

Воронова В.М.^{1,2}, Лебедева С.А.², Секачева М.И.³, Хельмлингер Г.⁴, Песков К.В.^{1,3}
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАДИО- И КОМБИНИРОВАННОЙ РАДИО- И ИММУНОТЕРАПИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ

¹ООО «Эм энд Эс Десижианс», 117335, Москва;

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет (Сеченовский университет)»,
Институт фармации им. А.П. Нелюбина, 119019, Москва;

³ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет (Сеченовский университет)»,
Научно-исследовательский отдел «Центр персонализированной онкологии», 119435, Москва;

⁴Департамент клинической фармакологии, АстраЗенека, MA 02451, Бостон, США

♦ **Обоснованность и цель исследования.** Комбинированная радио- и иммунотерапия (РТ-ИТ) с применением ингибиторов контрольных точек иммунитета показала высокую противоопухолевую активность в доклинических исследованиях и на данный момент активно изучается в клинической практике. Целью данной работы является сравнительный анализ эффективности радиотерапии (РТ) и комбинированной РТ-ИТ, а также определение максимально эффективного терапевтического режима посредством метаанализа существующих клинических исследований (КИ). **Материал и методы.** Систематический поиск литературы осуществлялся с использованием базы данных Pubmed, а также материалов профильных онкологических конференций. В исследование были включены статьи и тезисы, содержащие информацию об односторонней общей выживаемости (ООВ) пациентов, получающих комбинированную РТ-ИТ. Из текстов извлекалась информация об ООВ, режиме лечения и характеристиках пациентов как РТ-ИТ, так и контрольных РТ групп. Изучение влияния факторов на исходы лечения осуществлялось посредством построения смешанных мета-регрессионных моделей. Анализ проводился в статистической программной среде R с использованием пакета metafor.

Результаты. В процессе поиска было отобрано 30 КИ ретроспективного характера, в 13 КИ присутствовала контрольная РТ группа. По результатам исследования нами было установлено, что добавление ИТ к РТ ассоциируется со значимым увеличением показателя ООВ, при этом одновременное назначение РТ и ИТ показало наибольшую эффективность: показатель ООВ составил 32% (95% доверительный интервал (ДИ): 25-39%), 54% (95% ДИ: 47-61%) и 68% (95% ДИ: 60-75%) для РТ группы, ИТ-РТ группы с последовательным и одновременным назначением терапий, соответственно.

Заключение. Показана большая эффективность комбинированной РТ-ИТ по сравнению с РТ при метастатических поражениях головного мозга; наиболее оптимальным является назначение ИТ одновременно с РТ.

Ключевые слова: обзор; онкология; лучевая терапия; клинические исследования; общая выживаемость; комбинированная терапия; ингибиторы контрольных точек иммунитета.

Для цитирования: Воронова В.М., Лебедева С.А., Секачева М.И., Хельмлингер Г., Песков К.В. Сравнение эффективности радио- и комбинированной радио- и иммунотерапии: систематический обзор и метаанализ. *Российский медицинский журнал*. 2020; 26(1): 67–73.

DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2020-26-1-67-73>

Для корреспонденции: Воронова Вероника Михайловна, соискатель кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет (Сеченовский университет)», 119019, Москва; младший научный сотрудник ООО «Эм энд Эс Десижианс», 117335, Москва, E-mail Veronika.Voronova@msdecisions.ru

Voronova V.M.^{1,2}, Lebedeva S.A.², Sekacheva M.I.³, Helmlinger G.⁴, Peskov K.V.^{1,3}

**EFFICACY OF RADIOTHERAPY VS. THE COMBINATION OF RADIO- AND IMMUNOTHERAPY:
A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

¹M&S Decisions LLC, 117335, Moscow, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
A.P. Nelyubin Institute of pharmacy, 119019, Moscow, Russian Federation;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Center of personalized oncology, 119435, Moscow, Russian Federation;

⁴Department of clinical pharmacology, AstraZeneca, MA02451, Boston, USA

♦ **Introduction and objectives.** The combination of radiotherapy and immune checkpoint inhibitors has demonstrated anti-tumor activity in numerous preclinical studies and is currently being investigated in the clinical setting. This study aims to compare the efficacy of radiotherapy alone (RT) vs. the combination of radio- and immunotherapy (IT-RT) and identify the treatment regimen associated with maximal efficacy by using a meta-analysis.

Materials and methods. A systematic literature search was performed using the PubMed database and materials of the key oncology congresses. Studies reporting 1-year overall survival (OS) of patients with brain metastases undergoing IT-RT treatment were included in the analysis. Information about 1-year OS, individual patients' characteristics, and treatment regimens for both IT-RT and control RT arms was extracted. Identification of the optimal treatment regimen was performed using a mixed meta-regression modeling approach. Analysis was performed using the R statistical environment (metafor package).

