

ОНКОЛОГІЯ

УДК [615.849+615.37]:616-006

*П.П. Сорочан, И.А. Громакова, Е.Н. Сухина, Н.Э. Прохач, И.С. Громакова**ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева
НАМН Украины», г. Харьков***РАДИОТЕРАПИЯ И ИММУНОТЕРАПИЯ.
РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
КОМБИНИРОВАННОГО ПОДХОДА**

В обзоре представлены результаты клинических испытаний комбинированных противоопухолевых стратегий, включающих радиотерапию и иммунотерапию.

Ключевые слова: онкологические заболевания, радиотерапия, иммунотерапия.

Клинически обнаруживаемые опухоли избегают иммунного надзора, создавая иммуносупрессорное опухолевое микроокружение. Работами последних лет установлено, что наряду с прямым цитотоксическим действием на опухолевые клетки некоторые эффекты ионизирующей радиации способствуют преодолению иммуносупрессии и развитию противоопухолевого иммунного ответа. Показано, что ионизирующая радиация индуцирует иммуногенную клеточную смерть, облегчает распознавание и опосредованный Т-клетками киллинг опухолевых клеток, содействует Т-клеточной инфильтрации опухолей и повышению функциональной активности этих клеток. Вместе с тем радиотерапия не способна индуцировать эффективный противоопухолевый ответ, приводящий к системному отторжению опухоли. Иммунотерапия, как полагают, может служить дополнением радиотерапии для преодоления опухоль-индуцированной иммуносупрессии.

Целью данного обзора является анализ результатов клинических исследований комбинированных стратегий, включающих радио- и иммунотерапию.

Радиотерапия и дендритные клетки. Многие противоопухолевые иммунотера-

певтические стратегии прямо или опосредованно направлены на дендритные клетки для индукции противоопухолевого иммунного ответа. В нескольких исследованиях облучение применяли в сочетании с непосредственным введением дендритных клеток в опухоли. Для этой цели аутологичные дендритные клетки генерировали путем культивирования мононуклеарных клеток, изолированных из периферической крови, в присутствии цитокинов и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), а затем инъецировали в облученную опухоль. В исследовании S.E. Finkelstein et al. [1] 5 HLA-A2-позитивным пациентам с раком простаты высокого риска проводили андрогенную супрессию, внешнее фракционированное облучение в суммарной дозе 45 Гр и внутриопухолевые инъекции дендритных клеток после 5, 15 и 25 фракций. В биоптатах получивших лечение пациентов регистрировали апоптоз опухолевых клеток и повышение инфильтрации опухоли CD8⁺-Т-клетками. В периферической крови больных отмечали увеличение простат-специфических CD8⁺-Т-лимфоцитов. Этой же группой авторов проведено исследование у 17 пациентов с саркомой мягких тканей высокого риска. Боль-

© П.П. Сорочан, И.А. Громакова, Е.Н. Сухина и др., 2015

ным проводили неoadьювантную радиотерапию (50,4 Гр за 28 фракций) в сочетании с тремя инъекциями дендритных клеток (107 клеток) во время лечения и одной инъекцией в периоперативный период. У 12 пациентов (71 %) не наблюдали прогрессирования заболевания в течение года [2]. В исследовании I фазы у пациентов с распространенной гепатоклеточной карциномой внутриопухолевую инъекцию дендритных клеток применяли в комбинации с радиотерапией в разовой дозе 8 Гр. Все 14 пациентов перенесли лечение, у половины из них был незначительный или частичный клинический ответ, у 8 пациентов развился α -фетопротеин-специфический иммунный ответ [3].

Другим подходом, способствующим увеличению доли дендритных клеток в облученных опухолях, индукции их созревания и облегчению кросс-презентации антигенов, освобождаемых при индуцированной облучением гибели опухолевых клеток, является применение факторов роста. Комбинацию подкожных инъекций ГМ-КСФ с локальной радиотерапией применяли у пациентов с метастатическими солидными опухолями. Согласно протоколу исследования радиотерапию проводили в течение 2 недель и начиная с 7-го дня вводили ГМ-КСФ (125 мкг/м²) подкожно ежедневно в течение 14 дней. Абскопальный эффект, определяемый как ответ в любом опухолевом сайте вне области облучения, наблюдали у 30 % пациентов [4].

