



*Г.А. Паньшин*

## Роль дистанционной стереотаксической абляционной радиотерапии тела при олигометастатической болезни (общие вопросы)

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва

*G.A. Panshin*

## The Role of Remote Stereotactic Body Radiation Therapy in Oligometastatic Disease (General Issues)

Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

С момента первого определения Hellman и Weichselbaum в 1995 г. концепция олигометастатического заболевания является важной областью клинической онкологии. При этом направленная на очаги метастазирования местная абляционная терапия оказалась действенной альтернативой хирургическому подходу. В то же время стереотаксическая абляционная радиотерапия тела продемонстрировала высокий уровень достижения местного контроля над метастатическим процессом с получением повышенных результатов выживаемости больных, по сравнению с стандартным паллиативным лечением в этих условиях и, в то же время — с низким уровнем токсичности. Вместе с тем, до настоящего времени нет единого мнения относительно терапевтических и прогностических аспектов этого заболевания.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли; олигометастатическая болезнь; дистанционная стереотаксическая абляционная радиотерапия тела

**Для цитирования:** Паньшин Г.А. Роль дистанционной стереотаксической абляционной радиотерапии тела при олигометастатической болезни (общие вопросы). Вопросы онкологии. 2023;69(4):599-605. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-599-604

Since the first definition by Hellman and Weichselbaum in 1995, the concept of oligometastatic disease has been a crucial area of clinical oncology. At the same time, metastases-directed locally ablative treatment turned out to be an effective alternative to the surgical approach. Additionally, stereotactic body radiation therapy has demonstrated a high level of achieving local control over the metastatic process, resulting in improved patient survival outcomes compared to standard palliative treatment in these conditions, with low toxicity levels.

However, as of the present time, there is no consensus regarding the therapeutic and prognostic aspects of this disease.

**Keywords:** malignant tumors; oligometastatic disease; remote stereotactic body radiation therapy

**For citation:** Panshin GA. The role of remote stereotactic body radiation therapy in oligometastatic disease (general issues). *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):599-604. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-599-604

### Введение

Учитывая тот факт, что злокачественные опухоли широко рассматриваются как системное заболевание, исторически сложилось так, что их наличие уже с отдаленными метастазами расценивалось как стадия IV или терминальная стадия заболевания, при которой возможно применение лишь паллиативного лечения. При этом фармакотерапия была стандартным выбором специального лечения метастатического рака, включая цитотоксическую химиотерапию, молекулярную терапию и гормональную терапию. Вместе с тем, несмотря на явные достижения в фармакотерапии, прогноз метастатического рака до настоящего времени остается неудовлетворительным [1, 2].

В то же время следует отметить и тот факт, что в популяции пациентов с метастатическим

раком становится очевидным, что часть из них имеет олигометастатическое состояние; при котором местная противоопухолевая терапия метастатических поражений приводит, в ряде случаев, к вполне удовлетворительной выживаемости больных, сравнимой, в какой-то мере, с таковой и при неметастатическом заболевании.

Следует подчеркнуть, что клиническая концепция олигометастатического состояния берет свое начало в метастазэктомиях, выполненных в 1920-х и 1930-х гг. прошлого столетия. В последующие 50 лет, в частности, полная резекция печеночных метастазов колоректального рака и легочных метастазов сарком и почечно-клеточного рака стала также потенциально лечебным вмешательством. В 1990-х г. стереотаксическая абляционная радиотерапия тела (SABR/SBRT) была разработана как альтернатива метастазэк-

томии, и примерно в то же время, а именно в 1995 г., Hellman и Weichselbaum ввели термин «олигометастазы» и впервые предложили концепцию олигометастатической болезни (ОМБ) с ограниченным числом метастазов злокачественной опухоли, которая, по их мнению, представляет собой промежуточную стадию опухолевого процесса между локо-регионарно распространенным и метастатическим заболеванием и все еще поддается излечению [3].

