

Ингибиторы контрольных точек в терапии немелкоклеточного рака легкого при прогрессировании в головной мозг (клиническое наблюдение)

Л.Ю. Владимирова, И.Л. Попова, Н.А. Абрамова, М.А. Теплякова[✉], teplyakova0308@gmail.com, Н.М. Тихановская, А.А. Льянова, А.Э. Сторожакова, Л.А. Рядинская, С.Н. Кабанов, Е.А. Калабанова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Резюме

Развитие нового направления противоопухолевой лекарственной терапии – иммунотерапии с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек, нацеленных на PD-1/PD-L1, – в значительной степени изменило подходы к лечению распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Многие клинические исследования показали клиническую пользу, а также длительный эффект этих препаратов. В настоящее время актуальна проблема лечения пациентов после прогрессирования заболевания на фоне применения ингибиторов контрольных точек. Не меньшим по актуальности является вопрос выбора правильной и максимально эффективной тактики лечения больных НМРЛ при олигопрогрессировании, а также абскопальном эффекте. В данной работе приведено описание клинического случая пациентки с аденокарциномой легкого без драйверных мутаций с PD-L1-позитивным статусом, которой после химиотерапии второй линии лечения по поводу прогрессирования заболевания проведено лечение ниволумабом, а также после олигопрогрессирования заболевания в головной мозг проведена стереотаксическая лучевая терапия метастатического поражения и продолжена терапия ниволумабом. Достигнут частичный регресс метастазов с длительным сохранением эффекта на фоне продолжающегося лечения ниволумабом в течение 24 мес. Отмечается удовлетворительная переносимость терапии: нежелательных явлений не наблюдалось. Пациентка сохраняет полученный результат в течение 1,5 лет.

Ключевые слова: ниволумаб, немелкоклеточный рак легкого, метастазы в головной мозг, абскопальный эффект, лучевая терапия, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек

Для цитирования: Владимирова Л.Ю., Попова И.Л., Абрамова Н.А., Теплякова М.А., Тихановская Н.М., Льянова А.А., Сторожакова А.Э., Рядинская Л.А., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А. Ингибиторы контрольных точек в терапии немелкоклеточного рака легкого при прогрессировании в головной мозг (клиническое наблюдение). *Медицинский совет.* 2022;16(9):186–192. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-186-192>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Checkpoint inhibitors in non-small cell lung carcinoma therapy for progression to the brain (clinical observation)

Lyubov Yu. Vladimirova, Irina L. Popova, Natalia A. Abramova, Maria A. Teplyakova[✉], teplyakova0308@gmail.com, Natalia M. Tikhonovskaya, Aza A. Lianova, Anna E. Storozhakova, Lyudmila A. Ryadinskaya, Sergey N. Kabanov, Elena A. Kalabanova

National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

Abstract

The development of a new area of antitumor drug therapy, immunotherapy using immune checkpoint inhibitors targeting PD-1/PD-L1, has significantly changed approaches to the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Many clinical trials have demonstrated the clinical benefit as well as the long-term effect of these drugs. Currently, the problem of treatment of patients after disease progression against the background of the use of checkpoint inhibitors is relevant. Equally relevant is the issue of choosing the correct and most effective treatment tactics for NSCLC patients with oligoprogression, as well as with abscopal effect. This paper describes a clinical case of a patient with lung adenocarcinoma without driver mutations with PD-L1-positive status, who was treated with nivolumab after second-line chemotherapy for disease progression, and after oligoprogression of the disease into the brain was given stereotactic radiotherapy of metastatic lesion and continued therapy with nivolumab. Partial regression of metastases was achieved with a prolonged effect on the background of continued treatment with nivolumab for 24 months. Tolerability of therapy was satisfactory: no adverse events were observed. The patient retained the result for 1.5 years.

Keywords: nivolumab, non-small cell lung cancer, brain metastases, abscopic effect, radiation therapy, immunotherapy, checkpoint inhibitors

For citation: Vladimirova L.Yu., Popova I.L., Abramova N.A., Teplyakova M.A., Tikhanovskaya N.M., Lianova A.A., Storozhakova A.E., Ryadinskaya L.A., Kabanov S.N., Kalabanova E.A. Checkpoint inhibitors in non-small cell lung carcinoma therapy for progression to the brain (clinical observation). *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(9):186–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-186-192>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легких является ведущей причиной смерти от рака во всем мире [1]. Крупные клинические исследования показали, что некоторые виды молекулярно-направленной терапии способны успешно лечить пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Использование ингибиторов контрольных точек, нацеленных на PD-1/PD-L1, получило широкое распространение в клинической практике [2].