Для активации внутриопухолевых дендритных клеток в комбинации с радиотерапией использовали также различные природные и синтетические агонисты Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLR). Белок-связанный полисахарид крестин из гриба *Basidiomycete coriolus versicolor*, являющийся агонистом TLR2, применяли в комбинации с химиорадиотерапией при лечении ректальной аденокарциномы [5]. Тридцати пациентам проводили радиосенсибилизирующую химиотерапию S-1 в комбинации с неoadьювантным облучением (20 Гр за 10 фракций), после чего следовало радикальное хирургическое вмешательство с интраоперационной электронной терапией (15 Гр). Пациенты были рандомизированы для получения либо плацебо, либо полисахарида крестин,

который давали 3 раза в день в дозе 3 г/день во время химиорадиотерапии. Отмечено существенное увеличение процента НК-клеток в периферической крови и увеличение числа цитотоксических Т-лимфоцитов в ректальной слизистой оболочке, а также уменьшение уровня иммуносупрессивных кислых белков в сыворотке пациентов, леченных полисахаридом крестин.

Экстракт из *Mycobacterium tuberculosis*, содержащий такие полисахариды, как арабиноманнан и маннин, и получивший название Z-100, был тестирован в рандомизированном испытании III фазы у 249 пациентов с ПВ-IVA стадиями цервикального рака в комбинации со стандартной химиорадиотерапией. Пациентки были рандомизированы для получения Z-100 или плацебо. Подкожные инъекции Z-100 делали дважды в неделю при проведении радиотерапии и затем каждые две недели до прогрессирования заболевания. При применении Z-100 отмечена тенденция к повышению общей выживаемости ($p=0,07$), хотя статистическая значимость этого результата оказалась ниже ожидаемой, поскольку величины выживания были выше, чем ожидалось, в обеих исследуемых группах [6].

Тестирование поли-ИЦЦЦ, синтетической двуцепочечной РНК, связывающейся с TLR3, было проведено в испытании II фазы у пациентов с рецидивирующей анапластической глиомой. Внутримышечные инъекции поли-ИЦЦЦ (20 мкг/кг) выполняли 3 раза в неделю в комбинации с ежедневным облучением в дозе 200 сГр до суммарной дозы 60 Гр, после чего следовали инъекции поли-ИЦЦЦ в течение 1 года или до прогрессирования опухоли. В этом исследовании не отмечали увеличения величины объективного ответа и выживаемости без прогрессирования по сравнению с историческим контролем [7].

Препарат PF-3512676 (синтетический олигодеоксинуклеотид, обогащенный CpG-последовательностями), являющийся агонистом TLR9, тестировали в комбинированной терапии у пациентов с низкодифференцированной В-клеточной лимфомой. Величина ответа опухоли при сочетании введения PF-3512676 с облучением низкими дозами составила 27 % [8]. Этот подход был применен в исследовании I/II фазы у паци-

ентов с грибовидным микозом (*mycosis fungoides*). Величина ответа составила 33 %. У пациентов, отвечавших на лечение, наблюдали большее снижение количества CD25⁺-Т-клеток и дермальных дендритных клеток [9].

У больных раком грудной железы с метастазами в кожу проводится исследование I/II фазы в целях тестирования сочетанного применения синтетического имидазохинолина имиквимода, активирующего TLR7, и радиотерапии [10]. Имиквимод также тестируется в пилотном исследовании в комбинации с сопутствующим облучением в целях улучшения результатов лечения диффузной глиомы ствола мозга (NCT01400672).