При этом параллельно радиочастотная абляция была модифицирована для чрескожного применения и лечения опухолей печени под радиологическим контролем. Другие методы также стали доступны в клинической онкологии, включая крио- и лазеротерапию, микроволновую гипертермию, высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук и инъекции этанола [4, 5]. Вместе с тем, до последнего времени все еще не было единого мнения относительно окончательного определения ОМБ, хотя в рамках большинства клинических протоколов ОМБ определялась как наличие от одного до пяти метастатических поражений [6, 7]. При этом как олигометастазы, так и первичная опухоль считаются активными в онкологическом плане, но в то же время, в последующем, вполне излечимыми. Основываясь на этой концепции, клиницисты начали лечить этих пациентов, используя местную противоопухолевую терапию, в т. ч. и стереотаксическую абляционную радиотерапию тела, именно с терапевтической целью. Тем не менее, детали этого лечения до настоящего времени сильно различались, и только в небольшом количестве исследований проспективно изучался оптимальный противоопухолевый терапевтический подход к данной категории онкологических больных [8–17].

Следует подчеркнуть, что за несколько десятилетий стереотаксическая абляционная радиотерапия, также называемая стереотаксической радиотерапией тела (СРТТ), и стереотаксическая радиохирurgia стали неинвазивной альтернативой хирургическому лечению метастазов [18–21].

Необходимо отметить, что эти радиотерапевтические технологии были быстро приняты для практического применения, несмотря на отсутствие на тот период времени клинических данных, подтверждающих их эффективность. При этом в серии ряда нерандомизированных исследований по стереотаксической радиотерапии метастазов всевозможных локализаций из различных злокачественных опухолей было продемонстрировано, что у немалой части облученных больных (около 20 %) [22] удается достигнуть продолжительной выживаемости без прогрессирования в течение 2–4 лет и выше, даже среди пациентов с изначально плохим прогнозом (метастазы в головной мозг) [23]. В то же время

многие фундаментальные вопросы, касающиеся олигометастатического состояния у онкологических больных, в т. ч. биологические характеристики и биомаркеры, указывающие на олигометастатический статус, остаются без ответа и диагностика ОМБ основывается исключительно на данных методов визуализации. В то же время небольшое количество метастазов при визуализации может представлять различные клинические сценарии, с различным прогнозом и различными стратегиями специального лечения. Это обстоятельство несомненно подтверждает актуальность изучения этой проблемы. Данный обзор направлен на краткое ознакомление с современной классификацией ОМБ и роли СРТТ в лечении олигометастатического заболевания.

### Основная часть

Следует подчеркнуть, что до определенного времени имеющиеся данные об использовании СРТТ при ОМБ в основном были получены из ретроспективных одноцентровых исследований со значительной неоднородностью в критериях включения пациентов, а также определения самой ОМБ и сообщаемых исходах. Учитывая это обстоятельство, группа международных экспертов, представляющих Европейскую организацию по исследованию и лечению рака (ЕОРТС) и Европейское общество лучевой терапии и онкологии (ESTRO), опубликовала в 2020 г. консенсусные рекомендации по классификации и номенклатуре олигометастатических заболеваний, которая выделяла четыре основных состояния ОМБ [24].

1. Синхронная ОМБ — когда отдаленные метастазы выявляются вместе с активной первичной опухолью (M1). *Условие: число метастазов не должно превышать 5 вместе с активной опухолью.*

2. Олигорецидив (метахронная ОМБ) — рецидив, возникший на фоне лечения или в течение трех мес. после первичной диагностики. *Условие: контроль над первичной опухолью.*

3. Олигопрогрессирование (метахронная ОМБ) — прогрессирование нескольких очагов на фоне распространенной, но стабильной метастатической болезни. *Условие: стабилизация или ответ большинства метастатических очагов и первичной опухоли на фоне системного лечения.*

4. Олигоперсистенция — сохраняющиеся очаги без прогрессирования после системного лечения.

Вместе с тем были предусмотрены и три фазы ОМБ.

