

Саранцева К.А., Юдин Д.И., Окружникова М.А., Лактионов К.П.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА PD-1 У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК И НАДПОЧЕЧНИКОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

Немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) является ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний во всем мире. Несмотря на успехи последних лет в лечении НМРЛ, до сих пор не удалось достигнуть хороших результатов долгосрочной выживаемости. Новым перспективным направлением лечения НМРЛ во второй линии является использование иммунотерапии ингибиторами точек иммунного контроля. Эта группа препаратов коренным образом изменила взгляд на прогноз пациентов с диссеминированным НМРЛ, прогрессирующим на предшествующей платиносодержащей химиотерапии. В статье представлены результаты программы клинических исследований препарата ниволумаб и разбор клинических случаев его применения у пациентов с НМРЛ и с метастатическим поражением почек и надпочечников.

Ключевые слова: НМРЛ; ингибиторы контрольных точек; иммунотерапия.

Для цитирования: Саранцева К.А., Юдин Д.И., Окружникова М.А., Лактионов К.П. Клинический опыт применения ингибитора PD-1 у больных немелкоклеточным раком легкого с метастатическим поражением почек и надпочечников. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (5): 250–254. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-5-250-254>

Для корреспонденции: Саранцева Ксения Андреевна, аспирант отделения клинических биотехнологий; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. E-mail: sarantsevaka@gmail.com.

Sarantseva K.A., Yudin D.I., Okruzhnova M.A., Laktionov K.P.

CLINICAL EXPERIENCE OF THE USE OF PD-1 INHIBITOR IN PATIENTS WITH NON-CELL LUNG CANCER WITH METASTATIC DAMAGE OF KIDNEYS AND ADRENALS

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, 115478, Russian Federation

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of death from cancer worldwide. Despite the success over recent years in the treatment of NSCLC it has not yet been able to achieve good long-term survival. A new promising direction of NSCLC treatment in the second line is the use of immunotherapy by inhibitors of immune control points. This group of drugs radically changed the outlook on the prognosis of patients with disseminated NSCLC progressing on previous platinum-containing chemotherapy. The article presents the results of a clinical trial program for nivolumab and the analysis of clinical cases of its application in NSCLC patients with metastatic damage of the kidneys and adrenal glands.

Keywords: NSCLC; control point inhibitors; immunotherapy.

For citation: Sarantseva K.A., Yudin D.I., Okruzhnova M.A., Laktionov K.P. Clinical experience of the use of pd-1 inhibitor in patients with non-cell lung cancer with metastatic damage of kidneys and adrenals. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22 (5): 250–254. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-5-250-254>

For correspondence: Ksenya A. Sarantseva, MD, Postgraduate of the Department of Clinical Biotechnologies, Moscow, 115478, Russian Federation. E-mail: sarantsevaka@gmail.com.

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

Acknowledgment. The work has no sponsorship.

Received 30 May 2017

Accepted 22 June 2017

Несмотря на успехи последних лет в лечении немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ), он по-прежнему занимает первое место в мире по летальности среди онкологических заболеваний [1]. К моменту постановки диагноза около 72% всех больных раком лёгкого имеют местно-распространенный или метастатический процесс [2]. Основным методом лечения диссеминированного НМРЛ является химиотерапия на основании платиновых дублетов [3]. Однако на распространённой стадии заболевания классическая цитотоксическая химиотерапия неспособна обеспечить долгосрочные преимущества для большинства пациентов (медиана общей выживаемости варьирует

от 8 до 10 мес, годовая выживаемость не превышает 40%) [4, 5]. Одновременно с ожидаемым терапевтическим эффектом при проведении химиотерапии практически всегда развиваются побочные реакции со стороны различных органов и систем организма. Побочные эффекты химиопрепаратов нередко не позволяют продолжать лекарственное лечение [6, 7]. Цисплатин является основой противоопухолевого лечения НМРЛ, но его применение часто ограничивается развитием тяжёлых побочных реакций, в частности, нефротоксичности [6, 8, 9]. Показано, что у трети пациентов, получающих цисплатин, развивается токсическое поражение почек [10]. Таким образом, нефро-