Разработка ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) значительно изменила подход к лечению рака легких, продемонстрировав общее улучшение выживаемости [3]. Современные ИКТ – ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб и дурвалумаб были одобрены во многих странах для лечения пациентов с НМРЛ на основании клинических испытаний III фазы [4–8]. Кроме того, лечение ИКТ или ИКТ в сочетании с химиотерапией показало преимущество над химиотерапией в качестве терапии первой линии [9, 10]. Однако большинство пациентов с НМРЛ в конечном итоге приобретают резистентность к лечению ИКТ. В настоящее время цитотоксическая химиотерапия является стандартным методом лечения распространенного НМРЛ после прогрессирования на фоне лечения ИКТ. Было опубликовано несколько сообщений о повторном введении ИКТ после прогрессирования у пациентов с меланомой, которые включали монотерапию ипилимумабом или комбинированную терапию с ипилимумабом и ниволумабом [11, 12]. Эти сообщения показали, что продолжение терапии ИКТ после прогрессирования может быть эффективным для некоторых пациентов [13, 14].

Выбор пациентов, подходящих для продолжения терапии ИКТ после прогрессирования, определил актуальность случая из практики, который с согласия пациентки мы хотим предложить вниманию читателей.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка Т. 69 лет находилась на обследовании и лечении в нашем учреждении с 10.05.2018.

Особенности течения заболевания

Пациентка отметила появление кашля в мае 2017 г., за медицинской помощью не обращалась. В апреле 2018 г. обратилась к врачу общеклинической сети, где при обследовании на рентгенограмме органов грудной клетки выявлено затемнение в правом легком. Выполнены компьютерная томограмма грудной клетки, фибробронхоскопия – выявлена периферическая опухоль нижней доли правого легкого с централизацией. При гистологи-

ческом исследовании обнаружена немелкоклеточная карцинома (аденокарцинома). Обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

При пересмотре КТ грудной клетки: периферическое образование 3,0 x 2,4 см с повреждением правого сегментарного (9-го сегмента) бронха. В легочной ткани справа мтс-очаг до 2,7 см в прилегающей зоне опухоли, связанный с костальной плеврой, внутригрудные лимфоузлы: верхнесредостенные до 2,0 см, ретрокаважные до 2,3 см, бифуркационные до 1,6 см, аортального окна до 1,2 см, бронхопюльмональные справа до 1,3 см. Костные структуры без структурных и деструктивных изменений.

Выполнено КТ головного мозга: вещество мозга без очагов, пазухи воздушны, костные структуры без деструкции. На КТ органов брюшной полости и малого таза: в печени без очагов, забрюшинные лимфоузлы не увеличены, костные структуры без деструкции.

ФБС №566/39589. Заключение: перибронхиально-узловой с-г нижней доли правого легкого с поражением 8, 9, 10-го сегментов.

При пересмотре ГА в биоптатах пласты карциномы, вероятнее всего, аденокарциномы. Материал передан для поиска молекулярно-генетических мишеней.

В результате проведенного обследования был установлен клинический диагноз: (С34.3). Периферический с централизацией рак нижней доли правого легкого с мтс в нижнюю долю правого легкого Т3N3M0, ст. IIIB, кл. гр. II.

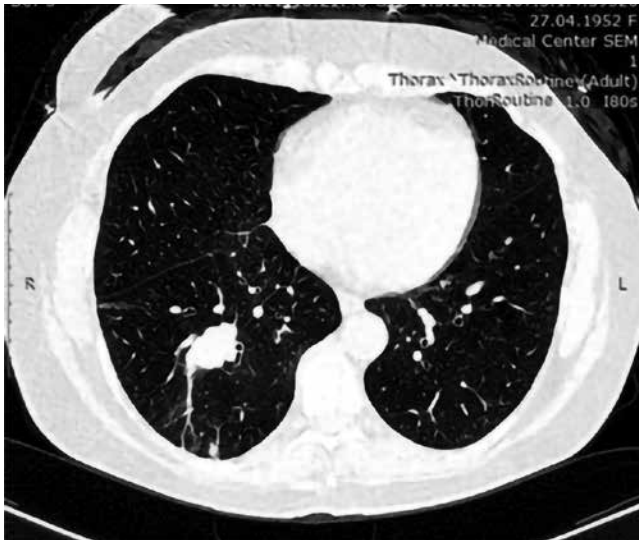
С мая по июль 2018 г. проведено 3 курса ПХТ 1-й линии, введено в каждом: цисплатин 75 мг/м² и гемцитабин 1000 мг/м² в/в кап. с перерывом в 21 день.