1. «De-novo» ОМБ — впервые выявленная олигометастатическая болезнь:  
– синхронная ОМБ,

- олигорецидив,
- олигопрогрессирование.
- 2. Повторная ОМБ — пациенты с диагностированной ранее и леченой ОМБ:
  - олигорецидив,
  - олигопрогрессирование,
  - олигоперсистенция.
- 3. Индуцированная ОМБ — пациенты с ранее диагностированной полиметастатической болезнью (ПМБ):
  - олигорецидив,
  - олигопрогрессирование,
  - олигоперсистенция.

Комментируя отдельные положения данной классификации, хотелось бы отметить, что, в частности, олигометастаз *de novo*, олигорецидив, олигопрогрессирование и олигоперсистенция представляют четыре категории олигометастатического заболевания, соответствующие различным клиническим сценариям, которые охватывают практически весь спектр ОМБ [25, 26].

При этом термин «олигометастаз *de novo*» относится к недавно диагностированному раку с несколькими метастазами, выявленными одновременно с первичной опухолью. Олигорецидив относится к пациентам, которые лечились от метастатического заболевания и имеют рецидив в нескольких новых метастатических областях. Олигопрогрессия относится к пациентам, у которых злокачественный процесс контролируется системным противоопухолевым лечением и прогрессирует только в нескольких метастатических очагах, тогда как олигоперсистенция относится к пациентам, которые реагируют на системное лечение, но все еще имеют несколько метастатических очагов.

Весьма важным обстоятельством является то, что у пациента могут наблюдаться динамические переходы между олигорецидивным, олигопрогрессирующим и олигоперсистирующим заболеванием в зависимости от ответа на местную и системную противоопухолевую терапию. Например, в группе больных с олигометастатическим раком предстательной железы потребовалось в среднем четыре курса радикального местного лечения на протяжении всего метастатического заболевания. В результате переход из одного олигометастатического состояния в другое не всегда указывает на прогрессирование заболевания, а скорее на действительно ограниченный олигометастатический фенотип.

Кроме того, в том же 2020 г., был опубликован консенсус европейских и американских специалистов ESTRO-ASTRO [27].

В нем было обозначено, что ОМБ возможна независимо от локализации первичной опухоли и ее гистологической структуры, даже несмотря на то, что при некоторых агрессивных типах

опухоли (к примеру, мелкоклеточный рак легкого) развитие ОМБ представляется достаточно маловероятным. Вместе с тем, в рамках консенсуса не было принято решения о том, какое количество метастазов может рассматриваться в качестве ОМБ, в то время как в литературе ОМБ наиболее часто определяется при наличии 3-5 метастазов. Иными словами, пока еще нет четких критериев, позволяющих разделить полиметастатические и олигометастатические состояния, в связи с чем каждый клинический случай должен рассматриваться индивидуально. Следует отметить, что абляционное лечение олигометастазов должно быть первоначально максимально эффективным и может быть реализовано, в основном, за счет местного хирургического вмешательства, а также применения радиочастотной абляции или СРТТ.

При этом, как известно, СРТТ — это метод радиотерапии под визуальным контролем, который доставляет высокие очаговые дозы с высокой точностью к небольшим целевым объемам за одну или небольшое количество фракций, сводя при этом к минимуму лучевую нагрузку на «нецелевые ткани».

Следует подчеркнуть, что у пациентов, отказывающихся от хирургического лечения выявленных отдаленных метастазов злокачественных опухолей, или которым оно противопоказано из-за сопутствующих заболеваний, СРТТ стала достойной альтернативой хирургическому вмешательству. Основанная, в принципе, на интракраниальной стереотаксической радиохирургии, данная методология специального лечения ОМБ была принята большинством клиницистов для практического применения. В то же время важно подчеркнуть, что СРТТ не сразу, а весьма постепенно предлагалась в качестве альтернативы стандартно применявшимся до этого в клинической практике метастазэктомии и других абляционных методов лечения. При этом прежде чем проводить СРТТ, необходимо максимально точно определить анатомическое расположение метастатической опухоли или целевого объема облучаемых тканей [28, 29], а также, в обязательном порядке, использовать иммобилизационные (фиксирующие) устройства, чтобы удерживать пациента точно в одном и том же положении на протяжении всего сеанса/курса облучения, с целью обеспечения высокого градиента падения дозы и гарантии максимально-возможной защиты от радиации нормальных органов и тканей [30, 31].

