



ВОЗМОЖНОСТИ СОЧЕТАНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Е.И.Смоленов*, Г.В.Афонин, В.С.Усачев, Д.Д.Кудрявцев, И.В.Колобаев, С.А.Иванов

МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Резюме

На сегодняшний день рак легкого является одной из самых актуальных проблем онкологии в мире. В лечении неоперабельных форм немелкоклеточного рака легкого оптимальным методом остается химиолучевое лечение. Одной из новых возможностей лекарственной терапии, которая показывает улучшение показателя общей выживаемости при раке легкого, является терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа – моноклональных антител, которые блокируют иммуносупрессивные белки, повышающие регуляцию на поверхности Т-клеток и улучшающие собственную иммунную систему пациента для реагирования на опухолевые клетки. В 2019 г. в клиническую практику внедрен препарат дурвалумаб для лечения пациентов с неоперабельной III стадией немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), достигших, по крайней мере, стабилизации заболевания после проведенного химиолучевого лечения.

В данной работе представлены исследования, изучающие проведение лучевой терапии с различными группами препаратов, оказывающих влияние на контрольные точки иммунного ответа.

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, НМРЛ, лучевая терапия, химиотерапия, иммунотерапия, моноклональные антитела, ингибиторы PD, химиолучевая терапия.

Для цитирования

Смоленов Е.И., Афонин Г.В., Усачев В.С., Кудрявцев Д.Д., Колобаев И.В., Иванов С.А. Возможности сочетания иммунотерапии с лучевой терапией в лечении больных неоперабельным местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(2): 109–123. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-2-10>

Для корреспонденции

Смоленов Евгений Игоревич – к.м.н., научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация.

Адрес: 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: e.smolenov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>

SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 03.03.2021, Рецензия (1) 04.04.2021, Рецензия (2) 05.04.2021, Опубликовано 21.06.2021

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-2-10>

THE POSSIBILITIES OF COMBINATION IMMUNOTHERAPY WITH RADIATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH INOPERABLE LOCALLY ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

E.I.Smolenov*, G.V.Afonin, V.S.Usachev, D.D.Kudryavtsev, I.V.Kolobaev, S.A.Ivanov

A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

Abstract

Currently, lung cancer is a global problem and public health issue in the world. Chemoradiotherapy remains the optimal method in the treatment of patients with unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC). Nowadays, immune response checkpoint inhibitors (monoclonal antibodies) are actively introduced into clinical practice which demonstrated significant improvements in the overall survival for patients with unresectable NSCLC. These drugs block programmed cell death protein (PD-1) and programmed cell death ligand 1 (PD-L1) that increases regulation on the surface of T-cells and improves the patient's immune system respond to tumor cells. In 2019, durvalumab was introduced into clinical practice for the treatment of patients with unresectable NSCLC (stage III) after chemoradiotherapy. In our study, we've summarizes studies investigated the feasibility and safety of radiotherapy with immunotherapy for locally advanced lung cancer.

Keywords:

non-small cell lung cancer, NSCLC, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, monoclonal antibody, PD inhibitor, chemoradiotherapy.

For citation

Smolenov E.I., Afonin G.V., Usachev V.S., Kudryavtsev D.D., Kolobaev I.V., Ivanov S.A. The possibilities of combination immunotherapy with radiation therapy for the treatment of patients with inoperable locally advanced non-small cell lung cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(2): 109–123. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2021-8-2-10>

For correspondence

Evgeny I. Smolenov – Cand. Sci. (Med.), researcher at the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.

Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

E-mail: e.smolenov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>

SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 03.03.2021, Review (1) 04.04.2021, Review (2) 05.04.2021, Published 21.06.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак легкого (РЛ) является актуальной проблемой современной онкологии. В Российской Федерации (РФ) рак легкого занимает лидирующее место по заболеваемости среди мужского населения и смертности у мужчин и женщин. За период с 2008 по 2018 гг. заболеваемость раком легкого, бронхов и трахеи выросла с 81,5 до 98,1 случаев на 100 тысяч населения [1]. В 2018 г. диагноз рака легкого был поставлен 51573 пациентам, среди которых III стадия была выявлена у 27,4 % пациентов [1]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 80-85 % всех форм рака легкого, при этом к моменту установления диагноза большинство больных имеет распространенную форму заболевания. Пятилетняя выживаемость колеблется от 14 % до 49 % при местно-распространенных и менее 5 % для метастатических форм заболевания НМРЛ [2-4]. На сегодняшний день при ранних стадиях немелкоклеточного рака легкого на первом этапе «золотым стандартом» является хирургическое вмешательство, в объеме анатомической резекции [4]. Современным стандартом лекарственной терапии первой линии НМРЛ является проведение химиотерапии платиносодержащими схемами при отсутствии драйверных мутаций (EGFR, ALK, ROS1), которая может назначаться одновременно или последовательно с лучевой терапией у пациентов с местно-распространенным заболеванием [3-5].

Несмотря на имеющиеся достижения в области медикаментозной терапии РЛ, на сегодняшний день остается значительная потребность в улучшении результатов лечения у пациентов со всеми стадиями заболевания. Одним из новых методов лечения, который улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости при раке легкого, является терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Данная группа препаратов представляет собой антитела к рецептору мембранного белка запрограммированной смерти клеток (PD-1) или его лиганду, при ингибировании которого осуществляется блокада сигнального пути PD-1 на опухолевых или антиген-презентирующих клетках. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами происходит реактивация опухоль-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли. Данные процессы в результате приводят к реактивации противоопухолевого иммунитета. В последние годы медикаментозная терапия блокаторами контрольных точек была зарегистрирована для лечения больных с метастатическим и рецидивирующим заболеванием [6-8] и для пациентов с неоперабельной III стадией немелкоклеточного рака легкого после проведенного радикального курса химиолучевой

лечения [9]. В то же время все большее признание получает взаимодействие иммунной системы пациента с эффектами дистанционной лучевой терапии (ЛТ) с оценкой возможности ЛТ влиять на системные реакции опухолей. Это привело к значительному интересу к подходам, которые объединяют лучевую терапию с иммунотерапией, используя оба компонента для расширения имеющихся на сегодняшний день вариантов лечения.

Целью данной работы является обзор результатов опубликованных исследований по сочетанию дистанционной лучевой терапии и иммунотерапии при немелкоклеточном раке легкого.

Иммунная система и иммунные контрольные точки

Потенциальная защитная роль иммунной системы при злокачественных новообразованиях была описана в 1970 г. Burnet (позже названная «иммунологический надзор»), который предположил, что иммунная система спонтанно выявляет и уничтожает раковые клетки [10]. Данная теория была подтверждена у пациентов, которым был трансплантирован донорский орган и у больных с первичным иммунодефицитом – в обеих группах риск развития злокачественного новообразования был значительно выше [11]. Lee в своем исследовании отметил, что высокий перитуморальный лимфоидный индекс был независимым благоприятным прогностическим фактором у пациентов с НМРЛ III стадии [12].