При контрольной КТ в августе 2018 г. периферическая с централизацией опухоль нижней доли правого легкого 1,9 x 2,1 см с тяжами к костальной плевре, гиповентиляция, пневмонит нижней доли справа, в S9 мтс-очаг 2,12 см, в динамике отмечается уменьшение размеров опухолевого узла и ранее выявленного мтс-очага в нижней доле правого легкого, появление ранее не определявшихся немногочисленных метастатических очагов в легких с обеих сторон до 0,9 см (наибольший справа на границе S7-S10) и внутригрудных антекаважных лимфоузлов до 1,1 см. Остальные внутригрудные лимфоузлы: без значимой динамики. Таким образом, отмечено прогрессирование за счет появления новых очагов.

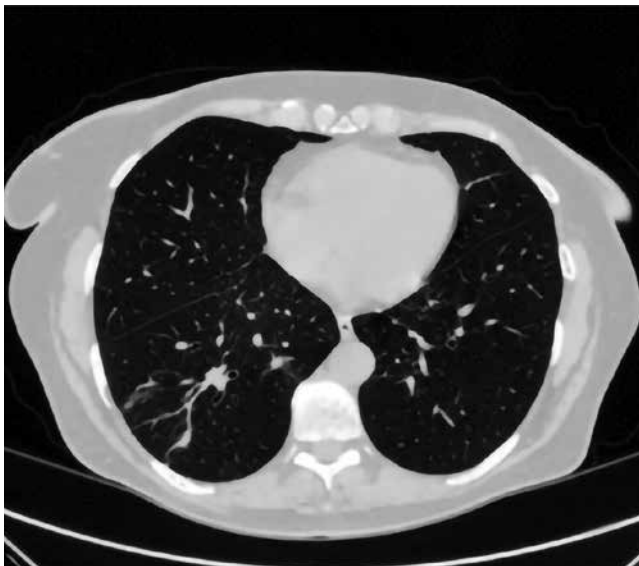
СРКТ головного мозга (август 2018 г.): вещество мозга без очагов, пазухи воздушны, костные структуры без деструкции.

ФБС (август 2018 г.): состояние после 3 курсов ПХТ по поводу рака правого легкого без выраженной эндоскопической динамики. Перибронхиально-узловой с-г V8 правого легкого.

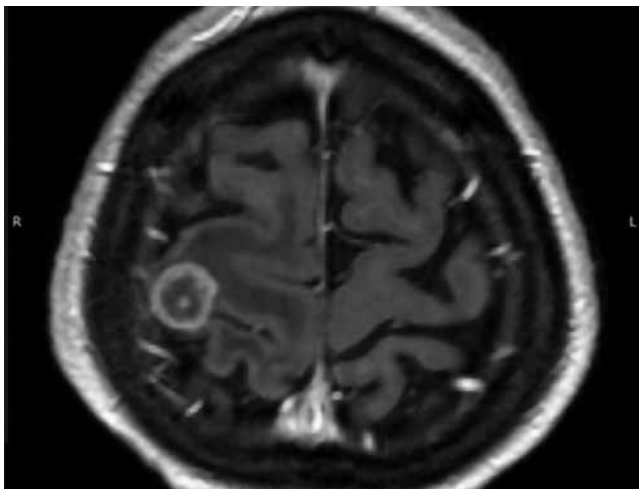
● **Рисунок 1.** До начала терапии ниволумабом
● **Figure 1.** Before nivolumab therapy



● **Рисунок 2.** После 7 введений ниволумаба
● **Figure 2.** After 7 treatments with nivolumab



● **Рисунок 3.** Метастатический очаг правой теменной доли
● **Figure 3.** Metastatic focus of the right parietal lobe



Выполнена ИГХ (в сентябре 2018 г.): морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствует G3 аденокарциноме (TTF-1+) солидного строения с инвазией стенки бронха.

С сентября 2018 по ноябрь 2018 г. проведено 3 курса 2-й линии ПХТ, введено в каждом: цисплатин 75 мг/м², паклитаксел 175 мг/м² в/в кап., каждые 3 нед.