Results. In total, 30 studies were identified, of which 13 reported outcomes for the control RT groups. The analysis revealed that IT inclusion into RT is associated with a significant increase in 1-year OS; given simultaneously, IT and RT demonstrated the highest efficacy with a 1-year OS of 68% (95% confidence interval (CI): 60%–75%), followed by a sequential regimen: 1-year OS = 54% (95% CI: 47%–61%) and RT alone: 1-year OS = 32% (95% CI: 25–39%).

Conclusion. The current study demonstrates the superiority of combined IT-RT over RT alone; simultaneous IT and RT treatment is associated with the highest efficacy.

Keywords: review; oncology; radiotherapy; clinical trials; overall survival; combination therapy; immune checkpoint inhibitors.

For citation: Voronova V.M., Lebedeva S.A., Sekacheva M.I., Helmlinger G., Peskov K.V. Efficacy of radiotherapy vs. the combination of radio- and immunotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2020; 26(1): 67–73. (in Russ.)

DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2020-26-1-67-73>

For correspondence: Veronika M. Voronova, aspirant of the Institute of pharmacy First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119019, Moscow, Russian Federation; research scientist of the “M&S Decisions LLC”, 117335, Moscow, Russian Federation, E-mail Veronika.Voronova@msdecisions.ru

Information about authors:

Voronova V.M., <https://orcid.org/0000-0002-6383-5334>

Lebedeva S.A., <https://orcid.org/0000-0001-8769-1040>

Helmlinger G., <https://orcid.org/0000-0003-4925-2463>

Peskov K.V., <https://orcid.org/0000-0003-0678-5729>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09.02.20

Accepted 25.02.20

Актуальность

На данный момент иммунотерапия (ИТ) с применением ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) является одним из наиболее перспективных методов лечения онкологических заболеваний, показавшим эффективность в лечении немелкоклеточного рака легких (НМКРЛ), меланомы, рака головы и шеи и ряде других нозологий [1]. Основным преимуществом данной группы препаратов является возможность достижения стойкой ремиссии у пациентов с метастатическими формами заболевания. В то же время, стоит отметить, что частота объективного ответа (ЧОО) на терапию в клинических исследованиях (КИ) ИКТИ составляет менее 50% [2]. Одним из путей увеличения данного показателя является комбинирование ИКТИ с другими методами лечения, в частности, с радиотерапией (РТ).

Рациональность комбинированной РТ-ИТ основана на концепции иммуностимулирующей активности ионизирующего излучения. Так, было показано, что под действием ионизирующего излучения может происходить иммуногенная гибель опухолевых клеток, сопровождающаяся выбросом молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (DAMPs) и последующей активацией стимулятора интерфероновых генов (STING) [3]. Помимо активации локальных иммунных процессов в облучаемом очаге было отмечено системное действие терапии: в своих доклинических экспериментах Сандра Демария и соавт. показали, что абскопальный эффект РТ (уменьшение объема необлучаемых опухолевых очагов) является иммуно-опосредованным [4].

Впоследствии эффективность комбинированной ИТ-РТ была установлена в ряде доклинических исследований [5], что привело к запуску масштабных клинических программ, и на данный момент насчитывается уже порядка 64 КИ [6]. Однако стоит отметить, что в рамках разработки максимально-эффективной терапевтической схемы перед исследователями стоит ряд задач, в частности, определение оптимальной очередности назначения терапий. Для изучения данного вопроса ранее нами была предложена математическая модель, показавшая преимущество одновременного назначения РТ и ИТ в условиях доклинических экспериментов [7].

Целью данной работы, в свою очередь, является сопоставление полученных результатов с доступными на текущий момент клиническими данными ретроспективных исследований эффективности РТ-ИТ в лечении олигометастатических поражений головного мозга посредством метаанализа.

Материал и методы

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами проведения метаанализа PRISMA [8]. Систематический поиск литературы осуществлялся в базе данных Pubmed, дополнительно изучались материалы профильных конференций (ASCO, ESMO, ASTRO, ESTRO). В исследование включались статьи и тезисы конференций, опубликованные на английском языке, содержащие данные об одногодичной общей выживаемости (ООВ) пациентов с олигометастатическими поражениями головного мозга на фоне меланомы, НМКРЛ и других онкологических заболеваний, получающих комбинированную ИТ-РТ. Для анализа были выбраны результаты, полученные более чем на 10 пациентах.

Из отобранных текстов извлекалась информация о режиме лечения: классе ИТ (антитела к PD-1/PD-L1 и CTLA-4), типе РТ (КИ, предполагающие использование только стереотаксических режимов – стереотаксической радиохирургии (SRS), стереотаксической радиотерапии (SRT), фракционной SRT (FSRT), были выделены в отдельную группу) и очередности назначения ИТ и РТ. Если ИТ назначалась в течение 4 недель до начала или после окончания курса РТ, то такой режим считался последовательным, в противоположном случае – одновременным; данный временной интервал был выбран на основе периода полувыведения иммунотерапевтических антител [9]. Из текстов также извлекалась информация о предыдущих линиях терапии, объеме метастатических поражений, функциональном статусе пациентов по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) или Карновского, а также их среднем возрасте.