Рассмотренный Dunn G.P. и соавторами, иммунологический надзор (называемый в этой модели «элиминацией») описывает процесс развития опухоли (фаза А) с переходом к последующим фазам иммуноредактирования [13]. На втором этапе, называемом равновесием (фаза Б), оставшиеся опухолевые клетки, которые выжили после элиминации, вступают в динамическое равновесие с иммунной системой. Эта фаза считается самой продолжительной из трех фаз. В фазе побега (фаза В) выжившая популяция опухолевых клеток приобретает нечувствительность к иммунной системе как в результате генетических, так и эпигенетических изменений и прогрессирует. В этой фазе ведущим действием является гипофункция (называемая некоторыми авторами «истощение») инфильтрирующих опухоль лимфоцитов [14] (рис. 1).

Несмотря на проникновение в микроокружение опухоли, инфильтрирующие опухоль лимфоциты часто приобретают фенотип гипореактивности, характеризующийся снижением цитокинов и нарушением цитотоксичности, что связано с повышением регуляции ингибирующих рецепторов.

Ингибирующие рецепторы (также называемые «иммунные контрольные точки») охватывают группу

молекул, целью которых является угнетение функции Т-клеток, и являются частью ключевой контррегуляторной системы, которая предотвращает аутоиммунные процессы и чрезмерную реактивность Т-клеток [15]. Классическая гипотеза с двумя сигналами выдвигает предположение, что для активации Т-клеток необходимы как непосредственно антиген, так и вторичные раздражители [16]. Самым ранним подтверждением этой гипотезы была идентификация лигандов В7-1 и В7-2 и их способности запускать как костимуляторный рецептор – CD28, так и противодействующий коингибирующий рецептор, связанный с цитотоксическим Т-лимфоцитом белок-4 (CTLA-4). Как только происходит активация Т-клеток, уровень CD28 снижается, а уровень CTLA-4 повышается, в результате чего происходит подавление ответа Т-клеток [17].

PD-1 представляет собой трансмембранный белок из семейства В7-CD28, отвечающий за отрицательную регуляцию сигнала от Т-клеточного рецептора. Оба лиганда данного белка экспрессируются на поверхности антиген-презентирующих клеток, которые оказывают ингибирующее действие посредством рецепторов PD-1 Т-клеток. При связывании запрограммированного лиганда-1 гибели клеток (PD-L1) или PD-L2 происходит блокирование пути PI3K/Akt, что в дальнейшем приводит к подавлению активации Т-клеток [18].

Баланс стимулирующей и коингибирующей передачи сигналов, естественным образом встроенный в биологию Т-клеток, отвечает за предотвращение реактивности Т-клеток на аутоантигены [19]. Ингибирующие рецепторы играют роль в прогрессировании онкологического заболевания. В работе Kwon E. D. и соавторов было подтверждено, что блокада антител к CTLA-4 способна индуцировать ответ иммунной системы на ранее привитые опухоли у мышей [20].

Лучевая терапия и локальный контроль

На сегодняшний день при ранних стадиях немелкоклеточного рака легкого на первом этапе “золотым стандартом” является хирургическое вмешательство, в объеме анатомической резекции. При невозможности проведения хирургического этапа лечения из-за неудовлетворительного общесоматического статуса больного показано проведение курса лучевой терапии [4]. При анализе ретроспективных исследований пациентов с ранней стадией НМРЛ было показано, что стереотаксическая лучевая терапия у неоперабельных больных обеспечивает такие же показатели локального контроля и специфической выживаемости, как и у пациентов, которым было проведено хирургическое лечение [21, 22]. У пациентов с операбельной формой местно-распространенного НМРЛ стандартом лечения является операция с последующей адъювантной химиотерапией [4]. Согласно рекомендациям NCCN и Ассоциации Онкологов России адъювантная лучевая терапия может быть показана при поражении лимфатических узлов средостения и/или положительными краями резекции в последовательном или конкурентном режиме с адъювантной химиотерапией [4, 6]. У больных с неоперабельными формами местно-распространенного рака легкого НМРЛ рекомендуется одновременное химиолучевое лечение [4, 6, 23]. При мета-анализе 25 рандомизированных исследований больных немелкоклеточным раком легкого III стадии отмечается, что у пациентов одновременная химиолучевая терапия снижает риск летального исхода по сравнению с группой только лучевого лечения [отношение рисков (ОР) – 0,71; 95 % доверительный интервал (95 % ДИ): 0,64-0,80] и с последовательным лечением (ОР – 0,74; 95 % ДИ: 0,62-0,89) [23].

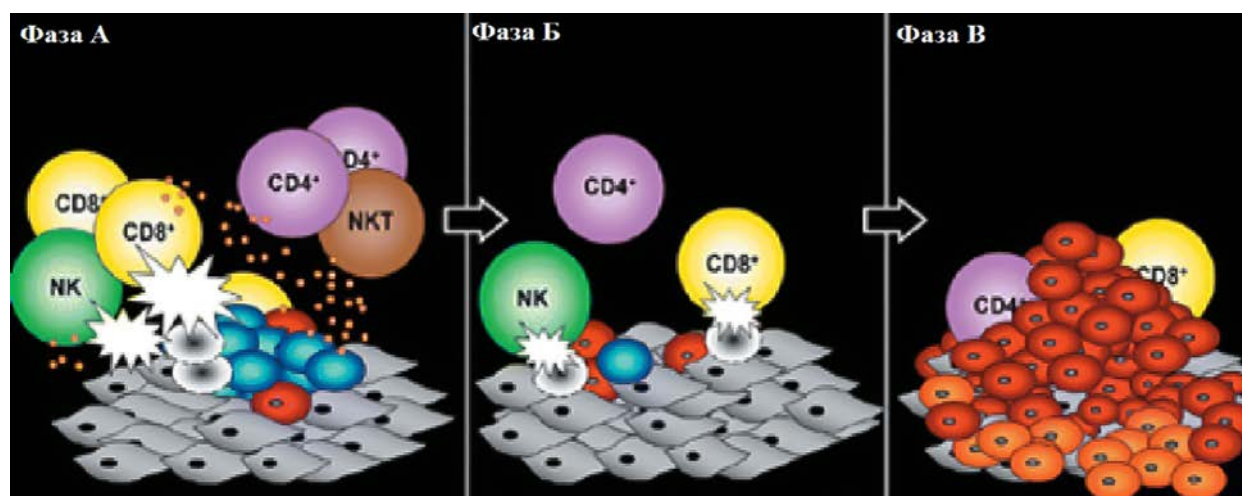


Рис. 1. Три стадии иммуноредукции.

Fig. 1. Three stages of immunoreduction.

У пациентов местно-распространенным НМРЛ отмечается высокий риск развития отдаленных метастазов после проведенной лучевой терапии [24]. Поэтому, определение суммарной очаговой дозы и видов фракционирования дистанционной лучевой терапии для локального контроля остается важным предметом для дальнейшего изучения.

В исследовании III фазы RTOG-0617, включавшего пациентов с неоперабельной стадией IIIA/IIIB немелкоклеточного рака легкого, изучалось влияние увеличения суммарной очаговой дозы на показатели выживаемости. При анализе результатов лечения больных в данном исследовании было показано, что одновременное химиолучевое лечение до суммарной очаговой дозы (СОД) 74 Гр было связано со снижением показателя общей выживаемости и увеличением частоты тяжелых степеней эзофагита при сравнении с химиолучевым лечением до 60 Гр [25]. В ряде исследований отмечен достаточный эффект локального контроля без значимого увеличения токсичности при применении дополнительного boost-облучения с использованием стереотаксической лучевой терапии после традиционного химиолучевого лечения у пациентов с местно-распространенным НМРЛ [25–29].