токсичность – один из главных дозолимитирующих факторов в процессе химиотерапии цисплатином, проявляется повышением уровня креатинина, мочевины, снижением клиренса креатинина, электролитным дисбалансом, главным образом гипонатриемией, гипокалиемией. В течение длительного времени исследователями предлагались различные варианты решения данной проблемы, в частности, синтез менее нефротоксичного карбоплатина, аналога цисплатина [11]. Гипергидратация и введение диуретиков помогают снизить частоту данного вида токсичности, но для проведения гипергидратации имеются ограничения. Тем не менее у трети больных, получающих цисплатин-содержащие схемы, несмотря на профилактические меры, развиваются необратимые повреждения почек. Таким образом, у пациентов с нарушением функции почек в результате назначения препаратов платины возможности проведения химиотерапии во второй линии существенно ограничены. Выраженная токсичность химиотерапии и высокие требования к соматическому состоянию пациента заставляют искать другие методы лечения во второй линии терапии НМРЛ, благоприятные по профилю токсичности и высокоагрессивные по отношению к опухоли. Таргетная терапия является менее токсичным методом лечения, но возможности её применения ограничены сравнительно небольшой группой пациентов с драйверными мутациями [12].

Новым перспективным направлением лечения НМРЛ во второй линии является использование иммунотерапии ингибиторами точек иммунного контроля. Эта группа препаратов коренным образом изменила взгляд на прогноз пациентов с диссеминированным НМРЛ, прогрессирующим на предшествующей платиносодержащей химиотерапии [13]. В двух международных рандомизированных исследованиях CheckMate-057 и CheckMate-017, в которые включались пациенты с неплазматическим и плазматическим НМРЛ соответственно, прогрессирующим на предыдущих линиях лечения, показано существенное увеличение общей выживаемости (ОВ) при более благоприятном профиле токсичности по сравнению с доцетакселом. В обоих исследованиях оценивалась эффективность терапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые 2 нед в сравнении со стандартной терапией – доцетаксел 75 мг/м² внутривенно каждые 3 нед [14, 15].

В исследование CheckMate-017 было включено 272 пациента плоскоклеточным НМРЛ III/IV стадии. При первом промежуточном анализе показано значительное увеличение медианы ОВ в группе ниволумаба – 9,2 мес по сравнению с 6,0 мес в группе доцетаксела ($p < 0,001$). Однолетняя выживаемость составила 42% при терапии ниволумабом и 24% в группе доцетаксела. Не выявлено различий в эффективности в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухоли. При этом нежелательные явления (НЯ), связанные с проводимой терапией, включая признаки гематологической и негематологической токсичности, при применении ниволумаба возникали реже, чем при применении доцетаксела. В группе ниволумаба НЯ любой степени тяжести были зафиксированы у 58%, НЯ 3-й или 4-й степени тяжести были зафиксированы у 7% пациентов; в группе доцетаксела НЯ любой степени тяжести были зафиксированы у 86% пациентов, НЯ 3-й или 4-й степени тяжести были зафиксированы у 55% [14].

В исследование CheckMate-057 было включено 582 ранее леченных пациента с неплазматическим НМРЛ III/IV стадии. Медиана ОВ составила 12,2 мес против 9,4 мес, а однолетняя выживаемость составила 51% против 39% в пользу ниволумаба. Показатели частоты НЯ любой степени тяжести и вызванных любой причиной были схожими в обеих группах, но в группе ниволумаба отмечалось меньшее число НЯ 3-й или 4-й степени тяжести, чем в группе доцетаксела, у 10 и 54% пациентов соответственно [15].