Радиотерапия и вакцинация. Радиотерапию в комбинации с вирусной вакциной применяли в испытании II фазы у 19 больных с локализованным раком простаты, 11 пациентов получали только радиотерапию. Больным выполняли первичную вакцинацию рекомбинантным вирусным вектором *vaccinia*, экспрессирующим простат-специфический антиген (rV-PSA), в сочетании с вакциной, экспрессирующей костимуляторную молекулу B7-1 (rV-B7-1). Вакцины вводили одновременно с подкожной инъекцией ГМ-КСФ и системным введением низких доз ИЛ-2. Затем осуществляли ежемесячные ревакцинации рекомбинантным вирусным вектором *fowlpox*, экспрессирующим PSA (rV-PSA). Стандартную радиотерапию проводили между 4-й и 6-й вакцинациями. Режим хорошо переносился, токсичность на вакцину не обнаруживалась, хотя у многих больных развивалась временная токсичность на ИЛ-2, что вызывало необходимость снижения его дозы для большинства пациентов. Из 17 пациентов, которые получили комбинированную терапию, включающую все 8 вакцинаций, у 13 наблюдали по меньшей мере 3-кратное увеличение ПСА-специфичных Т-клеток. Данный эффект отсутствовал у тех, кто получал только радиотерапию. Приведены также доказательства генерации Т-клеток, специфичных к опухоль-ассоциированным антигенам, не включенным в вакцину, таким как PAP, MUC-1, PSMA и PSCA. Это предполагает, что прививка против единственного антигена опухоли в сочетании с радиотерапией может запустить антигенный каскад, приводящий к иммунному ответу против многих эндогенных антигенов опухоли [11].

Этими же авторами у больных раком простаты проведено исследование вирусной вакцины, экспрессирующей три костимуляторные молекулы. Интрапростатическое введение вакцины PSA-TRICOM не вызывало дозозимитирующей токсичности и генерировало значительный иммунный ответ [12].

В мультицентровом исследовании II фазы у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты лечение проводили радиофармацевтическим препаратом ¹⁵³Sm-EDTMP или его комбинацией с PSA-TRICOM вакциной. При комбинированном лечении значительно увеличивалось время до прогрессирования заболевания по сравнению с этим показателем у принимавших только ¹⁵³Sm-EDTMP (3,7 мес против 1,7 мес) [13].

В исследовании Y. Shibamoto et al. [14] представлены результаты лечения 40 пациентов, получавших вакцину на основе аутологичных дендритных клеток в комбинации с конформной радиотерапией. Пациенты имели рецидивные, метастатические или локально распространенные опухоли головы и шеи, поджелудочной железы, легких, пищевода, тела матки. Зрелые дендритные клетки нагружали аутологичными лизатами опухолевых клеток или опухоль-специфическими пептидами. Пациенты получали модулированную по интенсивности радиотерапию, стереотаксическую радиотерапию или трехмерную конформную радиотерапию. Суммарная доза облучения составляла 30 и 60 Гр для пациентов, ранее получавших и не получавших радиотерапию соответственно. После завершения радиотерапии вакцину вводили 1 раз в 2 недели, всего 7 инъекций. У 31 пациента, получившего полную дозу радиотерапии, величина ответа составила 61 %, у 9 пациентов, ранее получавших радиотерапию, – 55 %. Ответ опухоли вне зоны облучения оценивали у 9 пациентов: у 22 % наблюдали частичный ответ, у 33 % – стабилизацию заболевания и у 44 % – прогрессирование заболевания.

Радиотерапия и цитокины. Одним из подходов к усилению эффекторной функции опухоль-специфических Т-клеток и других лейкоцитов является применение цитокинов. Ранние исследования применения цитокинов, таких как интерферон-α и фактор некроза

опухолей- α (ФНО- α), в комбинации с радиотерапией показали их высокую токсичность. В целях улучшения переносимости был разработан аденовектор (TNFerade), экспрессирующий ФНО- α под контролем индуцированного радиацией промотора Egr-1. Впервые в комбинации с радиотерапией препарат был тестирован в испытании I фазы, включавшем 36 пациентов с солидными опухолями, у 70 % из которых наблюдали объективный ответ без дозолимитирующих токсичностей [15]. Хорошая переносимость лечения при комбинировании препарата с радио- или химиорадиотерапией показана в исследованиях I и II фазы у больных саркомой мягких тканей, ректальным раком, раком поджелудочной железы, эзофагеальным раком и рецидивным раком головы и шеи [16–20]. Положительные результаты, полученные при лечении локально распространенного рака поджелудочной железы, послужили основанием к проведению рандомизированного исследования III фазы совместного применения фторурацила и радиотерапии с TNFerade или без него. Исследование включало 304 пациента, которые были рандомизированы в соотношении 2:1. Большая часть больных получала TNFerade. Анализ результатов лечения не выявил преимуществ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у получавших TNFerade пациентов [21].