Несмотря на усовершенствование методик лечения с использованием дистанционной лучевой терапии (стереотаксическая лучевая терапия при ранних формах, конкурирующая химиотерапия с традиционным фракционированием лучевой терапии при местно-распространенном заболевании), отмечается лишь незначительное улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости [21, 22, 24, 30, 31]. Поэтому на сегодняшний день становится наиболее актуальным вопрос о комбинации лучевой терапии и иммунотерапии.

Обоснование сочетания лучевой терапии и иммунотерапии

После проведенного курса дистанционной лучевой терапии помимо местного эффекта, возникающего непосредственно в полях облучения, некоторые авторы описывают абскопальный эффект, то есть явление, при котором регрессия опухолевых масс происходит в местах, на которые не было прямого воздействия лучевого воздействия [32–34]. Несмотря на то, что данный эффект описывается в течение последних десятилетий, на сегодняшний день его точные механизмы, остаются неясными [33]. Demaria S. с соавторами связывают абскопальный эффект лучевой терапии с иммуноопосредованным механизмом [35], и недавние исследования предоставили дополнительные доказательства того, что лучевая терапия может активировать направленный на опухоль системный иммунный ответ [32–34].

С появлением иммунотерапии в последнее время наблюдается значительный интерес к комбинации дистанционной лучевой терапии с иммунопрепаратами для усиления абскопального эффекта [32].

Доклинические данные указывают на то, что, лучевая терапия способствует увеличению восприимчивости опухолевой клеткой к Т-клеточно-опосредованной атаке [36]. Лучевая терапия, направленная на опухоль, способствует высвобождению неоантигенов опухоли, усиливает экспрессию главного комплекса гистосовместимости I класса и усиливает регуляцию хемокинов, молекул клеточной адгезии и других иммуномодулирующих молекул клеточной поверхности, усиливая тем самым противоопухолевый иммунный ответ, вызывая гибель клеток [36–37].

В доклинических исследованиях доказано, что экспрессия запрограммированного лиганда-1 гибели клеток (PD-L1), активируемая опухолевыми клетками, для укрытия от иммунной системы, повышается в ответ на воздействия лучевой терапии [37–40]. Одновременное проведение лучевой терапии и медикаментозной терапии, направленной на блокировку PD-L1 экспрессии, на примере мышей с меланомой, колоректальным раком и раком молочной железы показало значительное замедление роста опухоли, что было опосредовано CD8+Т-клетками [38, 41]. Подобная синергическая противоопухолевая активность была также отмечена на примере мышей, страдающих от НМРЛ [39, 40]. В исследовании Dovedi S.J. et al. продемонстрировал, что одновременная иммунолучевая терапия приводит к регрессии дистальных необлученных областей поражения у мышей с раком толстой кишки. При последовательной терапии такого эффекта не выявлено [42]. В исследовании на мышах с перевитой меланомой показано, что дистанционная лучевая терапия, назначенная до или совместно с медикаментозными препаратами, направленными на блокаду CTLA-4, задерживала рост опухоли и улучшала показатель выживаемости по сравнению с мышами, получавшими только анти-CTLA-4 терапию [43].

Безопасность и эффективность лучевой терапии в сочетании с иммунопрепаратами

Блокаторы контрольных точек anti-PD1 и anti-PD-L1

При конкурентном применении лучевой терапии с блокаторами контрольных точек может выявляться перекрывающаяся токсичность, как, например пневмонит [6–8] и миокардит [44].

В основном, данные клинических испытаний и ретроспективных анализов, изучающих взаимодействие лучевой терапии и иммунотерапии, основаны на результатах лечения пациентов с местно-

распространенным или метастатическим НМРЛ. На сегодняшний день в литературе представлены результаты единственного исследования III фазы ингибитора контрольных точек после проведенного курса химиолучевой терапии. В исследовании PACIFIC проводился сравнительный анализ консолидирующего назначения ингибитора PD-L1 препарата Дурвалумаб против плацебо у пациентов с местно-распространенным неоперабельным немелкоклеточным раком легкого III стадии после проведенной лучевой терапии с одномоментной химиотерапией на основе препаратов платины [45]. По результатам данного исследования частота нежелательных явлений (НЯ) была аналогичной для больных, получающих дурвалумаб и в плацебо-контролируемой группе: 97 % против 95 %, НЯ степени 3/4 (30 % против 26 %) и серьезные нежелательные явления (сНЯ): 29 % против 23 % [45]. Нежелательные явления, связанные с лечением, были зарегистрированы у 68 % пациентов, получавших иммунопрепарат, по сравнению с 53 % пациентов в плацебо-контролируемой группе, в том числе НЯ степени 3 и 4 составили 12 % против 4 %, соответственно [45]. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 и 4 степеней были пневмония (4 % в каждой группе) и пневмонит (3 % в группе дурвалумаба и плацебо). Запланированный промежуточный анализ исследования PACIFIC показал, что применение препарата дурвалумаб после проведенного радикального курса химиолучевого лечения значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с плацебо (16,8 против 5,6 месяцев; ОР – 0,52; 95 % ДИ: 0,42-0,65; $p < 0,001$), медиана времени до смерти или появления отдаленных метастазов (23,2 против 14,6 месяцев; ОР – 0,52; 95 % ДИ: 0,39-0,69; $p < 0,001$). При оценке отдаленных показателей общей выживаемости на 24 и 36 месяцах наблюдения в группе больных с применением дурвалумаба составил 66,3 % и 55,3 % против 55,3 % и 43,5 % в группе с плацебо, соответственно [45]. Основываясь на данных исследования PACIFIC, дурвалумаб получил одобрение в ряде стран, включая Российскую Федерацию, для лечения неоперабельных пациентов с III стадией НМРЛ, достигших, по крайней мере, стабилизации заболевания после проведенного химиолучевого лечения [6, 9].

При анализе исследования I фазы KEYNOTE-001 у 24 из 97 пациентов с НМРЛ IV стадии был проведен курс лучевой терапии с последующим введением блокатора контрольных точек PD-1 пембролизумаба. У 15 из 24 больных (63 %) с предшествующей лучевой терапией на опухоль грудной клетки была диагностирована легочная токсичность, в группе без предшествующего курса ЛТ данный показатель составил 40 % ($n=29$ из 73) ($p=0,052$) [46]. Частота легочной токсичности любой степени тяжести, связанная с введением иммунотерапии была значительно выше у пациентов

с предшествующей лучевой терапии (13 % против 1 %, $p=0,046$). В группе больных, получавших пембролизумаб и курс лучевой терапии было отмечено повышение медианы безрецидивной выживаемости (6,3 против 2,0 месяца, $p=0,008$) и общей выживаемости (11,6 против 5,3 месяца; $p=0,034$) [46].

При анализе промежуточных результатов исследования II фазы консолидирующей терапии пембролизумабом после одновременного химиолучевого лечения было показано, что из 93 пациентов с неоперабельной III стадией НМРЛ у 15 % больных (14/93) был выявлен пневмонит 2 и выше степени тяжести. В 7 % случаев (6/93) степень была от 3 до 5. Двое больных скончались от пневмонита [47].