Таким образом, благодаря более низкой частоте развития НЯ, в том числе 3–4-й степени и совершенно иному профилю токсичности, иммунотерапия может применяться даже у пациентов, у которых невозможно провести химиотерапию.

Тем не менее необходима дальнейшая работа для выявления предикторов эффективности, позволяющих определить группу пациентов, которые могут получить максимальную пользу от проводимого лечения. Это даст возможность минимизировать вероятность развития неблагоприятных исходов и побочных эффектов на фоне проводимой терапии.

С 2014 по 2017 г. в отделении клинических биотехнологий РОНЦ им. Н.Н. Блохина 90 пациентов получили лечение ингибиторами контрольных точек во второй линии НМРЛ в рамках международных клинических исследований и программы расширенного доступа к препарату ниволумаб. Проанализировав данные литературных источников и выявленных случаев развития тяжёлых побочных эффектов у пациентов, получавших лечение на базе нашего отделения, мы отнесли к критериям потенциальной неэффективности и высокого риска развития побочных эффектов следующие параметры:

- вовлечённость в опухолевый процесс полых органов, крупных и магистральных сосудов. В случае развития выраженного эффекта пациент может погибнуть не от основного процесса, а от кровотечения либо перфорации полого органа и связанных с этим осложнений;
- наличие сопутствующего аутоиммунного заболевания, либо подозрение на имеющийся аутоиммунный процесс;
- ожидаемая продолжительность жизни менее 6 нед. Это связано в первую очередь с тем, что по данным литературы эффект иммунотерапии полностью реализуется лишь через 2–3 мес после начала терапии;
- плохое соматическое состояние пациента (ECOG 2) и наличие субкомпенсированных состояний и выраженной сопутствующей патологии. Накопленный нами опыт позволяет сделать вывод о том, что пациенты, исходно имеющие тяжёлые нарушения синтетической функции печени, с длительной анемией или тяжёлой сопутствующей патологией, редко достигают времени реализации эффекта. При этом отмечается хороший эффект при сопутствующих хронических инфекциях;
- недооценка пациентом тяжести своего состояния и несвоевременное предоставление лечащему врачу информации о своём состоянии или предоставление искажённой информации может привести к фатальным последствиям.

У пациентов, получавших лечение ингибиторами точек иммунного контроля, могут реализовываться принципиально новые пути развития объективного

ответа, иногда не поддающегося оценке по принятой шкале RESIST 1.1, что требует пересмотра существующего подхода к оценке результатов лечения. Адаптация критериев RECIST 1.1 в IrRECIST и создание IrRC являются новым шагом на пути дальнейшей оптимизации подхода к оценке эффективности лечения у пациентов, получающих иммунотерапию. При правильной оценке эффективности иммунотерапевтических препаратов сократится число случаев раннего и необоснованного прекращения лечения пациентов современными эффективными препаратами и смена режимов терапии на менее эффективные и в большинстве случаев более токсичные схемы химиотерапии [16].

Клиническое наблюдение № 1

Пациент К., 62 лет, госпитализирован в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в мае 2015 г. Из анамнеза заболевания известно, что впервые отметил появление слабости и фебрильной лихорадки в мае 2014 г. В июле 2014 г. пациенту поставлен диагноз: центральный рак правого лёгкого T2N2M0, стадия III A. Гистологическое заключение: плеоморфный рак правого лёгкого.

С учётом распространённости заболевания на первом этапе проведена неоадьювантная полихимиотерапии по схеме: винорельбин (50 мг/м²), гемцитабин (2000 мг/м²), цисплатин (150 мг/м²). Терапия оказалась успешной, была достигнута частичная регрессия опухоли, что позволило выполнить на втором этапе оперативное вмешательство в объёме расширенной правосторонней пневмонэктомии. Однако уже через 4 мес, в феврале 2015 г., при контрольной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости выявлены множественные метастазы в левом лёгком, метастазы в почках и надпочечниках.