В качестве конечной точки лечения использовался показатель ООВ, преобразование данных осуществлялось посредством арксинусной трансформации. Анализ проводился в программной среде для статистических расчетов R (версия 3.5.1) с использованием пакета

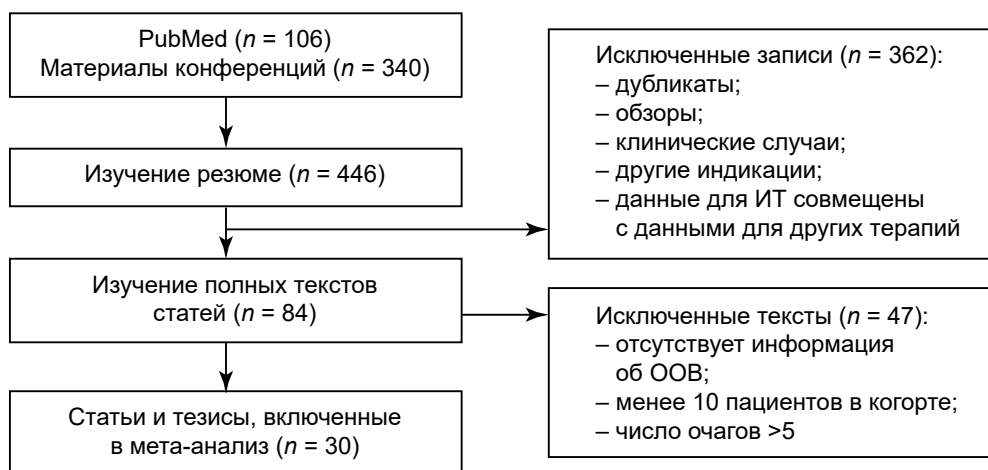


Рис. 1. Блок-диаграмма сбора данных.

metaphor (версия 2.1-0). Вычисление стратифицированной по группам лечения обобщенной величины ООВ осуществлялось при помощи модели случайных эффектов [10]. Оценка значимости влияния различных факторов на показатель ООВ проводилась посредством тестирования смешанных мета-регрессионных моделей, общая структура которых может быть описана уравнением 1:

$$\Theta_i = \beta_0 + \beta_1 \cdot SEQ_i + \beta_2 \cdot RT_i + \beta_3 \cdot PD_i + u_i \quad (\text{ур. 1})$$

где Θ_i – наблюдение i -го исследования, SEQ_i , RT_i и PD_i – категориальные переменные, определяющие значение факторов очередности ИТ и РТ, типа РТ и типа ИТ в i -м исследовании соответственно; β_0 , β_1 , β_2 , β_3 – вклады соответствующих факторов в обобщенную оценку величины исхода, u_i – случайная величина, следующая нормальному распределению с медианой 0 и дисперсией τ^2 : $u_i \sim N(0, \tau^2)$.

Тестирование моделей предполагало включение тех или иных факторов в структуру уравнения с последующим анализом результатов для каждой модели, который подразумевал расчет информационного критерия Акаике, оценку идентифицируемости установленных коэффициентов, оценку гетерогенности данных посредством индекса I^2 и Q-критерия Кохрена. Оценка публикационного смещения результатов КИ проверялась посредством теста Эггера и анализа воронкообразных диаграмм рассеяния [10].

Результаты

Обзор включенных исследований

В процессе систематического поиска нами было идентифицировано 440 записей, из которых 30 статей и тезисов, содержащих информацию о 55 когортах были включены в метаанализ [11–40] (рис. 1); характеристика отобранных КИ приведена в табл. 1.

Выбранные КИ носили ретроспективный характер, в связи с чем во многих публикациях отсутствовало систематическое описание отдельных характеристик пациентов, и влияние данных факторов на исходы лечения в последствии не изучалось. В качестве факторов,

определяющих эффективность терапии, нами были рассмотрены (1) тип РТ; (2) класс ИТ; (3) очередность назначения ИТ и РТ (ур. 1).

Только стереотаксические режимы были использованы в 45 когортах из 55. В 17 когортах применялись антитела к CTLA-4, в то время как антитела к PD-1 или PD-L1 были использованы в 10 когортах, в 14 когортах применялись обе группы препаратов. Контрольные РТ группы присутствовали лишь в 13 КИ.

Анализ мета-регрессионных моделей

Результаты расчетов мета-аналитических моделей резюмированы в таблице 2. По итогам метаанализа было установлено наличие статистически-значимой ассоциации между ООВ и очередностью терапий, в то время как класс ИТ не оказывал значимое влияние на исходы лечения. Наблюдалась тенденция к более высокой ООВ у пациентов, получающих стереотаксические режимы облучения.