Следует отметить, что с биологической точки зрения, в дополнение к прямой цитотоксичности, СРТТ может задействовать новый механизм радиационно-индуцированного повреждения опухолевой ткани, включающий повреждение

микрососудов и эндотелиальный апоптоз, что приводит к нарушению микроциркуляторного русла и гибели ткани, кровоснабжаемой этой сосудистой сетью [32]. Более того, СРТТ, в дополнение к эффекту повреждения сосудов, может также индуцировать эффект вакцинации «in situ», способный активировать механизмы клеточного противоопухолевого иммунитета [33, 34].

В целом, экстракраниальная СРТТ, в принципе, может быть реализована с использованием различных радиотерапевтических схем и методов у онкологических больных при метастатическом поражении различных органов. При этом необходимо подчеркнуть, что многоцентровое рандомизированное исследование II фазы «Стереотаксическая абляционная лучевая терапия по сравнению со стандартным паллиативным лечением у пациентов с олигометастатическим раком: (SABR-COMET)» в настоящее время служит вполне определенным доказательством концепции преимущества СРТТ, способствующего, в какой-то мере, контролю над процессом метастазирования у пациентов с олигометастатической болезнью. Следует подчеркнуть, что в этом исследовании у пациентов были обнаружены олигометастазы злокачественных новообразований различных локализаций, кроме того, определялось значительное многообразие топографии облученных метастатических очагов: в легких, в костях, печени, надпочечниках и ряде других локализаций. При этом пациенты в группе СРТТ получали стереотаксическое облучение всех участков метастатического поражения с целью достижения возможно-максимального контроля над ОМБ при проявлении, при этом, возможно, минимизации потенциальной токсичности ( $p = 0,09$ ) [35].

Важно отметить, что тактика СРТТ олигометастатических очагов привела к достоверному увеличению показателей 5 летней общей выживаемости: 17,7 % (95 % ДИ) — в контрольной группе (паллиативное стандартное лечение) по сравнению с 42,3 % (95 % ДИ) — в группе больных после дополнительного применения СРТТ ( $p = 0,006$ ) [36].

Что касается безопасности проведения СРТТ, к примеру, Lehrer и соавт. сообщили о метаанализе 943 пациентов (1 290 метастатических поражений) с медианой наблюдения 16,9 мес. В изученной группе частота тяжелой (3 и более степени) поздней токсичности не превышала 1,2 %, что указывает на вполне приемлемый уровень безопасности применения СРТТ [37].

### Заключение

Дистанционная стереотаксическая абляционная радиотерапия тела — это тип радиотера-

пии, который включает доставку небольшого количества высоких доз радиации в целевой объем. В целом, методика быстро завоевала популярность при лечении олигометастазов, благодаря отличной переносимости и достижения высокой частоты локально-регионарного контроля, приближающейся к 90 %. Вместе с тем, рутинное использование СРТТ требует, помимо прочего, тщательного изучения движения органов, что предопределяет дальнейшее развитие и совершенствование адаптивных технологий, позволяющих сделать эти методы специального радиотерапевтического лечения более точными и приводящими к меньшему количеству побочных эффектов. Несомненно, что на сегодняшний день доказательств лечения олигометастазов, в первую очередь основаны на результатах проверки концепции рандомизированного исследования SABR-COMET, которое продемонстрировало значительное увеличение общей выживаемости при использовании СРТТ, по сравнению с применяемой на сегодняшний день поддерживающей паллиативной терапией. Следует также отметить, что в опубликованных в 2020 г., согласованных с EORTC и ESTRO, рекомендациях по классификации и номенклатуре олигометастатических заболеваний отмечается, что нехватка биомаркеров сделала визуализацию наиболее подходящим диагностическим методом для определения ОМБ. Но, в то же время, несмотря на достижения в визуализационной диагностике и консенсусе в отношении основанного на визуализации определения ОМБ, клинические результаты после лечения ОМБ существенно различаются. Следовательно, необходима более точная характеристика и классификация различных состояний ОМБ.