При контрольной СРКТ органов грудной клетки в ноябре 2018 г. периферическая с централизацией опухоль нижней доли правого легкого 2,4 x 2,2 см без динамики от 08.2018 г., гиповентиляция нижней доли справа, пульмонит средней доли справа, с обеих сторон мтс-очагов до 2,5 см (наибольший справа), справа среднедолевой бронх сужен, деформирован. Внутригрудные лимфоузлы: ретрокаваальные до 1,4 см, бифуркационные до 1,8 см, аортального окна до 1,5 см, бронхопульмональные справа до 2,4 см. Забрюшинные лимфоузлы до 1,3 см. Костные структуры без структурных и деструктивных изменений. В динамике с 08.2018 г. отмечается увеличение размеров бронхопульмональных лимфоузлов справа, мтс-очагов правого легкого, уменьшение размера ретрокаваальных, аортальных лимфоузлов. По критериям RECIST – прогрессирование процесса.

СРКТ органов брюшной полости и малого таза: в печени без очагов, забрюшинные лимфоузлы увеличены: перигастральные до 1,7 см, парааортальные до 1,7 см, костные структуры без деструкции.

СРКТ головного мозга: вещество мозга без очагов, пазухи воздушны, костные без деструкции.

Параллельно, как было сказано ранее, выполнялись молекулярно-генетические исследования опухоли, по результатам которых мутаций в гене *EGFR*, а также в генах *ALK* и *ROS1* обнаружено не было. Однако при оценке статуса экспрессии гена *PD-L1* выявлена экспрессия PD-L1 95%.

С учетом полученных данных о гиперэкспрессии PD-L1, с декабря 2018 г. начата 3-я линия противоопухолевой терапии ниволумабом 3 мг/кг 1 раз в 14 дней, проведено 5 курсов.

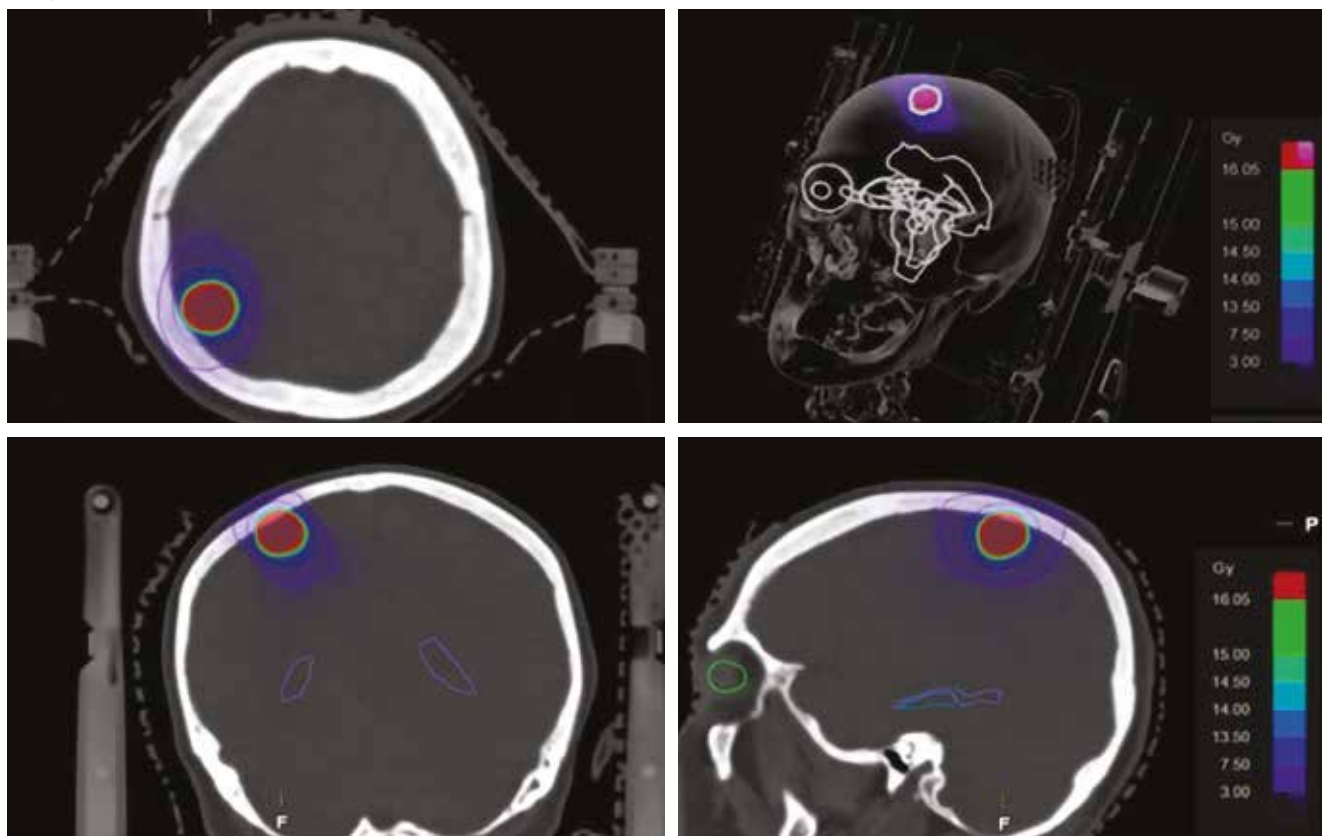
При контрольной СРКТ в феврале 2019 г.: в нижней доле правого легкого периферическая с централизацией опухоль 2,2 x 2,4 x 3,2 см. С обеих сторон метастатические очаги до 0,8 см. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены. В динамике уменьшение размера метастатических очагов обоих легких, увеличение ателектазированной легочной ткани от 23.11.2018 г., размер опухоли без существенной динамики. Эффект по RECIST – стабилизация.