Погрупповой анализ показал, что наибольшая ООВ наблюдается среди пациентов, получающих одновременную ИТ-РТ и соответствует 68% (95% ДИ: 60-75%), при последовательной схеме обобщенный показатель ООВ составил 54% (95% ДИ: 47-61%) (рис. 2). Также

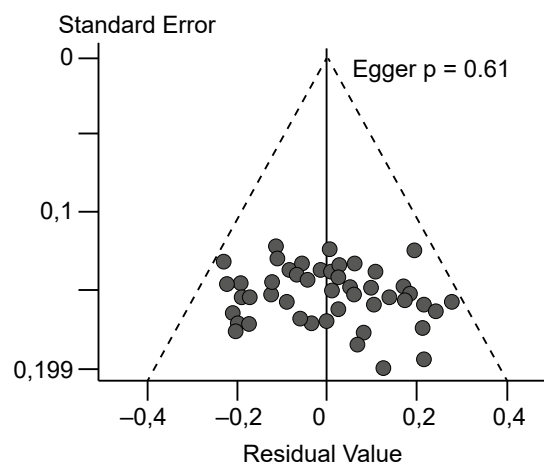


Рис. 3. Воронкообразная диаграмма рассеяния для выбранной мета-регрессионной модели.

Таблица 1

Характеристика включенных исследований

Автор и год публикации	N	Период наблюдения, мес	Средний возраст пациентов, лет	Происхождение очагов	Тип облучения, средняя доза (при наличии данных)	Тип ИТ антител
Ahmed, 2016 [12]	26	9.4	54.5	Меланома	SRS (21 Гр), FSRT (30 Гр)	PD-(L)1
Qian, 2016 [31]	55	15.5	62.5	Меланома	SRS (20 Гр)	PD-(L)1, CTLA-4
Ahmed, 2017 [13]	17	8.7	60	НМКРЛ	SRS (20 Гр), SRT (25 Гр)	PD-(L)1
Chen, 2018 [15]	260	9.2	-	Различный	SRS, SRT (20 Гр)	PD-(L)1, CTLA-4
Kaidar-Person, 2017 [24]	58	12	59.5	Меланома	SRS, FSRT (21 Гр)	PD-(L)1, CTLA-4
Nardin, 2018 [27]	25	8.4	58	Меланома	SRS (20 Гр)	PD-(L)1
Du Four, 2018 [19]	142	50	50	Меланома	SRS, WBRT	PD-(L)1
An, 2017 [14]	99	15.5	62.5	Меланома	SRS (20 Гр)	CTLA-4
Patel, 2017 [30]	54	-	59.2	Меланома	SRS (20 Гр)	CTLA-4
Silk, 2013 [35]	67	-	57.2	Меланома	SRS (14-24 Гр), WBRT (30-37 Гр)	CTLA-4
Tazi, 2014 [38]	10	-	65.5	Меланома	SRS	CTLA-4
Gaudy-Marqueste, 2017 [21]	68	9.8	52.5	Меланома	SRS	PD-(L)1 CTLA-4
Kiess, 2015 [25]	46	22	57	Меланома	SRS (21 Гр)	CTLA-4
Knisely, 2012 [26]	77	12.7	61	Меланома	SRS	CTLA-4
Cohen-Inbar, 2017 [17]	46	7.9	63	Меланома	SRS (20 Гр)	CTLA-4
Skrepnik, 2017 [36]	25	22.7	68.5	Меланома	SRS (21 Гр)	CTLA-4
Choong, 2017 [16]	65	8.6	64.3	Меланома	SRS (-)	PD-(L)1 CTLA-4
Williams, 2017 [39]	16	7.6	60	Меланома	SRS (24 Гр), WBRT (30 Гр)	CTLA-4
Yusuf, 2017 [40]	51	7	63.6	Меланома	SRS (18 Гр)	PD-(L)1 CTLA-4
Acharya, 2017 [11]	72	8.9	61	Меланома	SRS (20 Гр)	PD-(L)1, CTLA-4
Diao, 2018 [18]	91	7.4	62	Меланома	SRS (20 Гр)	CTLA-4
Robin, 2018 [33]	38	31.6	-	Меланома	SRS	PD-(L)1, CTLA-4
Gabani, 2018 [20]	1104	6.42	62	Меланома	SRS (20 Гр), WBRT (30 Гр)	PD-(L)1, CTLA-4
Olson, 2016 [28]	24	9	-	Различный	SRS (20 Гр)	PD-(L)1
Johnson, 2018 [23]	37	15	-	Различный	SRS (21 Гр)	PD-(L)1, CTLA-4
Goel, 2017 [22]	51	-	-	Меланома	SRS (-)	PD-(L)1
Rahman, 2018 [32]	49	-	66	Меланома	-	PD-(L)1
Schapira, 2018 [34]	29	14.3	63	Меланома	SRS (18 Гр)	PD-(L)1
Parakh, 2017 [29]	66	7	62	Меланома	SRS, WBRT	PD-(L)1
Stokes, 2017 [37]	429	35.8	-	Меланома	SRS (-), WBRT	PD-(L)1, CTLA-4

была отмечена более высокая ООВ в исследованиях с применением стереотаксических режимов облучения независимо от включения ИТ в терапевтическую схему (табл. 2).

