato H. et al. Radiotherapy-induced anti-tumor immunity contributes to the therapeutic efficacy of irradiation and can be augmented by CTLA-4 blockade in a mouse model. *PLoS One.* 2014;9(3):e92572. doi: 10.1371/journal.pone.0092572.
- Tang C., Welsh J.W., de Groot P., Massarelli E., Chang J.Y., Hess K.R. et al. Ipilimumab with Stereotactic Ablative Radiation Therapy: Phase I Results and Immunologic Correlates from Peripheral T Cells. *Clin Cancer Res.* 2017;23(6):1388–1396. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1432.
- Wang R., Zhou T., Liu W., Zuo L. Molecular mechanism of bystander effects and related abscopal/cohort effects in cancer therapy. *Oncotarget.* 2018;9(26):18637–18647. doi: 10.18632/oncotarget.24746.
- Hamid O., Robert C., Daud A., Hodi S., Hwu W.J., Kefford R. et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369(2):134–144. doi: 10.1056/NEJMoa1305133.
- Gaipel U.S., Multhoff G., Scheithauer H., Lauber K., Hehlhans S., Frey B., Rödel F. Kill and spread the word: stimulation of antitumor immune responses in the context of radiotherapy. *Immunotherapy.* 2014;6(5):597–610. doi: 10.2217/imt.14.38.
- Habets T.H., Oth T., Houben A.W., Huijskens M.J., Senden-Gijsbers B.L., Schnijderberg M.C. et al. Fractionated Radiotherapy with 3 x 8 Gy Induces Systemic Anti-Tumour Responses and Abscopal Tumour Inhibition without Modulating the Humoral Anti-Tumour Response. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159515. doi: 10.1371/journal.pone.0159515.
- Camphausen K., Moses M.A., Ménard C., Sproull M., Beecken W.D., Folkman J., O'Reilly M.S. Radiation abscopal antitumor effect is mediated through p53. *Cancer Res.* 2003;63(8):1990–1993. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12702593>.
- de Araújo Farias V., O'Valle F., Lerma B.A., Ruiz de Almodóvar C., López-Peñalver J.J., Nieto A. et al. Human mesenchymal stem cells enhance the systemic effects of radiotherapy. *Oncotarget.* 2015;6(31):31164–31180. doi: 10.18632/oncotarget.5216.
- 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.currprobcancer.2015.10.001.
- Siva S., Callahan J., MacManus M.P., Martin O., Hicks R.J., Ball D.L. Abscopal [corrected] effects after conventional and stereotactic lung irradiation of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8(8):e71-2. doi: 10.1097/JTO.0b013e318292c55a.
- Hamilton A.J., Seid J., Verdecchia K., Chuba P. Abscopal Effect after Radiosurgery for Solitary Brain Metastasis from Non-small Cell Lung Cancer. *Cureus.* 2018;10(12):e3777. doi: 10.7759/cureus.3777.
- Chuang C.H., Hsu J.F., Shen Y.T., Yang C.J. Regression of a metastatic lung mass after receiving whole brain irradiation: Can the abscopal effect cross the blood-brain barrier? *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018;14(5):e548–e550. doi: 10.1111/ajco.13051.
- Okwan-Duodu D., Pollack B.P., Lawson D., Khan M.K. Role of radiation therapy as immune activator in the era of modern immunotherapy for metastatic malignant melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2015;38(1):119–125. doi: 10.1097/COC.0b013e3182940dc3.

34. Bitran J. The Abscopal Effect Exists in Non-small Cell Lung Cancer: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus*. 2019;11(2):e4118. doi: 10.7759/cureus.4118.
35. Liu Y, Dong Y, Kong L, Shi F., Zhu H., Yu J. Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):104. doi: 10.1186/s13045-018-0647-8.
36. Shi F., Wang X., Teng F., Kong L., Yu J. Abscopal effect of metastatic pancreatic cancer after local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. *Cancer Biol Ther*. 2017;18(3):137–141. doi: 10.1080/15384047.2016.1276133.
37. Deplanque G., Shabafrouz K., Obeid M. Can local radiotherapy and IL-12 synergise to overcome the immunosuppressive tumor microenvironment and allow “in situ tumor vaccination”? *Cancer Immunol Immunother*. 2017;66(7):833–840. doi: 10.1007/s00262-017-2000-4.

Информация об авторах:

Денисова Елена Сергеевна, аспирант отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-3710-137X; e-mail: denielena95@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Борисова Татьяна Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник радиологического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com

Ардзинба Мераб Сергеевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-8967-7987; e-mail: merabii@mail.ru

Федорова Анна Андреевна, врач-онколог радиологического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-0589-4299; e-mail: x-ray.lady@yandex.ru

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-0620-2696; e-mail: yudinden@mail.ru

Магамедова Султанат Сиражутдиновна, врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-2014-586X; e-mail: sultanat0111@mail.ru

Ардзинба Милада Сергеевна, студент 4-го курса лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-8371-3617; e-mail: ardzinba.milada@mail.ru

Information about the authors:

Elena S. Denisova, Graduate Student of the Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 17), Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-3710-137X; e-mail: denielena95@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic) №17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Tatiana N. Borisova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Radiological Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com

Merab S. Ardzinba, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment No. 17 (Chemotherapeutic), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-8967-7987; e-mail: merabii@mail.ru

Anna A. Fedorova, Oncologist of the Radiological Department of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-0589-4299; e-mail: x-ray.lady@yandex.ru

Denis I. Yudin, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-0620-2696; e-mail: yudinden@mail.ru; e-mail: yudinden@mail.ru

Sultanat S. Magamedova, Radiologist of the X-ray diagnostic department of the Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-2014-586X; e-mail: sultanat0111@mail.ru

Milada S. Ardzinba, fourth year Student of the Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-8371-3617; e-mail: ardzinba.milada@mail.ru