При ретроспективном анализе результатов лечения пациентов с распространенным НМРЛ ($n=201$), получавших ниволумаб, 50 пациентам (25 %) ранее была проведена дистанционная лучевая терапия. У 34 (68 %) из 50 больных был диагностирован лучевой пневмонит, до введения ниволумаба. Частота интерстициальных заболеваний легкого, после введения ниволумаба, была выше у пациентов с пневмонитом в анамнезе, связанным с лучевой терапией (27 % против 10 %; $p=0,018$). Также стоит отметить, что у пациентов с предшествующей лучевой терапией частота интерстициальных поражений была достоверно выше, по сравнению с больными, которым курс лучевой терапии не проводился (22 % против 9 %; $p=0,03$) [48].

В ретроспективном анализе пациентов с НМРЛ ($n=146$), получавших ниволумаб после системной химиотерапии второй линии, не было выявлено различий в показателе времени до прогрессирования между пациентами, получавшими лучевую терапию за 6 месяцев до приема ниволумаба и пациентами без предшествующей дистанционной лучевой терапии [49].

В ретроспективном анализе, включающем 133 пациента с метастатическим раком ($n=71$ с НМРЛ), которые получали лучевую терапию и иммунотерапию, иммуноопосредованные нежелательные явления были выявлены у 35 % больных. Анти-PD-1 терапию получили 66 % больных; анти-CTLA-4-21 %; совместную анти-PD-1 + анти-CTLA-4 в 13 % [50]. Иммуноопосредованные нежелательные явления (ионЯ) чаще встречались у пациентов, получавших совместную иммунную терапию препаратами анти-CTLA-4 и анти-PD-1-71 %, по сравнению с другими группами (29 %; $p=0,0008$). Также авторы отмечают тенденцию к увеличению частоты ионЯ у пациентов, получавших лучевую терапию менее, чем за 14 дней до введения иммунотерапии (39 % против 23 %; $p=0,06$) [50].

Блокаторы других контрольных точек

В исследовании III фазы START проводился сравнительный анализ вакцинации темцетотидом про-

тив плацебо в качестве поддерживающей терапии после проведенного химиолучевого лечения у неоперабельных больных III стадией НМРЛ ($n=1513$) [51, 52]. Нежелательные явления, связанные с лечением, были зарегистрированы у 34 % пациентов, получавших тецемотид, по сравнению с 27 % больных в плацебо-контролируемой группе. Количество иммуноопосредованных нежелательных явлений достоверно не различалось между группами. Серьезные нежелательные явления были отмечены в 2 % случаев в группе, получавших иммунный препарат, по сравнению с 1 % больных во второй группе, получавших плацебо. Среди 1239 пациентов, которые были включены в исследование START, у 65 % пациентов была предшествующая конкурирующая химиолучевая терапия и в 35 % случаев было последовательное проведение лучевой терапии и химиотерапии [51]. Хотя первичная конечная точка (показатель общей выживаемости у всех рандомизированных пациентов) не была достигнута, поддерживающая терапия с применением темцемотида, у пациентов которым проводилась предшествующая конкурентная химиолучевая терапия ($n=806$), продемонстрировала увеличение медианы общей выживаемости по сравнению с плацебо (30,8 против 20,6 месяцев; ОР – 0,78; 95 % ДИ: 0,64-0,95; $p=0,016$) [51].

В исследовании III фазы STOR изучалась вакцинация белагенпуматукселем-L в качестве поддерживающей терапии после проведенной химиотерапии на основе препаратов платины с проведением лучевой терапии или без курса ЛТ у пациентов с НМРЛ III / IV стадии ($n=532$). В данном исследовании сообщалось о пяти серьезных НЯ: три в группе с применением исследуемого препарата и два в группе плацебо. При проведении поддерживающей терапии белагенпуматукселем-L медиана общей выживаемости среди пациентов, перенесших химиолучевую терапию, была выше, по сравнению с плацебо (28,4 против 16,0 месяцев; ОР – 0,61; 95 % ДИ: 0,38-0,96, $p=0,032$) [53].

В исследовании II фазы, изучавшем вакцинацию теломеразным пептидом GV1001 после проведенного химиолучевого лечения у неоперабельных пациентов III стадии НМРЛ ($n=23$) не было отмечено серьезных нежелательных явлений. Данный режим показал специфический иммунный ответ у 16 из 20 больных (80 %) и показало увеличение медианы времени до прогрессирования у ответивших больных (12,2 против 6,0 месяцев, $p=0,2$) [54].

В исследование II фазы, изучавшем эффект введения гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (гм-КСФ) с одновременным химиолучевым лечением у 41 пациента с метастатически-распространенными солидными опухолями различного гистогенеза (basket-исследование), было включено 18 пациентов с НМРЛ. Наиболее распро-

страненными осложнениями 3 и 4 степени были общая слабость и гематологическая токсичность, наблюдаемые у 6 и 10 пациентов, соответственно [55]. Вывода из исследования по причине непереносимой токсичности выявлено не было. У 1 пациента диагностирована эмболия легочной артерии в момент введения гм-КСФ. Абскопальный эффект был выявлен у 4 из 18 пациентов с НМРЛ, включенных в данное исследование [55].

Таким образом, сочетание дистанционной лучевой с иммунотерапией не приводит к значительному увеличению токсичности, а данная комбинация приводит к увеличению показателя выживаемости.

Нерешенные вопросы в комбинации лучевой терапии и иммунотерапии

Данные современной литературы указывают на возможность сочетания лучевой терапии и иммунотерапии при НМРЛ, но многие вопросы требуют дальнейшего изучения. Остается неясным, как препараты антиPD-1 и антиPD-L1 будут интегрированы в химиолучевую терапию. Существует опасение, что конкурентный режим лучевой терапии с введением ингибиторов PD-1 и PD-L1 может привести к усилению легочной токсичности. Кроме того, совместное введение ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 с системной химиотерапией (возможно с использованием дексаметазона) может привести к эффекту иммуносупрессии. Например, на какой стадии НМРЛ этот подход к лечению наиболее эффективен? В дополнение к метастатическим и местно-распространенным формам НМРЛ, возможно, что пациенты с ранней стадией заболевания также могут извлечь выгоду из этих комбинаций лечения. На сегодняшний день не определена оптимальная последовательность и сроки проведения лучевой терапии в комбинации с иммунотерапией. Имеющиеся данные в литературе по лечению пациентов с НМРЛ показали клиническую пользу, когда иммунотерапия проводилась последовательно ($\pm$ химиотерапия) [45, 46, 55].

Подгрупповой анализ исследования PACIFIC показал, что показатель времени до прогрессирования был выше у пациентов, которым введение Дурвалумаба проводилось не более, чем через 14 дней после окончания курса лучевой терапии (ОР – 0,39; 95 % ДИ, 0,26-0,58), по сравнению с той группой больных, кому первое введение было проведено позднее двухнедельного срока (ОР – 0,63; 95 % ДИ 0,49-0,8) [45]. На сегодняшний день в литературе представлены противоречивые данные о возможности изменения экспрессии PD-L1 после химиолучевого лечения. Ретроспективный анализ больных с местно-распространенным НМРЛ ($n=15$) показал, что неоадьювантное химиолучевое излучение приводило

к снижению экспрессии PD-L1 [56], тогда как ретроспективный анализ у пациентов с другим гистогенетическим типом опухоли обнаружил, что неоадьювантная химиолучевая терапия увеличивала экспрессию PD-L1 [57, 58]. Можно предположить, что диаметрально противоположные результаты могут быть объясне-

ны различиями в гистогенезе опухоли, стадии заболевания и/или проведенном лечении. Дополнительные исследования необходимы, чтобы прояснить эту проблему и ее терапевтические последствия.