В этом плане весьма перспективным и вполне многообещающим в отношении определения возможной допустимой окончательной оценки влияния СРТТ на клинические исходы и качество жизни больных с ОМБ, путем определения, в первую очередь перспективы достижения долгосрочной выживаемости для отдельных пациентов, представляется новое исследование фазы III (SABR-COMET-10), посвященное, в первую очередь, оценке общей выживаемости больных после СРТТ 4-10 метастатических очагов, а также установления выживаемости больных без прогрессирования заболевания и, кроме того, времени до развития новых метастатических поражений, качества жизни и токсичности проведенного радиотерапевтического лечения. При этом в данном исследовании сто пятьдесят девять пациентов будут рандомизированы между контрольной группой (состоящей из пациентов, получающих стандартный объем паллиативной помощи) и группой больных, получавших СРТТ

(состоящей из пациентов, получавших стандартный объем паллиативной помощи + СРТТ всех известных метастатических очагов). Важно отметить, что рекомендуемые дозы СРТТ составят 20 Гр за 1 фракцию, 30 Гр за 3 фракции или 35 Гр за 5 фракций, выбранные для минимизации рисков токсичности [38].

В целом, нам кажется, что будущие исследования должны быть сосредоточены на рандомизации больных в зависимости от типа онкологического заболевания и стратификации пациентов с учетом не только качества и количества метастазов, а также их локализации (костная или висцеральная), поскольку их локализация может указывать на различный прогноз, что следует учитывать при проведении специального лечения этой категории онкологических больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Milano MT, Katz AW, Zhang H, et al. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(3):878-86. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.08.036.
- Palma DA, Salama JK, Lo SS, et al. The oligometastatic state - separating truth from wishful thinking. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(9):549-57. doi:10.1038/nrclinonc.2014.96.
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):8-10. doi:10.1200/JCO.1995.13.1.8.
- Szturz P, Nevens D, Vermorken JB. Oligometastatic disease management: finding the sweet spot. *Front Oncol.* 2020;10:617793. doi:10.3389/fonc.2020.617793.
- McGahan JP, van Raalte VA. History of Ablation. In: van-Sonnenberg E, McMullen WN, Solbiati L, et al, eds. *Tumor Ablation.* 2005:3-16. doi:10.1007/0-387-28674-8.
- De Ruyscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol.* 2012;7(10):1547-55. doi:10.1097/JTO.0b013e318262caf6.
- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *The Lancet.* 2004;363(9422):1665-72. doi:10.1016/S0140-6736(04)16250-8.
- Collen C, Christian N, Schallier D, et al. Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1954-1959. doi:10.1093/annonc/mdu370.
- Engels B, Everaert H, Gevaert T, et al. Phase II study of helical tomotherapy for oligometastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2011;22(2):362-8. doi:10.1093/annonc/mdq385.
- Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1672-1682. doi:10.1016/S1470-2045(16)30532-0.
- Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol.* 2006;45(7):823-30. doi:10.1080/02841860600904854.
- Iyengar P, Kavanagh BD, Wardak Z, et al. Phase II trial of stereotactic body radiation therapy combined with erlotinib for patients with limited but progressive metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3824-30. doi:10.1200/JCO.2014.56.7412.
- Milano MT, Zhang H, Metcalfe SK, et al. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(3):601-8. doi:10.1007/s10549-008-0157-4.
- Muacevic A, Kufeld M, Rist C, et al. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. *Urol Oncol.* 2013;31(4):455-60. doi:10.1016/j.urolonc.2011.02.023.
- Pasqualetti F, Panichi M, Sainato A, et al. [18F] Choline PET/CT and stereotactic body radiotherapy on treatment decision making of oligometastatic prostate cancer patients: preliminary results. *Radiat Oncol.* 2016;11:9. doi:10.1186/s13014-016-0586-x.
- Blomgren H, Lax I, Nslund I, et al. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol.* 1995;34(6):861-70. doi:10.3109/02841869509127197.
- Lax I, Blomgren H, Nslund I, et al. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol.* 1994;33(6):677-83. doi:10.3109/02841869409121782.
- Uematsu M, Shioda A, Tahara K, et al. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: a preliminary experience. *Cancer.* 1998;82(6):1062-70. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19980315)82:6<1062::aid-cnrcr8>3.0.co;2-g.
- Goto T, Hirotsu Y, Mochizuki H, et al. Mutational analysis of multiple lung cancers: Discrimination between primary and metastatic lung cancers by genomic profile. *Oncotarget.* 2017;8(19):31133-31143. doi:10.18632/oncotarget.16096.
- Yatabe Y, Matsuo K, Mitsudomi T. Heterogeneous distribution of EGFR mutations is extremely rare in lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(22):2972-7. doi:10.1200/JCO.2010.33.3906.
- Goto T, Hirotsu Y, Mochizuki H, et al. Stepwise addition of genetic changes correlated with histological change from "well-differentiated" to "sarcomatoid" phenotypes: a case report. *BMC Cancer.* 2017;17(1):65. doi:10.1186/s12885-017-3059-1.
- Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):e28-37. doi:10.1016/S1470-2045(12)70510-7.
- PW, Mesko S, Li J, et al. Survival in patients with brain metastases: summary report on the updated diagnosis-specific graded prognostic assessment and definition of the eligibility quotient. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3773-3784. doi:10.1200/JCO.20.01255.
- Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lan-*