С февраля по апрель 2015 г. проведено 8 курсов первой линии препаратом паклитаксел (170 мг/м²) еженедельно и достигнута стабилизация опухолевого процесса. В конце апреля у пациента развилась пневмония единственного лёгкого, проведение химиотерапии было приостановлено. При этом отмечался дальнейший рост метастазов в надпочечниках и левой почке. Одновременно ухудшилась клиническая картина заболевания: нарастание болевого синдрома и сохранение фебрильной лихорадки. В конце мая 2015 г. пациент был госпитализирован в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. В связи с выраженным болевым синдромом, предложено выполнить левостороннюю адреналэктомию, но пациент настаивал на продолжении системной терапии.

Проведено повторное исследование биоптата опухоли и установлен плоскоклеточный вариант НМРЛ. Дополнительно выявлена мутация в гене *KRAS*.

К этому моменту размеры метастаза в правом надпочечнике составляли 5,4×4,6 см, в левом – 9,2×5,6 см; метастаз в левой почке увеличился до 2,6 см (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки). Отмечалось ухудшение клинической картины заболевания: усиление болевого синдрома, требующего наркотического обезболивания, нарушение функции почек

(клиренс креатинина снизился до 36 мл/мин, уровень креатинина вырос до 185 мкмоль/л), развилась анемия II степени (Hb 92 г/дл), лейкоцитоз и сохранялась лихорадка до 38°C. Проведение стандартной химиотерапии при таком состоянии пациента было невозможно.

Учитывая распространённость процесса и анамнез заболевания, пациенту предложили участвовать в программе адресной помощи с применением ингибитора PD-1 – препарата ниволумаб. С 17.07.2015 было начато лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед внутривенно (в/в) в течение 60 мин в условиях стационара.

При контрольном обследовании после четырёх введений препарата (2 мес от начала терапии) в сентябре 2015 г. была отмечена частичная регрессия метастазов в брюшной полости: метастаз в правом надпочечнике уменьшился до 2,1×0,9 см, в левом – до 6,1×3,5 см, метастаз в левой почке уменьшился до 1,7 см (см. рис. 1). Также к этому времени удалось перейти на ненаркотическое обезболивание, нормализовались показатели функции почек (уровень креатинина снизился до 83 мкмоль/л) и уровень гемоглобина (12,6 г/дл). Однако у пациента появились жалобы на усиление кашля и нарастание одышки. При КТ в левом лёгком обнаружены явления аутоиммунного пульмонита 2-й степени (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки). Пациенту была начата терапия метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут и сопутствующая антибиотикотерапия согласно алгоритму ведения иммуноопосредованных НЯ [17]. При контрольном КТ через 2 нед явления пульмонита полностью разрешились (см. рис. 2). Иммунотерапия была продолжена в полном объёме, и через 5 мес после начала терапии пациент полностью отказался от обезболивания.

В марте 2016 г. (время без прогрессирования составило 8 мес) при контрольном обследовании выявлено увеличение размеров очага в левом надпочечнике до 6,0×4,4 см, распространение опухолевой инфильтрации на чревный ствол, селезёночные сосуды, прилегание к поджелудочной железе (рис. 3). С 31.03.16 по 07.04.16 проведён курс конформной