При рассмотрении мета-регрессионной модели, учитывающей влияние очередности лечения на ООВ, не было выявлено искажения в данных публикаций (рис. 3). Отмечена высокая гетерогенность данных внутри отдельных рассматриваемых групп, что говорит в пользу применения методологии смешанных эффектов (см. рис. 2).

Обсуждение

В данной работе нами был проведен систематический поиск и метаанализ доступных на данный момент КИ комбинированной ИТ-РТ в лечении олигометастатических поражений головного мозга. Стоит отметить, что в процессе исследования мы столкнулись с рядом особенностей, затрудняющих получение целостной

клинической картины. Так, на текущий момент клинические наблюдения обладают ограниченным уровнем доказательности ввиду своей ретроспективной природы. В то же время невозможность использования четких критериев включения пациентов в ретроспективные КИ может служить причиной наблюдаемой в данном анализе высокой гетерогенности наблюдений, а отсутствие систематизированного описания характеристик пациентов в исходных публикациях затрудняет изучение влияния соответствующих факторов на исход терапии. Еще одной особенностью является отсутствие контрольных групп в значительной части рассматриваемых исследований, что не позволило использовать весь объем данных для сравнения РТ и ИТ-РТ посредством анализа отношения шансов, как более устоявшейся методологии [10]. Для решения данных проблем нами была выбрана методология смешанных эффектов, позволяющая с одной стороны в неявном виде учесть особенности дизайна индивидуальных исследований, с другой – количест-