В комбинированных стратегиях у больных меланомой и почечно-клеточной карциномой применяли ИЛ-2, цитокин, необходимый для роста, пролиферации и дифференцировки Т-клеток. В исследовании I фазы, в котором ИЛ-2 комбинировали со стереотаксической радиотерапией, величина ответа у пациентов с меланомой была значительно выше по сравнению с историческим контролем [22]. В настоящее время проводится еще несколько исследований, сочетающих лечение ИЛ-2 и стереотаксической радиотерапией, в том числе и у пациентов с этими нозологиями.

Радиотерапия и усиление t-клеточной стимуляции. Костимуляция – сигналы активации, передаваемые Т-клеткам в дополнение к сигналу, индуцированному через антигенраспознающие Т-клеточные рецепторы. Агонисты костимуляторных рецепторов могут быть использованы для индукции костимуляции, способствующей улучшению

активации и эффекторной функции противоопухолевых Т-клеток.

К числу костимуляторных молекул относится OX40 (CD134), член суперсемейства рецептора фактора некроза опухолей, обеспечивающий мощную стимуляцию Т-клеток. В небольшом клиническом исследовании проанализирован эффект циклофосфида, радиотерапии и антител-агонистов OX40 у больных с метастатическим кастрат- и химиорезистентным раком простаты. Отмечены увеличение пролиферации CD4⁺FoxP3⁻, CD8⁺ и NK-клеток и тенденция к увеличению количества CD8⁺-Т-клеток, экспрессирующих маркеры активации CD38 и HLA-DR [23]. Исследование, в котором лечение агонистом OX40 сочетается со стереотаксической радиотерапией, проводится у больных метастатическим раком грудной железы (NCT01642290). Ожидаемые первичные результаты этого испытания – это оценка безопасности комбинированного лечения и маркеров иммунного ответа.

Радиотерапия и блокада иммунных контрольных точек. Эффективным подходом к повышению функции эффекторных Т-клеток является блокирование иммунных контрольных точек. Рецепторы иммунных контрольных точек передают ингибиторные сигналы, приводящие к подавлению пролиферации и функциональной активности Т-клеток. К числу таких рецепторов относят рецепторы CTLA-4 и PD-1, способные воспринимать ингибирующие сигналы и подавлять активность Т-лимфоцитов. Получены данные, демонстрирующие клиническую эффективность блокады рецепторов иммунных контрольных точек в сочетании с радиотерапией.

В открытом испытании I/II фазы у мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты тестировали эскалацию дозы ипилимумаба (моноклональные антитела к CTLA-4) у 33 пациентов с облучением 1–3 костных метастазов одной дозой 8 Гр или без него. Максимальная доза ипилимумаба (10 мг/кг) хорошо переносилась, и 34 пациентам была проведена радиотерапия в сочетании с ипилимумабом в указанной дозе. У 8 из этих пациентов наблюдали снижение ПСА на 50 % и более. У 1 пациента наблюдали полный ответ продолжитель-

ностью более 11,3 мес и у 6 пациентов – стабилизацию заболевания [24].

Этот же подход был протестирован в двойном слепом рандомизированном мультицентровом испытании, включавшем 799 мужчин с кастрационно-резистентным раком простаты, который прогрессировал на доцетакселе [25]. Пациентам проводили облучение 1–5 участков костных метастазов (8 Гр за фракцию), после которого им давали 10 мг/кг ипилимумаба или плацебо каждые три недели, всего 4 дозы. Режим хорошо переносился, но не наблюдалось общей выживаемости в группах, получавших ипилимумаб и плацебо. Вместе с тем увеличение общей выживаемости все-таки отмечено у пациентов с менее распространенным заболеванием.

Проведен анализ результатов лечения 21 больного распространенной меланомой, которым проводили радиотерапию после прогрессирования заболевания при лечении ипилимумабом [26]. Локальный ответ на радиотерапию был отмечен у 13 (62 %) пациентов, у 11 из которых наблюдали абскопальный эффект. Медианы общей выживаемости составили 22,4 и 8,3 мес при наличии абскопального эффекта и в его отсутствие соответственно.

В настоящее время безопасность комбинированной терапии и наличие абскопального ответа проверяются в фазе I/II клинического исследования у пациентов с метастатическим

немелкоклеточным раком легкого и в фазе III рандомизированного исследования у пациентов с метастатической меланомой. Пациентам проводят облучение одной зоны метастазирования в дозе 30 Гр за 5 фракций в комбинации с внутривенными инъекциями ипилимумаба (3 мг/кг) каждые три недели, всего 4 дозы. Первую инъекцию выполняют в течение 24 часов после первой фракции радиотерапии [27].