Продолжена терапия ниволумабом 3 мг/кг 1 раз в 14 дней.

СРКТ-контроль в апреле 2019 г. после 7 курсов, эффект по RECIST – полный регресс.

Продолжена терапия ниволумабом. Со стороны легких и лимфоузлов полный регресс сохранялся, но в июне 2019 г. при МРТ головного мозга выявлен конвекситальный в правой теменной доле мтс-очаг 7 мм с зоной перифокального вазогенного отека, который при повторной МРТ через 1 мес. (июль 2019 г.) увеличился до 15 мм с зоной перифокального вазогенного отека до 30 мм (рис. 3).

● **Рисунок 4.** Стереотаксическая лучевая терапия на метастазы в головном мозге
 ● **Figure 4.** Stereotactic radiation therapy for brain metastases



Консилиумом онкоцентра, с учетом олигопрогрессии, было решено продолжение иммунотерапии и выполнение стереотаксиса на очаг в головном мозге.

В августе 2019 г. проведен сеанс дистанционной стереотаксической лучевой терапии на линейном ускорителе Novalis Tx, Varian с использованием методики стереотаксической радиохирургии (SRS) на метастаз правой теменной доли головного мозга $V = 2,0 \text{ см}^3$. Доставка дозы реализована 3 динамическими ротациями. СОД = 24 Гр, РОД = 24 Гр, 1 фракция.

По результатам лучевой терапии выполнена МРТ головного мозга (сентябрь 2019 г.): в сравнении с МРТ от 19.08.2019 г. отмечается уменьшение размеров ранее выявленного образования, а также уменьшение степени выраженности перифокального отека.

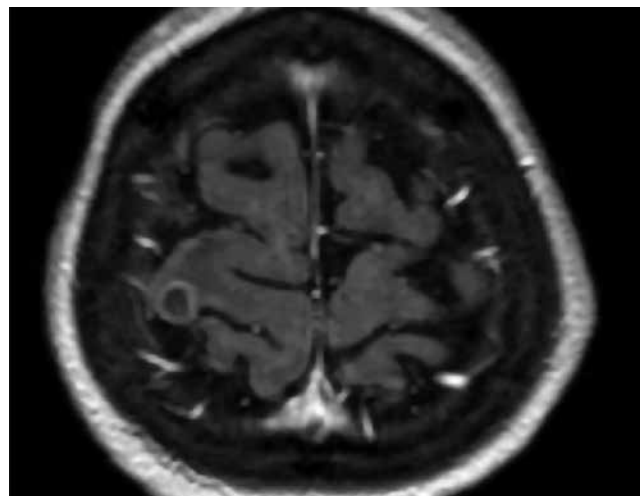
При обследовании в ноябре 2019 г.: МР-картина неполного патоморфоза кистозного мтс-поражения в правой теменной доле, стабилизация с 23.09.2019 г., в легких справа в средней и нижней долях участки пневмосклероза. Продолжена иммунотерапия ниволумабом 3 мг/кг 1 раз в 2 нед.

В январе 2020 г. при МРТ ГМ: МР-картина уменьшения объема солитарного мтс в правой теменной доле (положительная динамика). По данным СРКТ других мтс нет. Продолжена терапия ниволумабом в том же режиме.

При контрольной МРТ ГМ в июне 2020 г.: в сравнении с МРТ-исследованием от января 2020 г. динамика положительная в виде некоторого уменьшения размеров новообразования в правой теменной доле.