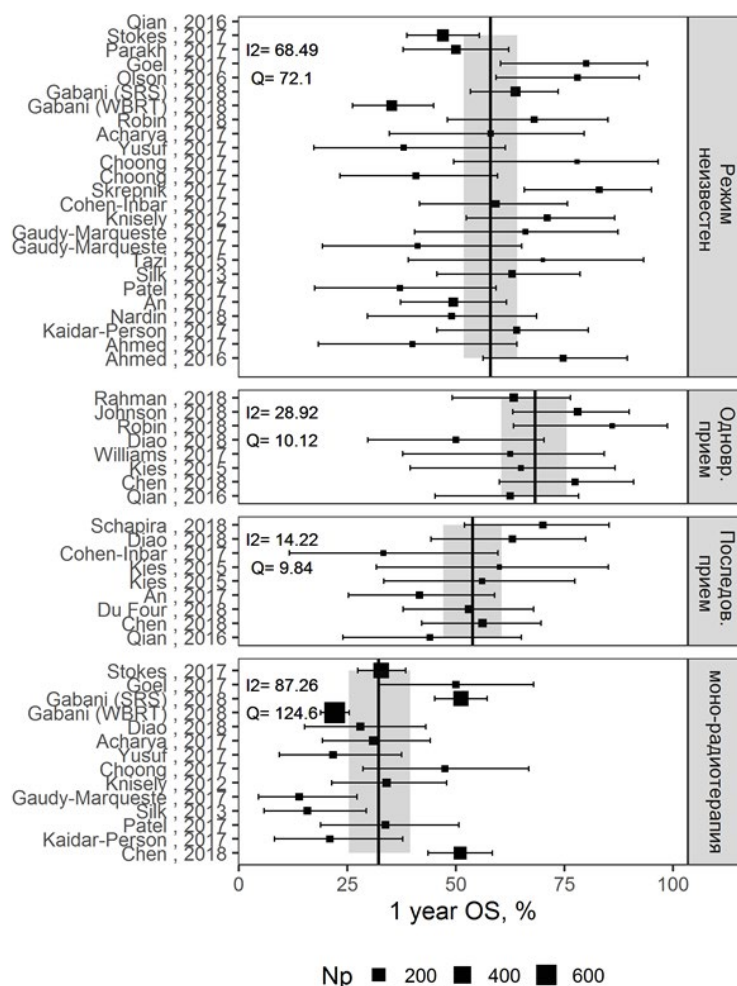


Таблица 2

Обзор протестированных мета-регрессионных моделей

Факторы	Число степеней свободы	R ² , %	Q	AICc	Коэффициенты модели
–	–	87.11	418.85 ($p<0.0001$)	-20.97	0.8011 ($p<0.0001$)
Очередность радио- и иммунотерапии	3	76.46	216.65 ($p<0.0001$)	-48.22	=0.6035 ($p<0.0001$) (одновременный прием)=0.3699 ($p<0.0001$) (последовательный прием)=0.2165 ($p=0.001$) (режим неизвестен)=0.2624 ($p<0.0001$)
Тип радиотерапии	1	81.81	291.41 ($p<0.0001$)	-21.61	($p<0.0001$) (СТРХ)=0.1086 ($p<0.06$)
Тип иммунотерапии	3	75.55	227.2 ($p<0.0001$)	-45.18	=0.6032 ($p<0.0001$) (CTLA4)=0.2397 ($p<0.0001$) (PD-(L)1)=0.3169 ($p<0.0001$) (смешанная ИТ)=0.2801 ($p<0.0001$)
Очередность радио- и иммунотерапии, тип радиотерапии	4	65.13	143.37 ($p<0.0001$)	-53.22	(одновременный прием)=0.3674 ($p<0.0001$) (последовательный прием)=0.2020 ($p=0.004$) (режим неизвестен)=0.2535 ($p<0.0001$) (СТРХ)=0.1089 ($p=0.0104$)
Очередность радио- и иммунотерапии, тип иммунотерапии	5	76.98	212.88 ($p<0.0001$)	-44.38	=0.6034 ($p<0.0001$) (одновременный прием)=0.3685 ($p<0.0001$) (последовательный прием)=0.2135 ($p=0.001$) (режим неизвестен)=0.2551 ($p<0.0001$) (CTLA4)=0.0223 ($p=0.7054$) (PD-(L)1)=0.0568 ($p=0.3913$)

венно охарактеризовать влияние отдельных факторов на исходы лечения [10].

В результате проведенного анализа нами было установлено значительное увеличение показателя ООВ при добавлении ИТ к РТ, а также показано, что одновременное назначение терапий является наиболее эффективным и в среднем приводит к двукратному увеличению показателя ООВ. Данные результаты согласуются как с наблюдениями доклинических исследований, так и полученными ранее модельными расчетами [7]. Так же было показано, что тип РТ может влиять на эффективность лечения; данный результат был получен и на уровне отдельных КИ, авторы исследования предполагают, что подобное наблюдение может являться следствием различий в исходном состоянии пациентов, подвергающихся тому или иному виду облучения [20]. Тип используемого препарата не влиял на эффективность лечения, однако, стоит отметить, что в данной работе нами были рассмотрены в первую очередь представители группы ингибиторов контрольных точек иммунитета (PD-1/PD-L1, CTLA-4), и эффективность комбинирования РТ с другими иммунотерапевтическими агентами требует дальнейшего изучения.

В заключение необходимо подчеркнуть, что в связи с вышеописанными ограничениями результаты данного метаанализа требуют дальнейшего подтверждения путем проведения проспективных крупномасштабных КИ.