Также на сегодняшний день не исследован вопрос об оптимальном объеме лучевой терапии при кон-

Таблица 1. Текущие исследования, изучающие влияние лучевой терапии и иммунотерапии на показатели выживаемости

Table 1. Current studies on chemotherapy and immunotherapy influence on survival rate.

Название / Naming	Стадии НМРЛ / NSCLC	Кол-во больных / Patients' number	Лучевая терапия / Radiotherapy	Иммунотерапия / Immunotherapy	Фаза / Phase	Ожидаемые результаты / Predictable results
NCT03035890 RTOG3505	IIIA/IIIB	660	Химиолучевая терапия до СОД 60 Гр с последующим сравнением vs плацебо / Chemoradiotherapy up to DSD 60 g followed by comparison vs placebo	Ниволумаб / Nivolumab	III	Октябрь 2022 / October 2022
NCT02343952 HCRN LUN14179	IIIA/IIIB	93	Химиолучевая терапия до СОД 59,4 – 66,6 Гр с последующей консолидацией / Chemoradiotherapy up to DSD 59.4 – 66.6 g with subsequent consolidation	Пембролизумаб / Pembrolizumab	II	Сентябрь 2020 / September 2020
NCT02434081 NICOLAS	IIIA/IIIB	78	Ниволумаб + стандартная химиолучевая терапия / Nivolumab + standard chemoradiotherapy	Ниволумаб / Nivolumab	II	Август 2020 / August 2020
NCT03102242	IIIA/IIIB	57	Иммунотерапия с последующей химиолучевой терапией до ДСД 60 Гр с последующей иммунотерапией / Immunotherapy followed by chemoradiotherapy up to DSD 60 g followed by immunotherapy	Атезолизумаб / Atezolizumab	II	Март 2021 / March 2021
NCT02525757 DETERRED	Неоперабельный II/III / Unresectable II/III	40	Химиолучевая терапия до ДСД 60-66 г с последующим введением иммунопрепаратов / Chemoradiotherapy up to DSD 60-66 g followed by the administration of immunopreparations	Атезолизумаб / Atezolizumab	II	Январь 2020 (результаты не представлены) / January 2020 (results aren't not provided)
NCT02621398	Неоперабельный II IIIA/IIIB / Unresectable II IIIA/IIIB	30	Химиолучевая терапия до ДСД 60 г с введением иммунопрепаратов вовремя RT / Chemoradiotherapy up to DSD 60 g with the introduction of immunopreparations on time RT	Пембролизумаб / Pembrolizumab	I	Декабрь 2021 / December 2021
NCT03245177 Paris	III (не подходящие под ХЛТ) / IV / III (not intended for CRT) IV	25	Лучевая терапия до ДСД 60 г за 14 дней до введения иммунопрепарата / Radiation therapy up to DSD 60 g 14 days before the administration of the immune drug	Пембролизумаб / Pembrolizumab	I	Ноябрь 2020 / November 2020

курирующем режиме с иммунотерапией. При метастатических формах немелкоклеточного рака легкого следует ли проводить лучевую терапию на все очаговые образования или выполнять облучение только первичной опухоли, так как использование больших объемов облучения может привести к увеличению риска возникновения осложнений [59]. В табл. 1 представлены запланированные или текущие клинические исследования, по изучению конвенциональной лучевой терапии и иммунотерапии (включая параллельные и последовательные подходы) у пациентов с неоперабельными формами НМРЛ.

Большинство из представленных исследований являются исследованиями фазы I или фазы II, в которых исследуются сочетание конвенциональной лучевой терапии с блокаторами контрольных точек. В исследование III фазы (RTOG 3505), изучающее применение ниволумаба по сравнению с плацебо после одновременного химиолучевого лечения у пациентов с неоперабельной III стадией НМРЛ, в настоящее время продолжается набор пациентов.

Участие авторов:

Смоленов Е.И. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Афонин Г.В. – научное редактирование.

Усачев В.С. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Кудрявцев Д.Д. – техническое редактирование, подготовка иллюстраций.

Колобаев И.В. – научное редактирование.

Иванов С.А. – научное редактирование.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой, М.: 2020, 236 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf
2. Рагулин Ю.А. Сочетание иммунотерапии и лучевой терапии при немелкоклеточном раке легкого. Онкология. Журнал им. П.А.Герцена. 2018;7(5):90–96. <https://doi.org/10.17116/onkolog2018705190>
3. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И.Переводчиковой, В.А.Горбуновой. М.: Практическая медицина, 2015, 686 с.
4. NCCN.org. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) for non-small cell lung cancer V.4.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2021. Доступно по: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
5. Рагулин Ю.А., Смоленов Е.И., Усачев В.С., Афонин Г.В. Таргетная терапия местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого с EGFR – мутацией. Онкология. Журнал им. П.А.Герцена. 2016;5(2):48–53.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся в настоящее время данные, хотя и немногочисленные, позволяют предположить, что сочетание лучевой терапии с иммунотерапией может быть эффективным подходом в лечении у пациентов с НМРЛ с удовлетворительным профилем безопасности.

Также на сегодняшний день не определена последовательность методов лечения и препараты иммунотерапии. Лучевая терапия может способствовать усилению противоопухолевого иммунитета, если будет проводиться с терапией анти-CTLA-4 (поскольку оба метода лечения действуют на ранней стадии противоопухолевого иммунного ответа), тогда как в других случаях лучевая терапия может быть более эффективной, если вводить анти-PD-1/PD-L1 терапию, так как передача данных сигналов обычно действует на последующие фазы противоопухолевого ответа.

Дальнейшее проведение проспективных многоцентровых исследований даст ответы на нерешенные вопросы.

Authors contribution:

Smolenov E.I. – study concept and design, composing the text, material processing, correction, analysis and interpretation of data, study preparation.

Afonin G.V. – scientific edition.

Usachev V.S. – technical edition, bibliography arrangement, preparation of the illustrations.

Kudryavtsev D.D. – technical edition, preparation of the illustrations.

Kolobaev I.V. – scientific edition.

Ivanov S.A. – scientific edition.

<https://doi.org/10.17116/onkolog20165248-53>

6. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации. Под ред. А.Д. Каприна. М.: 2020, 90 с.