При контрольном обследовании в июне и августе 2020 г. по данным СРКТ новых очагов не определяется, по данным МРТ ГМ признаки стабилизации метастазов правой полушария. Продолжены курсы иммунотерапии по схеме: ниволумаб 3 мг/кг 1 раз в 14 дней до декабря 2020 г. Нежелательных явлений у пациентки не было. В настоящее время признаков прогрессирования заболевания нет. Пациентка находится на динамическом наблюдении. Таким образом, общая выживаемость составила 40 мес., время до появления мтс в головной мозг – 14 мес., продолжительность иммунотерапии ниволумабом – 24 мес.

● **Рисунок 5.** После стереотаксической лучевой терапии
 ● **Figure 5.** After stereotactic radiotherapy



ОБСУЖДЕНИЕ

Метастазы в центральную нервную систему (ЦНС) встречаются у 24–44% пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [15]. Прогноз для пациентов с метастазами в ЦНС зависит от нескольких факторов, таких как возраст, работоспособность, количество метастазов в головной мозг, контроль системного заболевания и наличие неврологических симптомов [16, 17]. Однако прогноз в целом неблагоприятный, средняя продолжительность жизни составляет около 7 мес. [17].

Стандартные подходы к лечению метастазов в головной мозг в основном являются локальными и включают хирургическое вмешательство и лучевую терапию. Основным недостатком этих стратегий является необходимость отложить системное лечение, которое может иметь решающее значение у пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием. Фактически 15% пациентов не получают дальнейшую системную терапию после проведения тотального облучения головного мозга (ТОГМ) из-за ранней смерти или плохой работоспособности [18]. Кроме того, ТОГМ часто приводит к долгосрочному снижению когнитивных функций [19].

В соответствии с текущими рекомендациями, разработанными Европейским обществом медицинской онкологии, системная терапия в отличие от локальной терапии на ГМ может использоваться у пациентов с метастазами в мозг, которые протекают бессимптомно, или испытывают лишь минимальные неврологические симптомы [20]. Эта рекомендация подтверждается результатами нескольких клинических испытаний, оценивающих роль иммунотерапии в лечении метастазов в головной мозг [18, 21, 22]. Важно отметить, что отсрочка лучевой терапии до развития симптомов, по-видимому, не имеет неблагоприятного влияния на дальнейшее течение заболевания [18, 21]. На сегодняшний день доступно достаточно мало данных об эффективности и безопасности продолжения терапии ИКТ. Насколько нам известно, доступные на сегодняшний день данные о клинической пользе от продолжения лечения чекпойнт-ингибиторами у пациентов с распространенным НМРЛ ограничены.

Ниволумаб представляет собой полностью человеческое антитело IgG4 к PD-1, которое было одобрено в терапии второй и последующих линий распространенного НМРЛ на основании результатов двух клинических исследований, демонстрирующих более высокую выживаемость при терапии ниволумабом по сравнению с доцетакселом [4, 5]. Данные относительно активности ниволумаба в ЦНС отсутствуют.

Одобрение ингибиторов иммунных контрольных точек против PD-1 для терапии НМРЛ изменило парадигму лечения. Представленный нами случай согласуется с данными S.B. Goldberg et al. [23], где была продемонстрирована внутричерепная активность и ответ на ниволумаб в небольшом исследовании на группе из 5 пациентов с НМРЛ и появлением метастазов в ГМ.

Важно отметить, что нежелательных явлений 3–4-й степени не наблюдалось. Однако нельзя сделать однозначных выводов из-за небольшого размера выборки.

Следует отметить, что в нашем клиническом наблюдении описан пациент с небольшим бессимптомным метастатическим поражением головного мозга.

Механизм действия ниволумаба на ЦНС также нуждается в уточнении. В частности, отсутствуют данные о концентрациях соединения в спинномозговой жидкости. Было высказано предположение, что этот эффект связан с «высвобожденными» Т-клетками, которые пересекают гематоэнцефалический барьер.

В целом наши данные предполагают, что ниволумаб в сочетании с лучевым лечением может проявлять внутричерепную активность у пациентов с НМРЛ и метастазами в ЦНС.