Выводы

1. Комбинированная радио- и иммунотерапия с применением ИКТИ является более эффективной по сравнению с моно-радиотерапией.
2. Одновременное назначение радиотерапии и ИКТИ является наиболее эффективным.
3. Не установлено взаимосвязи между классом применяемых ИКТИ и эффективностью комбинированной радио- и иммунотерапии.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке государственной программы повышения конкурентоспособности вузов среди ведущих мировых научно-образовательных центров 5-100.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bang A., Schoenfeld J.D. Immunotherapy and radiotherapy for metastatic cancers. *Ann Palliat Med.* 2019; 8(3): 312-25. Doi: 10.21037/apm.2018.07.10.
2. Galluzzi L., Chan T.A., Kroemer G., Wolchok J.D., López-Soto A. The hallmarks of successful anticancer immunotherapy. *Sci Transl Med.* 2018; 10(459): eaat7807. Doi: 10.1126/scitranslmed.aat7807.
3. Deng L., Liang H., Xu M., Yang X., Burnette B., Arina A. et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing promotes radiation-induced type I Interferon-dependent antitumor immunity in immunogenic tumors. *Immunity.* 2014; 41(5): 843-52. Doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.019.
4. Demaria S., Ng B., Devitt M.L., Babb J.S., 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; 58(3): 862-70. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.012.
5. Gunderson A.J., Young K.H. Exploring optimal sequencing of radiation and immunotherapy combinations. *Adv Radiat Oncol.* 2018; 3(4): 494-505. Doi: 10.1016/j.adro.2018.07.005.
6. Tang J., Shalabi A., Hubbard-Lucey V.M. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Ann. Oncol.* 2018; 29(1): 84-91. Doi: 10.1093/annonc/mdx755.
7. Kosinsky Y., Dovedi S.J., Peskov K., Voronova V., Chu L., Tomkinson H. et al. Radiation and PD-(L)1 treatment combinations: immune response and dose optimization via a predictive systems model. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2018 Dec [cited 2018 Sep 19]; 6(1): 17. Available from: <https://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-018-0327-9> Doi: 10.1186/s40425-018-0327-9.
8. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62(10): 1006-12. Doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005.
9. Longoria T.C., Tewari K.S. Evaluation of the pharmacokinetics and metabolism of pembrolizumab in the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016; 12(10): 1247-53. Doi: 10.1080/17425255.2016.1216976.
10. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw* [Internet]. 2010 Aug [cited 2019 Apr 1]; 36(3). Available from: <http://www.jstatsoft.org/v36/i03/> Doi: 10.18637/jss.v036.i03.
11. Acharya S., Mahmood M., Mullen D., Yang D., Tsien C.I., Huang J. et al. Distant intracranial failure in melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery in the era of immunotherapy and targeted agents. *Adv Radiat Oncol.* 2017; 2(4): 572-80. Doi: 10.1016/j.adro.2017.07.003.
12. Ahmed K.A., Stallworth D.G., Kim Y., Johnstone P.A., Harrison L.B., Caudell J.J. et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. *Ann. Oncol.* 2016; 27(3): 434-41. Doi: 10.1093/annonc/mdv622.
13. Ahmed K.A., Kim S., Arrington J., Naghavi A.O., Dilling T.J., Creelan B.C. et al. Outcomes targeting the PD-1/PD-L1 axis in conjunction with stereotactic radiation for patients with non-small cell lung cancer brain metastases. *J. Neurooncol.* 2017; 133(2): 331-8. Doi: 10.1007/s11060-017-2437-5.
14. An Y., Jiang W., Kim B.Y., Qian J.M., Tang C., Fang P. et al. Stereotactic radiosurgery of early melanoma brain metastases after initiation of anti-CTLA-4 treatment is associated with improved intracranial control. *Radiother Oncol.* 2017; 125(1): 80-8. Doi: 10.1016/j.radonc.2017.08.009.
15. Chen L., Douglass J., Kleinberg L., Ye X., Marciscano A.E., Forde P.M. et al. Concurrent immune checkpoint inhibitors and stereotactic radiosurgery for brain metastases in non-small cell lung cancer, melanoma, and renal cell carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2018; 100(4): 916-25. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.041.
16. Choong E.S., Lo S., Drummond M., Fogarty G.B., Menzies A.M., Guminski A. et al. Survival of patients with melanoma brain metastasis treated with stereotactic radiosurgery and active systemic drug therapies. *Eur J Cancer.* 2017; 75: 169-78. Doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.007.
17. Cohen-Inbar O., Shih H.-H., Xu Z., Schlesinger D., Sheehan J.P. The effect of timing of stereotactic radiosurgery treatment of melanoma brain metastases treated with ipilimumab. *J Neurosurg.* 2017; 127(5): 1007-14. Doi: 10.3171/2016.9.JNS161585.
18. Diao K., Bian S.X., Routman D.M., Yu C., Ye J.C., Wagle N.A., et al. Stereotactic radiosurgery and ipilimumab for patients with melanoma brain metastases: clinical outcomes and toxicity. *J Neurooncol.* 2018; 139(2): 421-9. Doi: 10.1007/s11060-018-2880-y.
19. Du Four S., Janssen Y., Michotte A., Van Binst A.-M., Van den Begin R., Duerinckx J. et al. Focal radiation necrosis of the brain in patients with melanoma brain metastases treated with pembrolizumab. *Cancer Med.* 2018; 7(10): 4870-9. Doi: 10.1002/cam4.1726.
20. Gabani P., Fischer-Valuck B.W., Johanns T.M., Hernandez-Aya L.F., Keller J.W., Rich K.M. et al. Stereotactic radiosurgery and immunotherapy in melanoma brain metastases: patterns of care and treatment outcomes. *Radiother Oncol.* 2018; 128(2): 266-73. Doi: 10.1016/j.radonc.2018.06.017.
21. Gaudy-Marqueste C., Dussouil A.S., Carron R., Troin L., Malissen N., Loundou A. et al. Survival of melanoma patients