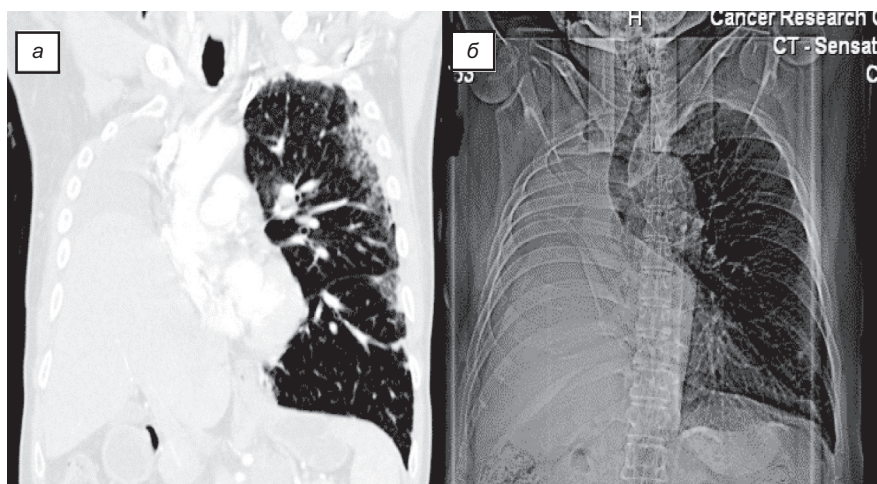


Рис. 3. КТ органов брюшной полости (градиентное прогрессирование метастаза в левом надпочечнике).

а – до лучевой терапии; б – после проведения лучевой терапии.

дистанционной лучевой терапии на метастаз в левом надпочечнике РОД 7 Гр, СОД 42 Гр. Введение препарата прекращено за 1 нед до начала лучевой терапии и возобновлено через 1 нед после завершения. При контрольном обследовании в мае 2016 г. выявлено уменьшение размера метастаза в левом надпочечнике до 4,0×2,8 см (см. рис. 3). Остальные очаги оставались без динамики и не требовали дополнительного контроля. По состоянию на сентябрь 2017 г. пациент уже 26 мес получает иммунотерапию с сохранением стабилизации опухолевого процесса.

Таким образом, нам удалось достичь удовлетворительного контроля над опухолью, полного восстановления функциональных показателей и полного восстановления социальной активности у пациента, который в других условиях мог бы рассчитывать исключительно на симптоматическую терапию.

Клиническое наблюдение №2

П а ц и е н т И., 56 лет, при обследовании в одной из ГКБ г. Москвы было высказано подозрение на туберкулёз верхней доли правого лёгкого. В марте 2014 г. выполнено оперативное вмешательство в объёме верхней лобэктомии с резекцией S6 и клиновидной резекцией правого главного бронха. По данным исследования операционного материала выставлен диагноз плоскоклеточного НМРЛ. При молекулярно-генетическом тестировании не выявлено активизирующих мутаций в гене EGFR и реаранжировки гена ALK.

В сентябре 2014 г. пациент обратился в РОНЦ им. Н.Н. Блохина для определения дальнейшей тактики лечения. При контрольном КТ-обследовании в сентябре 2014 г. выявлено метастатическое поражение почек: в средней трети правой почки опухолевый узел размером 3,3×2,5 см, в левой почке узел размером 4,2×3,7 см. С сентября по декабрь 2014 г. проведено 4 курса химиотерапии первой линии по схеме GP, достигнута стабилизация процесса.

Однако уже феврале 2015 г. отмечен продолженный рост метастатических очагов в почках, метастаз в левый надпочечник (в средней трети левой почки опухолевое образование увеличилось до 5,5×3,3 см, в средней трети правой почки – до 5,0×2,8 см). На совместном консилиуме с онкоурологом из-за быстрого роста опухоли проведение хирургического лечения было признано нецелесообразным. Рекомендовано продолжить системную терапию.

В марте 2015 г. проведено два курса второй линии химиотерапии – доцетаксел в монорежиме, но контроль над заболеванием не был достигнут и при контрольном обследовании выявлено дальнейшее прогрессирование заболевания: образование в правой почке увеличилось до 5,8×3,8 см, в левой почке – до 6,8×4,0 см. В связи с этим решено начать таргетную терапию гефетинибом, которая также оказалась неэффективной.

Учитывая распространённость процесса и анамнез заболевания, пациенту предложили участвовать в программе адресной помощи с применением анти-PD-1 ингибитора – препарата ниволумаб. С 15.07.2015 начато лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед в/в в течение 60 мин. В декабре 2015 после 12 введений препарата наблюдался частичный эффект с уменьшением опухолевой массы на 33%.