Полученные результаты исследований дают основания полагать, что комбинирование радиотерапии с иммунотерапией способно усилить противоопухолевый терапевтический эффект. Вместе с тем вопросы выбора оптимального способа сочетания радио- и иммунотерапии, дозы и фракционирования радиотерапии, от которых зависит баланс между иммуносупрессорными и иммуностимулирующими эффектами остаются нерешенными. В связи с отсутствием ответа на комбинированное лечение у части пациентов встает также вопрос о необходимости выявления биомаркеров, позволяющих предсказать ответ на данное лечение. Несмотря на все эти нерешенные проблемы, растущий интерес к комбинированному использованию радиотерапии и иммунотерапии дает надежду на нахождение рационального способа сочетания этих стратегий, позволяющего использовать врожденную способность организма устранять опухолевые клетки.

Список литературы

1. Serial assessment of lymphocytes and apoptosis in the prostate during coordinated intraprostatic dendritic cell injection and radiotherapy / S. E. Finkelstein, F. Rodriguez, M. Dunn [et al.] // *Immunotherapy*. – 2012. – V. 4, № 4. – P. 373–382.
2. Combination of external beam radiotherapy (EBRT) with intratumoral injection of dendritic cells as neo-adjuvant treatment of high-risk soft tissue sarcoma patients / S. E. Finkelstein, C. Iclozan, M. M. Bui [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – V. 82, № 2. – P. 924–932.
3. Combination of conformal radiotherapy and intratumoral injection of adoptive dendritic cell immunotherapy in refractory hepatoma / K.-H. Chi, S.-J. Liu, C.-P. Li [et al.] // *J. Immunother.* – 2005. – V. 28, № 2. – P. 129–135.
4. *Formenti S. C.* Systemic effects of local radiotherapy / S. C. Formenti, S. Demaria // *Lancet Oncol.* – 2009. – V. 10, № 7. – P. 718–726.
5. Effects of preoperative immunochemoradiotherapy and chemoradiotherapy on immune responses in patients with rectal adenocarcinoma / S. Sadahiro, T. Suzuki, Y. Maeda [et al.] // *Anticancer Res.* – 2010. – V. 30, № 3. – P. 993–999.
6. Phase III placebo-controlled double-blind randomized trial of radiotherapy for stage IIB–IVA cervical cancer with or without immunomodulator Z-100: a JGOG study / T. Sugiyama, K. Fujiwara, Y. Ohashi [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2014. – V. 25, № 5. – P. 1011–1017.