7. Родионов Е.О., Миллер С.В., Тузиков С.А., Ефтеев Л.А., Маркович В.А., Миллер Д.С. Иммунотерапия рецидивного немелкоклеточного рака легкого в первой линии. Медицинский Совет. 2019;(19):132–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-132-136>

8. Болотина Л.В., Каприн А.Д. Иммуноонкология: новые горизонты лекарственной терапии солидных опухолей. Онкология. Журнал им. П.А.Герцена. 2017;6(5):74–80. <https://doi.org/10.17116/onkolog20176574-80>

9. Сакаева Д.Д., Ручкин В.В., Гончарова О.В., Аббасова Р.Р., Муфазалов Ф.Ф. Дурвалумаб в терапии местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого после химиолучевого лечения в реальной практике. Современная онкология. 2019;21(3):21–25. <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.3.190679>

10. Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res.* 1970;13:1–27.
<https://doi.org/10.1159/000386035>
11. Gatti RA, Good RA. Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases. A literature review. *Cancer.* 1971 Jul;28(1):89–98.
[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197107\)28:1<89::aid-cn-cr2820280117>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197107)28:1<89::aid-cn-cr2820280117>3.0.co;2-q)
12. Brambilla E, Le Teuff G, Marguet S, Lantuejoul S, Dunant A, Graziano S, et al. Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 10;34(11):1223–1230.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.0970>
13. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002 Nov;3(11):991–998.
<https://doi.org/10.1038/ni1102-991>
14. Jiang Y, Li Y, Zhu B. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Cell Death Dis.* 2015 Jun 18;6:e1792.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2015.162>
15. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2013 Apr;13(4):227–242.
<https://doi.org/10.1038/nri3405>
16. Lafferty KJ, Cunningham AJ. A new analysis of allogeneic interactions. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1975 Feb;53(1):27–42.
<https://doi.org/10.1038/icb.1975.3>
17. Rudd CE, Taylor A, Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. *Immunol Rev.* 2009 May;229(1):12–26.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2009.00770.x>
18. Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Окружная М.А., Перегудова М.В. Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли. 2016;(3):17–24.
<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-3-17-24>
19. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev.* 2008 Aug;224:166–182.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x>
20. Kwon ED, Hurwitz AA, Foster BA, Madias C, Feldhaus AL, Greenberg NM, et al. Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Jul 22;94(15):8099–8103.
<https://doi.org/10.1073/pnas.94.15.8099>
21. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, El Naga I, Zoole J, Krupnick AS, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Aug;140(2):377–386.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.12.054>
22. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 20;28(6):928–935.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.0928>
23. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD002140.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002140.pub3>
24. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2181–2190.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543>
25. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):187–199.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71207-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71207-0)
26. Feddock J, Arnold SM, Shelton BJ, Sinha P, Conrad G, Chen L, et al. Stereotactic body radiation therapy can be used safely to boost residual disease in locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Apr 1;85(5):1325–1331.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.11.011>
27. Hepel JT, Leonard KL, Safran H, Ng T, Taber A, Khurshid H, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy Boost After Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1 Dose Escalation Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Dec 1;96(5):1021–1027.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.08.032>
28. Higgins KA, Pillai RN, Chen Z, Tian S, Zhang C, Patel P, et al. Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy with SBRT Boost for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase I Study. *J Thorac Oncol.* 2017 Nov;12(11):1687–1695.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.07.036>
29. Kumar S, Feddock J, Li X, Shearer AJ, Hall L, Shelton BJ, et al. Update of a Prospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Post-Chemoradiation Residual Disease in Stage II/III Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Nov 1;99(3):652–659. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.07.036>
30. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1;81(5):1352–1358.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1751>
31. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA.* 2010 Mar 17;303(11):1070–1076.
<https://doi.org/10.1001/jama.2010.261>
32. Abuodeh Y, Venkat P, Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer.* 2016 Feb;40(1):25–37.
<https://doi.org/10.1016/j.crrprcancer.2015.10.001>
33. Grass GD, Krishna N, Kim S. The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy. *Curr Probl Cancer.* 2016 Feb;40(1):10–24.
<https://doi.org/10.1016/j.crrprcancer.2015.10.003>

34. Ng J, Dai T. Radiation therapy and the abscopal effect: a concept comes of age. *Ann Transl Med.* 2016 Mar;4(6):118. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.01.32>
35. Demaria S, Ng B, Devitt ML, Babb JS, Kawashima N, Liebes L, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Mar 1;58(3):862–870. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.09.012>
36. Hodge JW, Guha C, Neefjes J, Gulley JL. Synergizing radiation therapy and immunotherapy for curing incurable cancers. Opportunities and challenges. *Oncology (Williston Park).* 2008 Aug;22(9):1064–1084.
37. Daly ME, Monjazebe AM, Kelly K. Clinical Trials Integrating Immunotherapy and Radiation for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015 Dec;10(12):1685–1693. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000686>
38. Deng L, Liang H, Burnette B, Beckett M, Darga T, Weichselbaum RR, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest.* 2014 Feb;124(2):687–695. <https://doi.org/10.1172/JCI67313>
39. Gong X, Li X, Jiang T, Xie H, Zhu Z, Zhou F, et al. Combined Radiotherapy and Anti-PD-L1 Antibody Synergistically Enhances Antitumor Effect in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017 Jul;12(7):1085–1097. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.04.014>
40. Herter-Sprie GS, Koyama S, Korideck H, Hai J, Deng J, Li YY, et al. Synergy of radiotherapy and PD-1 blockade in Kras-mutant lung cancer. *JCI Insight.* 2016 Jun 16;1(9):e87415. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.87415>
41. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, McKenna C, Jones S, Cheadle EJ, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 2014 Oct 1;74(19):5458–5468. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1258>
42. Dovedi SJ, Cheadle EJ, Popple AL, Poon E, Morrow M, Stewart R, et al. Fractionated Radiation Therapy Stimulates Antitumor Immunity Mediated by Both Resident and Infiltrating Polyclonal T-cell Populations when Combined with PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res.* 2017 Sep 15;23(18):5514–5526. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1673>
43. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, Rengan R, Pauken KE, Stelekati E, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature.* 2015 Apr 16;520(7547):373–377. <https://doi.org/10.1038/nature14292>
44. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016 Nov 3;375(18):1749–1755. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609214>
45. Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol.* 2020 Feb;15(2):288–293. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.002>
46. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jul;18(7):895–903. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30380-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30380-7)
47. Durm GA, Jabbour SK, Althouse SK, Liu Z, Sadiq AA, Zon RT, et al. A phase 2 trial of consolidation pembrolizumab following concurrent chemoradiation for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: Hoosier Cancer Research Network LUN 14-179. *Cancer.* 2020 Oct 1;126(19):4353–4361. <https://doi.org/10.1002/cncr.33083>
48. Tamiya A, Tamiya M, Nakahama K, Taniguchi Y, Shiroyama T, Isa S-I, et al. Correlation of Radiation Pneumonitis History Before Nivolumab with Onset of Interstitial Lung Disease and Progression-free Survival of Patients with Pre-treated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* 2017 Sep;37(9):5199–5205. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11943>
49. Kataoka Y, Ebi N, Fujimoto D, Hara S, Hirano K, Narabayashi T, et al. Prior radiotherapy does not predict nivolumab response in non-small-cell lung cancer: a retrospective cohort study. *Ann Oncol.* 2017 Jun 1;28(6):1402. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx114>
50. Bang A, Wilhite TJ, Pike LRG, Cagney DN, Aizer AA, Taylor A, et al. Multicenter Evaluation of the Tolerability of Combined Treatment With PD-1 and CTLA-4 Immune Checkpoint Inhibitors and Palliative Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Jun 1;98(2):344–351. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.003>
51. Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):59–68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70510-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70510-2)
52. Mitchell P, Thatcher N, Socinski MA, Wasilewska-Tesluk E, Horwood K, Szczesna A, et al. Tecemotide in unresectable stage III non-small-cell lung cancer in the phase III START study: updated overall survival and biomarker analyses. *Ann Oncol.* 2015 Jun;26(6):1134–1142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv104>
53. Giaccone G, Bazhenova LA, Nemunaitis J, Tan M, Juhász E, Ramlau R, et al. A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2015 Nov;51(16):2321–2329. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.035>
54. Brunsvig PF, Kyte JA, Kersten C, Sundstrøm S, Møller M, Nyakas M, et al. Telomerase peptide vaccination in NSCLC: a phase II trial in stage III patients vaccinated after chemoradiotherapy and an 8-year update on a phase I/II trial. *Clin Cancer Res.* 2011 Nov 1;17(21):6847–6857. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1385>
55. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, Adams S, Donach M, Fenton-Kerimian M, et al. 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 Jul;16(7):795–803. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00054-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00054-6)