Эффективность лучевой терапии (ЛТ) в последние десятилетия в значительной степени повысилась, в основном благодаря улучшенному планированию лечения, визуализации и новым методам облучения. С другой стороны, предположения улучшить терапевтический индекс ЛТ путем комбинирования его с такими препаратами, как ингибиторы репарации ДНК, проапоптотические или антиангиогенные препараты, не были оправданы [24]. Однако с тех пор, как началась «эра иммунотерапии» в онкологии, появились новые результаты и подходы, основанные на сочетании лучевой терапии с иммунотерапией. Большой объем экспериментальных данных предоставил достаточно доказательств того, что некоторые эффекты ионизирующего излучения способствуют активации противоопухолевого иммунитета [25]. Широко известно, что ЛТ действует не только цитотоксически, но и может во многом изменить среду опухоли, в частности, модулируя иммунный ответ, и привести к абскопальному эффекту [26], что дает обоснование использования ИКТ в сочетании с ЛТ для повышения терапевтического ответа лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя нами описан единичный случай, мы считаем его ценным, поскольку перед каждым врачом стоит задача в определении оптимальной стратегии лечения для каждого пациента с НМРЛ с метастазами в головной мозг индивидуально, опираясь на максимально эффективные опции в лечении этого прогностически неблагоприятного и трудно поддающегося лечению метастазирования. Этот случай может свидетельствовать о потенциальной эффективности непрерывной терапии ИКТ в сочетании с локальными методами контроля над отдельными новыми метастатическими очагами, в частности, в головном мозге, у отдельных пациентов с распространенным НМРЛ, прогрессирующим после достижения первоначального клинического эффекта от лечения. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности и безопасности продолжения терапии ИКТ у пациентов с НМРЛ. Большой и постоянно растущий объем доклинических и клинических данных, касаю-

щихся комбинации ИКТ с лучевой терапией, отражает огромный интерес научного и медицинского сообщества к иммунорadioтерапии. Имеются положительные результаты в клинике. Также предстоит решить и разобраться в определении наилучших последовательностей и схем лечения, которых следует придерживаться при сочетании ЛТ с ИКТ: какие биомаркеры необходимо учитывать при

отборе больных для иммунорadioтерапии, как увеличить (все еще очень ограниченное) количество системных противоопухолевых реакций, приводящих к абскопальному эффекту и др.



Поступила / Received 28.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2022
Принята в печать / Accepted 17.03.2022

Список литературы / References

1. Miller K.D., Goding Sauer A., Ortiz A.P., Fedewa S.A., Pinheiro P.S., Tortolero-Luna G. et al. Cancer Statistics for Hispanics/Latinos, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:425–445. <https://doi.org/10.3322/caac.21494>.
2. Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Кабанов С.Н., Абрамова Н.А., Телякова М.А. и др. Некоторые аспекты применения ниволумаба в лечении метастатической меланомы (клинические наблюдения). *Медицинский совет*. 2021;(9):64–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-64-74>.
3. Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Кабанов С.Н., Абрамова Н.А., Телякова М.А. et al. Some aspects of nivolumab administration in treatment for metastatic melanoma (clinical cases). *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(9):64–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-64-74>.
4. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Czoszi T., Brahmer J.R. et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):537–546. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>.
5. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627–1639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>.
6. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P., Crino L., Eberhardt W.E., Poddubska E. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123–135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>.
7. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Perez-Gracia J.L., Han J.Y. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540–1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7).
8. Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D., Park K., Ciardiello F., von Pawel J. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255–265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X).
9. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R. et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919–1929. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>.
10. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Czoszi T., Brahmer J.R. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823–1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
11. Gandhi L., Rodriguez-Abreu D., Gadgeel S., Esteban E., Felip E., Garassino M.C. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.
12. Pollack M.H., Betof A., Dearden H., Rapazzo K., Valentine I., Shoushtari A.N. et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol*. 2018;29(1):250–255. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx642>.
13. Lebbe C., Weber J.S., Maio M., Neyns B., Harmankaya K., Wolchok J.D. et al. Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. *Ann Oncol*. 2014;25(11):2277–2284. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu441>.
14. Watanabe H., Kubo T., Ninomiya K., Kudo K., Minami D., Murakami E. et al. The effect and safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge in non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(8):762–765. <https://doi.org/10.1093/jcco/hyz066>.
15. Fujita K., Uchida N., Kanai O., Okamura M., Nakatani K., Mio T. Retreatment with pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with nivolumab: Emerging reports of 12 cases. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81(6):1105–1109. <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3585-9>.
16. Nayak L., Lee E.Q., Wen P.Y. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(1):48–54. <https://doi.org/10.1007/s11912-011-0203-y>.
17. Gaspar L., Scott C., Rotman M., Asbell S., Phillips T., Wasserman T. et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(4):745–751. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(96\)00619-0](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(96)00619-0).
18. Sperduto P.W., Kased N., Roberge D., Xu Z., Shanley R., Luo X. et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2012;30(4):419–425. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0527>.
19. Lee D.H., Han J.Y., Kim H.T., Yoon S.J., Pyo H.R., Cho K.H. et al. Primary chemotherapy for newly diagnosed nonsmall cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain radiotherapy administered first: result of a randomized pilot study. *Cancer*. 2008;113(1):143–149. <https://doi.org/10.1002/cncr.23526>.
20. Attia A., Page B.P., Lesser G.J., Chan M. Treatment of radiation-induced cognitive decline. *Curr Treat Options Oncol*. 2014;15(4):539–550. <https://doi.org/10.1007/s11864-014-0307-3>.
21. Peters S., Adjei A.A., Gridelli C., Reck M., Kerr K., Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl. 7):vii56–vii64. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds226>.
22. Robinet G., Thomas P., Breton J.L., Léna H., Gouva S., Dabouis G. et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) protocol 95-1. *Ann Oncol*. 2011;12(1):59–67. <https://doi.org/10.1023/a:1008338312647>.
23. Besse B., Le Moulec S., Senellart H., Mazieres J., Barlesi F., Dansin E. et al. Phase II study of bevacizumab in combination with first-line chemotherapy or second-line erlotinib in non-squamous NSCLC patients with asymptomatic untreated brain metastases (ML21823). *Ann Oncol*. 2012;23:ix426. [https://doi.org/10.1016/S0923-7534\(20\)33897-7](https://doi.org/10.1016/S0923-7534(20)33897-7).
24. Goldberg S.B., Gettinger S.N., Mahajan A., Chiang A.C., Herbst R.S., Szoln M. et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):976–985. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30053-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30053-5).
25. Chargari C., Magne N., Guy J.-B., Rancoule C., Levy A., Goodman K.A., Deutsch E. Optimize and refine therapeutic index in radiation therapy: overview of a century. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:58–67. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.03.001>.
26. Formenti S.C., Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(4):256–265. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs629>.
27. Frey B., Rückert M., Deloch L., Rühle P.F., Derer A., Fietkau R., Gaipl U.S. Immunomodulation by ionizing radiation-impact for design of radio-immunotherapies and for treatment of inflammatory diseases. *Immunol Rev*. 2017;280(1):231–248. <https://doi.org/10.1111/imr.12572>.