- cet Oncol. 2020;21(1):e18-e28. doi:10.1016/S1470-2045(19)30718-1.
25. Szturz P, Vermorken JB. Oligometastatic cancer: key concepts and research opportunities for 2021 and beyond. *Cancers*. 2021;13(11):2518. doi:10.3390/cancers13112518.
  26. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *The Lancet Oncology*. 2020;21(1):e18-28.
  27. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020;148:157-166. doi:10.1016/j.radonc.2020.04.003.
  28. Lo SS, Cardenas HR, Teh BS, et al. Stereotactic body radiation therapy for nonpulmonary primary tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;8(12):1939-51. doi:10.1586/14737140.8.12.1939.
  29. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303(11):1070-6. doi:10.1001/jama.2010.261.
  30. Boda-Heggemann J, Lohr F, Wenz F, et al. kV cone-beam CT-based IGRT: a clinical review. *Strahlenther Onkol*. 2011;187(5):284-91. doi:10.1007/s00066-011-2236-4.
  31. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL, et al. Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(1):44-54. doi:10.1038/nrclinonc.2009.188.
  32. Fuks Z, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell*. 2005;8(2):89-91. doi:10.1016/j.ccr.2005.07.014.
  33. Formenti SC, Rudqvist NP, Golden E, et al. Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade. *Nat Med*. 2018;24(12):1845-1851. doi:10.1038/s41591-018-0232-2.
  34. Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nat Med*. 2007;13(1):54-61. doi:10.1038/nm1523.
  35. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet*. 2019;393(10185):2051-2058. doi:10.1016/S0140-6736(18)32487-5.
  36. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2830-2838. doi:10.1200/JCO.20.00818.
  37. Lehrer EJ, Singh R, Wang M, et al. Safety and survival rates associated with ablative stereotactic radiotherapy for patients with oligometastatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2021;7(1):92-106. doi:10.1001/jamaoncol.2020.6146.
  38. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 4-10 oligometastatic tumors (SABR-COMET-10): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC Cancer*. 2019;19(1):816. doi:10.1186/s12885-019-5977-6.

Поступила в редакцию 13.02.2023  
 Прошла рецензирование 22.03.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

#### Сведения об авторе

*Паньшин Георгий Александрович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1106-6358>, g.a.panshin@mail.ru.

*Panshin Georgy Alexandrovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1106-6358>, e-mail: g.a.panshin@mail.ru.