Однако при следующей оценке в феврале 2016 г.

отмечено увеличение метастазов в почках, преимущественно за счёт изменения структуры на кистозную (рис. 4, см. 2-ю стр. обложки). По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) метастазы в почках были представлены образованиями с аметаболической зоной в центре и патологическим накоплением радиофармпрепарата по периферии. В это же время был отмечен постепенный рост уровня креатинина.

В апреле 2016 г. уровень креатинина вырос до 300 мкмоль/л, появились эпизоды лихорадки до 37°C. Проведение иммунотерапии было приостановлено. При дообследовании достоверных данных о развитии нефрита не получено. При УЗИ органов брюшной полости отмечено сдавление ворот правой почки увеличенным лимфатическим узлом. Выполнено стентирование правой почки, правого мочеточника. Уже на 1-е сутки отмечено снижение уровня креатинина и мочевины до 1-й степени. Учитывая неоднозначную динамику образований в почках при сохраняющейся стабилизации очагов в грудной клетке, было принято решение о продолжении иммунотерапии ниволумабом до появления признаков однозначного прогрессирования либо непереносимой токсичности.

В мае 2016 г. при очередном ПЭТ-КТ размер образования в паренхиме левой почки составил 6,8×6,5 см, при этом рост был преимущественно за счёт аметаболической зоны, размер которой составил 4 см. Образование в правой почке также выросло за счёт аметаболической зоны, общий размер составил 7,5×5,1 см. Таким образом, однозначно высказаться о наличии и отсутствии прогрессирования было невозможно, и мы продолжили проведение иммунотерапии.

При следующем контроле в начале июля 2016 г. отмечено дальнейшее повышение уровня креатинина до 300 мкмоль/л, нарастание признаков интоксикации, увеличение метаболической активности образования в почках: в правой почке до 8,9×6,5 см, появились признаки врастания в поясничную мышцу и поперечный отросток L3, в левой почке общий объём образования составил 8,1×7,5 см (см. рис. 4). Учитывая прогрессирование, приняли решение о прекращении иммунотерапии и начале симптоматической терапии.

Через 11 мес от начала иммунотерапии, 15.10.2016, наступила смерть больного от декомпенсации сердечной деятельности. Общая выживаемость составила 65 нед (15 мес).

Заключение

На основании нашего опыта можно сказать, что иммунотерапия является новым эффективным методом лечения диссеминированного НМРЛ во второй линии, позволяющим достигнуть приемлемого контроля над опухолевым процессом и удовлетворительного качества жизни, даже у группы пациентов, которым невозможно проводить лечение другими методами. Уникальной особенностью активной иммунотерапии рака является её низкая токсичность по сравнению с другими группами противоопухолевой терапии. Даже при изначально неблагоприятном прогнозе удаётся увеличить продолжительность жизни и улучшить качество жизни больных. Необходимо отметить, что применение ингибиторов