Информация об авторах:

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>; vlu@aaanet.ru
Попова Ирина Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-4865-8832>; sofra09@rambler.ru

Абрамова Наталия Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0001-7793-9794>; pylulkin@mail.ru

Теплякова Мария Андреевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0002-1957-4931>; teplyakova0308@gmail.com

Тихановская Наталья Михайловна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0001-5139-2639>; ntihanovskaya@mail.ru

Льянова Аза Ахметовна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>; SPIN-код: 5292-6017; blackswan-11@mail.ru

Сторожакова Анна Эдуардовна, к.м.н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>; Scopus Author ID: 57045921800; Researcher ID: U-6202-2019; SPIN-код: 2804-7474; maymur@list.ru

Рядинская Людмила Алексеевна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0002-5964-2513>; riadinskaya10@mail.ru

Кабанов Сергей Николаевич, к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0001-8628-4240>; Scopus Author ID: 57045732600; Researcher ID: V-3023-2019; SPIN-код: 6369-0824; introitus@mail.ru

Калабанова Елена Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>; Scopus Author ID: 57046062200; Researcher ID: V-2943-2019; SPIN-код: 9090-3007; alenakalabanova@mail.ru

Information about the authors:

Lyubov Yu. Vladimirova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>; vlu@aaanet.ru

Irina L. Popova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4865-8832>; sofira09@rambler.ru

Natalia A. Abramova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7793-9794>; pylulkin@mail.ru

María A. Teplyakova, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1957-4931>; teplyakova0308@gmail.com

Natalia M. Tikhonovskaya, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5139-2639>; ntihanovskaya@mail.ru

Aza A. Lianova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>; blackswan-11@mail.ru

Anna E. Storozhakova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of antitumor drug therapy No. 2, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>; Scopus Author ID: 57045921800; Researcher ID: U-6202-2019; maymur@list.ru

Lyudmila A. Ryadinskaya, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5964-2513>; riadinskaya10@mail.ru

Sergey N. Kabanov, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8628-4240>; Scopus Author ID: 57045732600; Researcher ID: V-3023-2019; introitus@mail.ru

Elena A. Kalabanova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>; Scopus Author ID: 57046062200; Researcher ID: V-2943-2019; alenakalabanova@mail.ru