- treated with targeted therapy and immunotherapy after systematic upfront control of brain metastases by radiosurgery. *Eur J Cancer*. 2017; 84: 44-54. Doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.017.
22. Goel A., Kumar R.J., Linam J.M., Huang A.J., Abendroth R.E., Lee J.W. et al. Impact of Anti-PD-1 treatment in patients with metastatic melanoma brain lesions treated with stereotactic radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2017; 99(2): E75. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.771.
 23. Johnson C.B., Postow M.A., Chapman P., Wolchok J.D., Brennan C.W., Tabar V.S. et al. Safety and clinical outcomes of ipilimumab and nivolumab plus concurrent stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol.* 2018; 102(3, Suppl): e228. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.07.778.
 24. Kaidar-Person O., Zagar T.M., Deal A., Moschos S.J., Ewend M.G., Sasaki-Adams D. et al. The incidence of radiation necrosis following stereotactic radiotherapy for melanoma brain metastases: the potential impact of immunotherapy. *Anticancer Drugs*. 2017; 28(6): 669-75. Doi: 10.1097/CAD.0000000000000497.
 25. Kiess A.P., Wolchok J.D., Barker C.A., Postow M.A., Tabar V., Huse J.T. et al. Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2015; 92(2): 368-75. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.004.
 26. Knisely J.P., Yu J.B., Flanagan J., Sznol M., Kluger H.M., Chiang V.L. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg.* 2012; 117(2): 227-33. Doi: 10.3171/2012.5.JNS111929.
 27. Nardin C., Mateus C., Texier M., Lanoy E., Hibat-Allah S., Ammari S. et al. Tolerance and outcomes of stereotactic radiosurgery combined with anti-programmed cell death-1 (pembrolizumab) for melanoma brain metastases. *Melanoma Res.* 2018; 28(2): 111-9. Doi: 10.1097/CMR.0000000000000413.
 28. Olson A.C., Patel K., Mowery Y.M., Wynne J., Ready N., Kirkpatrick J.P. et al. Anti-PD-1 therapy and stereotactic radiation for melanoma and non-small cell lung cancer patients with brain metastases: a 2-institution series. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2016; 96(2): E97-8. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.837.
 29. Parakh S., Park J.J., Mendis S., Rai R., Xu W., Lo S. et al. Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. *Br. J. Cancer.* 2017; 116(12): 1558-63. Doi: 10.1038/bjc.2017.142.
 30. Patel K.R., Shoukat S., Oliver D.E., Chowdhary M., Rizzo M., Lawson D.H. et al. Ipilimumab and stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiosurgery alone for newly diagnosed melanoma brain metastases. *Am. J. Clin. Oncol.* 2017; 40(5): 444-50. Doi: 10.1097/COC.0000000000000199.
 31. Qian J.M., Yu J.B., Kluger H.M., Chiang V.L.S. Timing and type of immune checkpoint therapy affect the early radiographic response of melanoma brain metastases to stereotactic radiosurgery. *Cancer* 2016; 22(19): 3051-8. Doi: 10.1002/cncr.30138.
 32. Rahman R., Niemierko A., Cortes A., Oh K.S., Flaherty K.T., Lawrence D.P. et al. The use of Anti-PD1 therapy in melanoma patients with known brain metastases: survival, durable intracranial progression free survival and radionecrosis. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2018; 102(3): e275. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.07.887.
 33. Robin T.P., Breeze R.E., Smith D.E., Rusthoven C.G., Lewis K.D., Gonzalez R. et al. Immune checkpoint inhibitors and radiosurgery for newly diagnosed melanoma brain metastases. *J. Neurooncol.* 2018; 140(1): 55-62. Doi: 10.1007/s11060-018-2930-5.
 34. Schapira E., Hubbeling H., Yeap B.Y., Mehan W.A., Shaw A.T., Oh K. et al. Improved overall survival and locoregional disease control with concurrent PD-1 pathway inhibitors and stereotactic radiosurgery for lung cancer patients with brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2018 1; 101(3): 624-9. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.02.175.
 35. Silk A.W., Bassetti M.F., West B.T., Tsien C.I., Lao C.D. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med.* 2013; 2(6): 899-906. Doi: 10.1002/cam4.140.
 36. Skrepnik T., Sundararajan S., Cui H., Stea B. Improved time to disease progression in the brain in patients with melanoma brain metastases treated with concurrent delivery of radiosurgery and ipilimumab. *Oncoimmunology.* 2017; 6(3): e1283461. Doi: 10.1080/2162402X.2017.1283461.
 37. Stokes W.A., Binder D.C., Jones B.L., Oweida A.J., Liu A.K., Rusthoven C.G. et al. Impact of immunotherapy among patients with melanoma brain metastases managed with radiotherapy. *J. Neuroimmunol.* 2017; 313: 118-22. Doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.10.006.
 38. Tazi K., Hathaway A., Chiuhan C., Shirai K. Survival of melanoma patients with brain metastases treated with ipilimumab and stereotactic radiosurgery. *Cancer Med.* 2015; 4(1): 1-6. Doi: 10.1002/cam4.315.
 39. Williams N.L., Wuthrick E.J., Kim H., Palmer J.D., Garg S., Eldredge-Hindy H. et al. Phase 1 study of ipilimumab combined with whole brain radiation therapy or radiosurgery for melanoma patients with brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2017; 99(1): 22-30. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.028.
 40. Yusuf M.B., Amsbaugh M.J., Burton E., Chesney J., Woo S. PerisRS administration of immune checkpoint therapy for melanoma metastatic to the brain: investigating efficacy and the effects of relative treatment timing on lesion response. *World Neurosurg.* 2017; 100: 632-640.e4. Doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.101.

Поступила 09.02.20
Принята к печати 25.02.20

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Воронова Вероника Михайловна [Veronika M. Voronova]; адрес: 119019, Москва, Россия; [address: 119019, Moscow, Russian Federation]; E-mail: Veronika.Voronova@msdecisions.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6383-5334>

Лебедева Светлана Анатольевна, д.б.н., профессор [Svetlana A. Lebedeva, MD, PhD, DSc, Professor]; E-mail: lebedeva502@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8769-1040>

Секачева Марина Игоревна, д.м.н., профессор [Marina I. Sekacheva, MD, PhD, DSc, Professor]; E-mail: sekach_rab@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>

Песков Кирилл Витальевич, к.б.н. [Kirill V. Peskov, MD, PhD]; E-mail: kirill.peskov@msdecisions.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0678-5729>

Хельмлингер Габриэль, к.б.н. [Gabriel Helmlinger, MD, PhD]; E-mail: helmlinger2001@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4925-2463>