контрольных точек в некоторых случаях сопровождается развитием иммуноопосредованных НЯ. Для купирования этих реакций уже разработаны определённые алгоритмы, которым необходимо следовать [17]. Кроме того, продолжается поиск биомаркеров эффективности иммунотерапии, изучается применение иммунотерапии в комбинациях с другими методами лечения. Полученные результаты позволят ещё больше улучшить прогноз для одной из самых эпидемиологически значимых групп пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J. Clin.* 2015; 65(1): 5–29.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Состояние онкологической помощи населения России в 2014 г.* М.; 2015.
3. NCCN Guidelines Version 2016.
4. Delbaldo C., Michiels S., Syz N., Soria J.C., Le Chevalier T., Pignon J.P. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *J.A.M.A.* 2004; 292(4): 470–84.
5. Argiris A., Schiller J.H. Can current treatments for advanced non-small-cell lung cancer be improved? *J.A.M.A.* 2004; 292(4): 499–500.
6. Переводчикова Н.И. Химиотерапия немелкоклеточного рака легкого – состояние проблемы в 2000 г. *Практическая онкология.* 2000; 3: 29–37.
7. Кондратьев В.Б., Карасева Н.А. Лечение и профилактика осложнений химиотерапии препаратами платины и таксанами. *Практическая онкология.* 2000; 3: 38–42.
8. Wang D., Lippard S.J. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005; (4): 307–20.
9. Cosaert J., Quoix E. Platinum drugs in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer.* 2002; 87(8): 825–33.
10. Arany I., Safirstein R.L. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin. Nephrol.* 2003; (5): 460–4.
11. Pasetto L.M., D'Andrea M.R., Brandes A.A., Rossi E., Monfardini S. The development of platinum compounds and their possible combination. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2006; (1): 59–75.
12. Chan B.A., Hughes B.G. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl. Lung Cancer Res.* 2015; (1): 36–54.
13. Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Окружнова М.А., Перегудова М.В. Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли.* 2016; (3): 17–24.
14. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(2): 123–35.
15. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(17): 1627–39.
16. Юдин Д.И., Лактионов К.П., Саранцева К.А., Черненко П.А.,

Арзуманян А.Л. Системы критериев оценки ответа солидных опухолей при лечении иммуноонкологическими препаратами. *Злокачественные опухоли.* 2017;(1):42–6.

17. Реутова Е.В., Лактионов К.П., Бредер В.В., Саранцева К.А., Окружнова М.А., Перегудова М.В. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов. *Злокачественные опухоли.* 2016; (4): 68–76.

REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J. Clin.* 2015; 65(1): 5–29.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *State of cancer care in the population of Russia in 2014.* Moscow; 2015. (in Russian)
3. NCCN Guidelines Version 2016.
4. Delbaldo C., Michiels S., Syz N., Soria J.C., Le Chevalier T., Pignon J.P. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *J.A.M.A.* 2004; 292(4): 470–84.
5. Argiris A., Schiller J.H. Can current treatments for advanced non-small-cell lung cancer be improved? *J.A.M.A.* 2004; 292(4): 499–500.
6. Perevodchikova N.I. Chemotherapy lung cancer – state of the problem in 2000. *Praktich. onkol.* 2000; 3: 29–37. (in Russian)
7. Kondratiev V.B., Karaseva N.A. Treatment and prevention of complications of chemotherapy with platinum drugs and takanami. *Praktich. onkol.* 2000; 3: 38–42. (in Russian)
8. Wang D., Lippard S.J. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005; (4): 307–20.
9. Cosaert J., Quoix E. Platinum drugs in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer.* 2002; 87(8): 825–33.
10. Arany I., Safirstein R.L. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin. Nephrol.* 2003; (5): 460–4.
11. Pasetto L.M., D'Andrea M.R., Brandes A.A., Rossi E., Monfardini S. The development of platinum compounds and their possible combination. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2006; (1): 59–75.
12. Chan B.A., Hughes B.G. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl. Lung Cancer Res.* 2015; (1): 36–54.
13. Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Breder V.V., Okryzhnova M.A., Peregudova M.V. Immunotherapy for non-small cell lung cancer treatment. *Malignant Tumours.* 2016; 3: 18–24. (in Russian)
14. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(2): 123–35.
15. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(17): 1627–39.
16. Yudin D.I., Laktionov K.P., Sarantseva K.A., Chernenko P.A., Arzumanyan A.L. Systems of response evaluation criteria in solid tumors in immunooncology treatment. *Malignant Tumours.* 2017; (1): 42–6. DOI:10.18027/2224-5057-2017-1-42-46
17. Reutova E.V., Laktionov K.P., Breder V.V., Sarantseva K.A., Okryzhnova M.A. et al. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy. *Malignant Tumours.* 2016; 4: 66–74. (in Russian)

Поступила 30.05.17
Принята к печати 22.06.17

Figure 1 displays four axial CT scans (a, b, c, d) showing the segmentation of the pancreas. The scans are labeled with patient information and technical details. (a) shows the pancreas segmented in red. (b) shows the pancreas segmented in blue. (c) shows the pancreas segmented in red. (d) shows the pancreas segmented in red. The scans are labeled with patient information and technical details.