7. A North American brain tumor consortium phase II study of poly-ICLC for adult patients with recurrent anaplastic gliomas / N. Butowski, K. R. Lamborn, B. L. Lee [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2009. – V. 91, № 2. – P. 183–189.
8. In situ vaccination with a TLR9 agonist induces systemic lymphoma regression: a phase I/II study / J. D. Brody, W. Z. Ai, D. K. Czerwinski [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – V. 28, № 28. – P. 4324–4332.
9. In situ vaccination against mycosis 29 fungoides by intratumoral injection of a TLR9 agonist combined with radiation: a phase 1/2 study / Y. H. Kim, D. Gratzinger, C. Harrison [et al.] // *Blood.* – 2012. – V. 119, № 2. – P. 355–363.
10. Topical TLR7 agonist imiquimod can induce immune-mediated rejection of skin metastases in patients with breast cancer / S. Adams, L. Kozhaya, F. Martiniuk [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2012. – V. 18, № 24. – P. 6748–6757.
11. Combining a recombinant cancer vaccine with standard definitive radiotherapy in patients with localized prostate cancer / J. L. Gulley, P. M. Arlen, A. Bastian [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – V. 11, № 9. – P. 3353–3362.
12. Phase I study of intraprostatic vaccine administration in men with locally recurrent or progressive prostate cancer / J. L. Gulley, C. R. Heery, R. A. Madan [et al.] // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2013. – V. 62, № 9. – P. 1521–1531.
13. A phase II randomized clinical trial of samarium-153 EDTMP (Sm-153) with or without PSA-*tricom* vaccine in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) after docetaxel / C. R. Heery, R. A. Madan, M. Bilusic [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – V. 31 (suppl. 6). – Abstract 102.
14. Immune-maximizing (IMAX) therapy for cancer: combination of dendritic cell vaccine and intensity-modulated radiation / Y. Shibamoto, M. Okamoto, M. Kobayashi [et al.] // *Mol. Clin. Oncol.* – 2013. – V. 1, № 4. – P. 649–654.
15. TNFerade biologic, an adenovector with a radiation-inducible promoter, carrying the human tumor necrosis factor alpha gene: a phase I study in patients with solid tumors / N. Senzer, S. Mani, A. Rosemurgy [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – V. 22, № 4. – P. 592–601.
16. A phase I trial of TNFerade biologic in patients with soft tissue sarcoma in the extremities // A. J. Mundt, S. Vijayakumar, J. Nemunaitis [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – V. 10, № 17. – P. 5747–5753.
17. A pilot feasibility study of TNFerade™ biologic with capecitabine and radiation therapy followed by surgical resection for the treatment of rectal cancer / D. Citrin, K. Camphausen, B. J. Wood [et al.] // *Oncology.* – 2010. – V. 79, № 5–6. – P. 382–388.
18. EUS or percutaneously guided intratumoral TNFerade biologic with 5-fluorouracil and radiotherapy for first-line treatment of locally advanced pancreatic cancer: a phase I/II study / J. R. Hecht, J. J. Farrell, N. Senzer [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2012. – V. 75, № 2. – P. 332–338.
19. Phase I evaluation of TNFerade biologic plus chemoradiotherapy before esophagectomy for locally advanced resectable esophageal cancer / K. J. Chang, T. Reid, N. Senzer [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2012. – V. 75, № 6. – P. 1139–1146.
20. A phase I dose escalation study of Ad GV.EGR.TNF.11D (TNFerade™ Biologic) with concurrent chemoradiotherapy in patients with recurrent head and neck cancer undergoing reirradiation / T. Y. Seiwert, T. Darga, D. Haraf [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2013. – V. 24, № 3. – P. 769–776.
21. Randomized phase III multiinstitutional study of TNFerade biologic with fluorouracil and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: final results / J. M. Herman, A. T. Wild, H. Wang [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – V. 31, № 7. – P. 886–894.
22. Phase 1 study of stereotactic body radiotherapy and interleukin-2 – tumor and immunological responses / S. K. Seung, B. D. Curti, M. Crittenden [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2012. – V. 4, № 137: 137ra74.
23. Phase I/II clinical trial of anti-OX40, radiation and cyclophosphamide in patients with prostate cancer: immunological analysis / M. Kovacsovics-Bankowski, L. Chisholm, J. Vercellini [et al.] // *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* – 2013. – V. 1 (suppl. 1). – P. 255.

24. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an openlabel, multicenter phase I/II study / S. F. Slovin, C. S. Higano, O. Hamid [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2013. – V. 24, № 7. – P. 1813–1821.

25. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial / E. D. Kwon, C. G. Drake, H. I. Scher [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – V. 15, № 7. – P. 700–712.

26. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy / A. M. Grimaldi, E. Simeone, D. Giannarelli [et al.] // *Oncoimmunology.* – 2014. – V. 3: e28780.

27. Current clinical trials testing combinations of immunotherapy and radiation / M. Crittenden, H. Kohrt, R. Levy [et al.] // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2015. – V. 25, № 1. – P. 54–64.

П.П. Сорочан, І.А. Громакова, О.М. Сухіна, Н.Е. Прохач, І.С. Громакова
РАДІОТЕРАПІЯ ТА ІМУНОТЕРАПІЯ. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ
КОМБІНОВАНОГО ПІДХОДУ

В огляді подано результати клінічних випробувань комбінованих протипухлинних стратегій, які включають радіотерапію та імунотерапію.

Ключові слова: онкологічні захворювання, радіотерапія, імунотерапія.

P.P. Sorochan, I.A. Gromakova, E.N. Sukhina, N.E. Prokhach, I.S. Gromakova
RADIOTHERAPY AND IMMUNOTHERAPY. RESULTS OF CLINICAL TRIALS OF THE COMBINED
APPROACH

Results of clinical trials of the combined anticancer strategy including radiotherapy and immunotherapy are reviewed.

Key words: cancer diseases, radiotherapy, immunotherapy.

Поступила 16.03.15