56. Fujimoto D, Uehara K, Sato Y, Sakanoue I, Ito M, Teraoka S, et al. Alteration of PD-L1 expression and its prognostic impact after concurrent chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer patients. *Sci Rep.* 2017 Sep 12;7(1):11373. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11949-9>

57. Hecht M, Büttner-Herold M, Erlenbach-Wünsch K, Haderlein M, Croner R, Grützmann R, et al. PD-L1 is upregulated by radiochemotherapy in rectal adenocarcinoma patients and associated with a favourable prognosis. *Eur J Cancer.* 2016 Sep;65:52–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.06.015>

Reference:

1. The state of cancer care in Russia in 2019 Ed. by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, G.V.Petrova, M.: 2020, 236 p. (In Russian). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf
2. Ragulin Yu.A. The combination of immunotherapy and radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Oncology. P.A.Herzen Journal.* 2018;7(5):90–96. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/onkolog2018705190>
3. Guidelines for chemotherapy of tumor diseases. Ed. by N. I. Perevodchikova, V. A. Gorbunova. M.: Practical medicine, 2015, 686 p. (In Russian).
4. NCCN.org. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) for non-small cell lung cancer V.4.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
5. Ragulin YuA, Smolenov EI, Usachev VS, Afonin GV. Targeted therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer with EGFR mutation. *Oncology. P.A.Herzen Journal.* 2016;5(2):48–53. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/onkolog20165248-53>
6. Malignant neoplasm of the bronchi and lung. Association of Oncologists of Russia. Clinical recommendations. Ed. by A.D.Kaprin. M.: 2020, 90 p. (In Russian).
7. Rodionov EO, Miller SV, Tuzikov SA, Efteev LA, Markovich VA, Miller DS. Immunotherapy in first-line treatment of recurrent non-small cell lung cancer. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(19):132–136. (In Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-132-136>
8. Bolotina LV, Kaprin AD. Immuno-oncology: new possibilities of drug therapy for solid tumours. *Oncology. P.A.Herzen Journal.* 2017;6(5):7480. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/onkolog20176574-80>
9. Sakaeva DD, Ruchkin VV, Goncharova OV, Abbasova RR, Mufazalov FF. Durvalumab in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer after chemoradiotherapy in a real practice. *Journal of Modern Oncology.* 2019;21(3):21–25. (In Russian). <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.3.190679>
10. Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res.* 1970;13:1–27. <https://doi.org/10.1159/000386035>
11. Gatti RA, Good RA. Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases. A literature review. *Cancer.* 1971 Jul;28(1):89–98. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197107\)28:1<89::aid-cn-cr2820280117>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197107)28:1<89::aid-cn-cr2820280117>3.0.co;2-q)

58. Lim SH, Hong M, Ahn S, Choi Y-L, Kim K-M, Oh D, et al. Changes in tumour expression of programmed death-ligand 1 after neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy in patients with squamous oesophageal cancer. *Eur J Cancer.* 2016 Jan;52:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.019>

59. Schoenhals JE, Seyedin SN, Anderson C, Brooks ED, Li YR, Younes AI, et al. Uncovering the immune tumor microenvironment in non-small cell lung cancer to understand response rates to checkpoint blockade and radiation. *Transl Lung Cancer Res.* 2017 Apr;6(2):148–158. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.03.06>

12. Brambilla E, Le Teuff G, Marguet S, Lantuejoul S, Dunant A, Graziano S, et al. Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 10;34(11):1223–1230. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.0970>

13. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002 Nov;3(11):991–998. <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>

14. Jiang Y, Li Y, Zhu B. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Cell Death Dis.* 2015 Jun 18;6:e1792. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.162>

15. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2013 Apr;13(4):227–242. <https://doi.org/10.1038/nri3405>

16. Lafferty KJ, Cunningham AJ. A new analysis of allogeneic interactions. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1975 Feb;53(1):27–42. <https://doi.org/10.1038/icb.1975.3>

17. Rudd CE, Taylor A, Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. *Immunol Rev.* 2009 May;229(1):12–26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2009.00770.x>

18. Laktionov KK, Sarantseva KA, Breder VV, Okruzhnova MA, Peregudova MV. Immunotherapy for non-small cell lung cancer treatment. *Malignant tumours.* 2016;(3):17–24. (In Russian). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-3-17-24>

19. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev.* 2008 Aug;224:166–182. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x>

20. Kwon ED, Hurwitz AA, Foster BA, Madias C, Feldhaus AL, Greenberg NM, et al. Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Jul 22;94(15):8099–8103. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.15.8099>

21. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, El Naqa I, Zoole J, ciency diseases. A literature review. *Cancer.* 1971 Jul;28(1):89–98. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197107\)28:1<89::aid-cn-cr2820280117>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197107)28:1<89::aid-cn-cr2820280117>3.0.co;2-q)

20. Kwon ED, Hurwitz AA, Foster BA, Madias C, Feldhaus AL, Greenberg NM, et al. Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Jul 22;94(15):8099–8103. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.15.8099>

21. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, El Naqa I, Zoole J,

- Krupnick AS, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Aug;140(2):377–386. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.12.054>
22. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 20;28(6):928–935. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.0928>
23. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD002140. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002140.pub3>
24. Aupérin A, Le Pécoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2181–2190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543>
25. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):187–199. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71207-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71207-0)
26. Feddock J, Arnold SM, Shelton BJ, Sinha P, Conrad G, Chen L, et al. Stereotactic body radiation therapy can be used safely to boost residual disease in locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Apr 1;85(5):1325–1331. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.11.011>
27. Hepel JT, Leonard KL, Safran H, Ng T, Taber A, Khurshid H, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy Boost After Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1 Dose Escalation Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Dec 1;96(5):1021–1027. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.08.032>
28. Higgins KA, Pillai RN, Chen Z, Tian S, Zhang C, Patel P, et al. Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy with SBRT Boost for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase I Study. *J Thorac Oncol.* 2017 Nov;12(11):1687–1695. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.07.036>
29. Kumar S, Feddock J, Li X, Shearer AJ, Hall L, Shelton BJ, et al. Update of a Prospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Post-Chemoradiation Residual Disease in Stage II/III Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Nov 1;99(3):652–659. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.07.036>
30. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1;81(5):1352–1358. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1751>
31. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA.* 2010 Mar 17;303(11):1070–1076. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.261>
32. Abuodeh Y, Venkat P, Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer.* 2016 Feb;40(1):25–37. <https://doi.org/10.1016/j.crrprobcancer.2015.10.001>
33. Grass GD, Krishna N, Kim S. The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy. *Curr Probl Cancer.* 2016 Feb;40(1):10–24. <https://doi.org/10.1016/j.crrprobcancer.2015.10.003>
34. Ng J, Dai T. Radiation therapy and the abscopal effect: a concept comes of age. *Ann Transl Med.* 2016 Mar;4(6):118. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.01.32>
35. Demaria S, Ng B, Devitt ML, Babb JS, Kawashima N, Liebes L, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Mar 1;58(3):862–870. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.09.012>
36. Hodge JW, Guha C, Neefjes J, Gulley JL. Synergizing radiation therapy and immunotherapy for curing incurable cancers. Opportunities and challenges. *Oncology (Williston Park).* 2008 Aug;22(9):1064–1084.
37. Daly ME, Monjazeb AM, Kelly K. Clinical Trials Integrating Immunotherapy and Radiation for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015 Dec;10(12):1685–1693. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000686>
38. Deng L, Liang H, Burnette B, Beckett M, Darga T, Weichselbaum RR, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest.* 2014 Feb;124(2):687–695. <https://doi.org/10.1172/JCI67313>
39. Gong X, Li X, Jiang T, Xie H, Zhu Z, Zhou F, et al. Combined Radiotherapy and Anti-PD-L1 Antibody Synergistically Enhances Antitumor Effect in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017 Jul;12(7):1085–1097. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.04.014>
40. Herter-Sprie GS, Koyama S, Korideck H, Hai J, Deng J, Li YY, et al. Synergy of radiotherapy and PD-1 blockade in Kras-mutant lung cancer. *JCI Insight.* 2016 Jun 16;1(9):e87415. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.87415>
41. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, McKenna C, Jones S, Cheadle EJ, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 2014 Oct 1;74(19):5458–5468. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1258>
42. Dovedi SJ, Cheadle EJ, Popple AL, Poon E, Morrow M, Stewart R, et al. Fractionated Radiation Therapy Stimulates Antitumor Immunity Mediated by Both Resident and Infiltrating Polyclonal T-cell Populations when Combined with PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res.* 2017 Sep 15;23(18):5514–5526. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1673>
43. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, Rengan R, Pauken KE, Stelekati E, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature.* 2015 Apr 16;520(7547):373–377. <https://doi.org/10.1038/nature14292>

44. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016 Nov 3;375(18):1749–1755. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609214>
45. Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol.* 2020 Feb;15(2):288–293. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.002>
46. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEY-NOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jul;18(7):895–903. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30380-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30380-7)
47. Durm GA, Jabbour SK, Althouse SK, Liu Z, Sadiq AA, Zon RT, et al. A phase 2 trial of consolidation pembrolizumab following concurrent chemoradiation for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: Hoosier Cancer Research Network LUN 14-179. *Cancer.* 2020 Oct 1;126(19):4353–4361. <https://doi.org/10.1002/cncr.33083>
48. Tamiya A, Tamiya M, Nakahama K, Taniguchi Y, Shiroyama T, Isa S-I, et al. Correlation of Radiation Pneumonitis History Before Nivolumab with Onset of Interstitial Lung Disease and Progression-free Survival of Patients with Pre-treated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* 2017 Sep;37(9):5199–5205. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11943>
49. Kataoka Y, Ebi N, Fujimoto D, Hara S, Hirano K, Narabayashi T, et al. Prior radiotherapy does not predict nivolumab response in non-small-cell lung cancer: a retrospective cohort study. *Ann Oncol.* 2017 Jun 1;28(6):1402. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx114>
50. Bang A, Wilhite TJ, Pike LRG, Cagney DN, Aizer AA, Taylor A, et al. Multicenter Evaluation of the Tolerability of Combined Treatment With PD-1 and CTLA-4 Immune Checkpoint Inhibitors and Palliative Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Jun 1;98(2):344–351. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.003>
51. Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):59–68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70510-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70510-2)
52. Mitchell P, Thatcher N, Socinski MA, Wasilewska-Tesluk E, Horwood K, Szczesna A, et al. Tecemotide in unresectable stage III non-small-cell lung cancer in the phase III START study: updated overall survival and biomarker analyses. *Ann Oncol.* 2015 Jun;26(6):1134–1142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv104>
53. Giaccone G, Bazhenova LA, Nemunaitis J, Tan M, Juhász E, Ramlau R, et al. A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2015 Nov;51(16):2321–2329. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.035>
54. Brunsvig PF, Kyte JA, Kersten C, Sundstrøm S, Møller M, Nyakas M, et al. Telomerase peptide vaccination in NSCLC: a phase II trial in stage III patients vaccinated after chemoradiotherapy and an 8-year update on a phase I/II trial. *Clin Cancer Res.* 2011 Nov 1;17(21):6847–6857. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1385>
55. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, Adams S, Donach M, Fenton-Kerimian M, et al. 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 Jul;16(7):795–803. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00054-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00054-6)
57. Hecht M, Büttner-Herold M, Erlenbach-Wünsch K, Haderlein M, Croner R, Grützmann R, et al. PD-L1 is upregulated by radiochemotherapy in rectal adenocarcinoma patients and associated with a favourable prognosis. *Eur J Cancer.* 2016 Sep;65:52–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.06.015>
58. Lim SH, Hong M, Ahn S, Choi Y-L, Kim K-M, Oh D, et al. Changes in tumour expression of programmed death-ligand 1 after neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy in patients with squamous oesophageal cancer. *Eur J Cancer.* 2016 Jan;52:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.019>
59. Schoenhals JE, Seyedin SN, Anderson C, Brooks ED, Li YR, Younes AI, et al. Uncovering the immune tumor microenvironment in non-small cell lung cancer to understand response rates to checkpoint blockade and radiation. *Transl Lung Cancer Res.* 2017 Apr;6(2):148–158. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.03.06>

Информация об авторах:

Смоленов Евгений Игоревич* – к.м.н., научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>, SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954

Афонин Григорий Владиславович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-2397>, SPIN: 9039-6110, AuthorID: 896307, ResearcherID: O-3150-2017

Усачев Владимир Сергеевич – научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4304-0139>, SPIN: 1329-7915, AuthorID: 901529, Scopus Author ID: 57200716739

Кудрявцев Дмитрий Дмитриевич – научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0406-0046>, SPIN: 1680-5735, AuthorID: 969421, ResearcherID: C-8505-2018, Scopus Author ID: 57202291709

Колобаев Илья Владимирович – к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-6996>, SPIN: 1382-5529, AuthorID: 878091

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор РАН, директор МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

Information about authors:

Evgeny I. Smolenov* – Cand. Sci. (Med.), researcher of the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>, SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954

Grigori V. Afonin – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-2397>, SPIN: 9039-6110, AuthorID: 896307, ResearcherID: O-3150-2017

Vladimir S. Usachev – researcher of the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4304-0139>, SPIN: 1329-7915, AuthorID: 901529, Scopus Author ID: 57200716739

Dmitriy D. Kudryavtsev – researcher of the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0406-0046>, SPIN: 1680-5735, AuthorID: 969421, ResearcherID: C-8505-2018, Scopus Author ID: 57202291709

Ilya V. Kolobaev – Cand. Sci. (Med.), head of the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-6996>, SPIN: 1382-5529, AuthorID: 878091

Sergei A. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), professor of the Russian Academy of Sciences, director A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200