Рис. 2. КТ органов грудной клетки.
а – признаки пневмонита II степени; б – полное разрешение пневмонита.

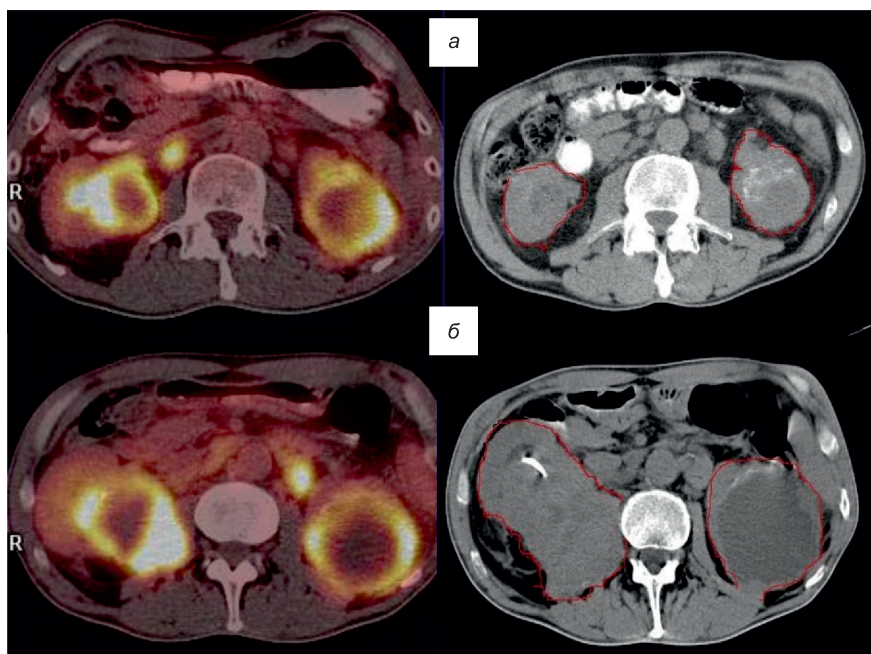
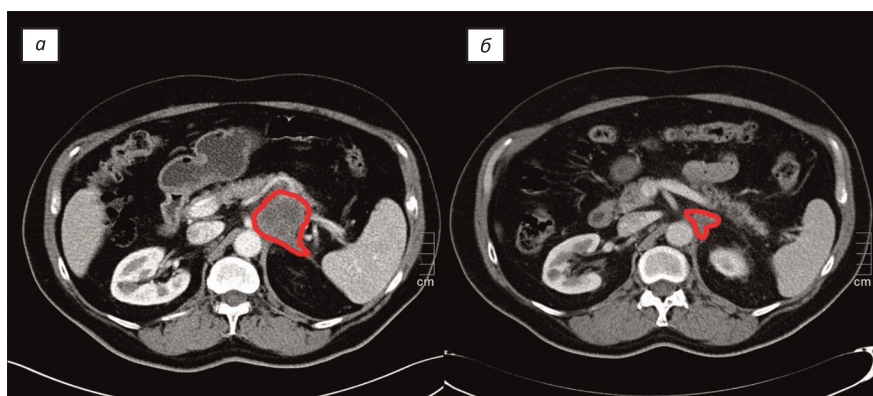


Рис. 4. Накопление РФП в правой и левой почке.
а – при оценке в феврале 2016 г., б – при оценке в
июле 2016 г.