

Клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого

Е.С. Денисова^{1,2}
М.С. Ардзинба¹✉,
e-mail: merabii@mail.ru

К.К. Лактионов^{1,3}
Д.И. Юдин¹
К.А. Саранцева¹

Г.В. Щербакова²
Н.В. Мариниченко¹

¹ Национальный медицинский онкологический центр им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Иммунотерапия представляет собой наиболее перспективный метод в лечении рака легкого, особенно в связи с быстрой разработкой моноклональных антител, нацеленных на ингибирование контрольных точек иммунитета: антиCTLA-4, антиPD-1, антиPD-L1. Классические иммуноопосредованные нежелательные явления, которые встречаются при этом методе лечения, могут поражать несколько органов, включая легкие. Пневмонит является потенциально опасным для жизни осложнением и зачастую требует быстрого лечения высокими дозами кортикостероидов и антибактериальными препаратами.

Мы приводим случай 67-летнего пациента с первично-множественными злокачественными опухолями гортани и левого легкого после комбинированного лечения и неполного курса лечения Ниволумабом, осложненного иммуноопосредованным пневмонитом.

В этом отчете подчеркивается важность лечения пациентов с противопоказаниями к проведению химиотерапии при необходимости проведения специфического противоопухолевого лечения, а также своевременного выявления редкого, но опасного нежелательного явления: иммуноопосредованного пневмонита, возникающего на фоне лечения ингибиторами контрольных точек иммунитета.

Таким образом, зная частоту развития нежелательных явлений при использовании ингибиторов PD-1 и PD-L1, а также возможное наличие у больных сопутствующей патологии, врачам будет легче принимать обоснованные решения в лечении пациентов, а понимание взаимодействия опухоли и иммунной системы поможет определить лучшие предикторы ответа и дальнейшее улучшение результатов лечения больных с НМРЛ.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы контрольных точек иммунитета, пневмонит, PD-1, ниволумаб, клинический случай, иммуноопосредованные нежелательные явления

Для цитирования: Денисова Е.С., Ардзинба М.С., Лактионов К.К., Юдин Д.И., Саранцева К.А., Щербакова Г.В., Мариниченко Н.В. Клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого. *Медицинский совет.* 2020;(9):258–264. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-258-264.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A case report of immune-related pneumonitis after combined treatment of non small cell lung cancer

Elena S. Denisova^{1,2}
Merab S. Ardzinba¹✉,
e-mail: merabii@mail.ru

Konstantin K. Laktionov¹
Denis I. Yudin¹
Ksenia A. Sarantseva¹

Galina V. Shcherbakova¹
Nataliya V. Marinichenko¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Immunotherapy is the most promising method in the treatment of lung cancer, especially in connection with the rapidly growing development of monoclonal antibodies aimed at inhibiting immune checkpoints: anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1. Classic immuno-mediated adverse events that occur with this method of treatment can affect several organs, including the lungs. Pneumonitis is a potentially life-threatening complication and often requires rapid treatment with high doses of corticosteroids and antibacterial drugs.

We present the case of a 67-year-old patient with primary multiple malignant tumors of the larynx and left lung after combined treatment and incomplete treatment with Nivolumab, complicated by immuno-mediated pneumonitis.

This report highlights the importance of treating patients with contraindications to chemotherapy when specific antitumor

treatment is required, as well as timely detection of a rare but dangerous adverse event: immuno-mediated pneumonitis that occurs during treatment with immune checkpoint inhibitors.

Thus, knowing the frequency of adverse events when using PD-1 and PD-L1 inhibitors, as well as the possible presence of comorbidities in patients, will make it easier for doctors to make informed decisions in the treatment of patients, and understanding the interaction of the tumor and the immune system will help determine the best predictors of response and further improve the results of treatment of patients with NSCLC.

Keywords: Non small cell lung cancer, pneumonitis, Immune checkpoint inhibitors, PD-1, Nivolumab, case report, Immune related adverse events

For citation: Denisova E.S., Ardzinba M.A., Laktionov K.K., Yudin D.I., Sarantseva K.A., Shcherbakova G.V., Marinichenko N.V. A case report of immune-related pneumonitis after combined treatment of non small cell lung cancer. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):258–264. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-258-264.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день рак легкого остается основной причиной смерти от рака во всем мире. Почти четверть смертельных исходов, связанных с раком, приходится именно на него. Так, общая 5-летняя выживаемость для рака легкого за период с 2009 по 2015 г. составила от 57% при локализованных стадиях до 5% при распространенном опухолевом процессе [1]. При этом около 80–85% случаев рака легкого приходится на немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) [2].

Достижения в понимании патогенеза НМРЛ привели к введению множества биологических агентов в клиническую практику, таких как ингибиторы тирозинкиназы, которые показали свою высокую эффективность в борьбе с НМРЛ [3, 4]. Однако у большинства пациентов, получающих таргетную терапию, в конечном итоге развивается лекарственная устойчивость, к тому же большое количество пациентов с НМРЛ не имеют активирующих мутаций, что еще больше ограничивает их в выборе терапии [5, 6]. Для решения этой проблемы была необходима революция в области онкологии, и ее произвели, изменив подход к лечению рака легкого при помощи ингибиторов контрольных точек иммунитета [7].

Ингибитор белка программируемой клеточной гибели (PD-1) впервые продемонстрировал значительную противоопухолевую активность с улучшением общей выживаемости (ОВ) в 2015 г. в исследованиях CheckMate 017 и 057 по сравнению ниволумаба с Доцетакселом во второй линии лечения при распространенном НМРЛ: плоскоклеточном и неплоскоклеточном соответственно [8, 9].

Ингибиторы белка программируемой клеточной гибели (PD-1) и лиганда белка программируемой клеточной гибели (PD-L1) в настоящее время активно применяются в лечении НМРЛ (антиPD-1, антиPD-L1). Моноклональные антитела против PD-1 и PD-L1 ингибируют рецепторы иммунных контрольных точек и нарушают механизмы иммунологической толерантности, что приводит к активации иммунного ответа [10].

В настоящее время для терапии при поздней стадии НМРЛ в РФ одобрено три ингибитора контрольных точек иммунитета: ниволумаб (антиPD-1), пембролизумаб (антиPD-1) и атезолизумаб (антиPD-L1) [9, 11, 12].

Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом IgG4, нацеленным на белок программируемой клеточной гибели (PD-1), который экспрессируется на поверхности активированных CD4+T-клеток. Раковые клетки экспрессируют рецепторы для PD-1, в результате чего происходит инактивация T-клеток при связывании с белком программируемой клеточной гибели и, таким образом, предотвращается разрушение злокачественных клеток. Ниволумаб блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами (PDL-1 и PDL-2), что способствует сохранению T-клеточной функции [13].

Профиль побочных эффектов для иммунотерапевтических препаратов, как правило, более благоприятный, чем для классической химиотерапии [14].

Однако антитела против PD-1 и PD-L1 могут нарушать нормальные процессы регуляции иммунной системы, что приводит к неконтролируемой активации T-клеток и является основой для осложнений, связанных с лечением [15].

Одним из наиболее опасных иммуноопосредованных нежелательных явлений у больных раком легкого при терапии антителами против PD-1/PD-L1 является пневмонит [9].

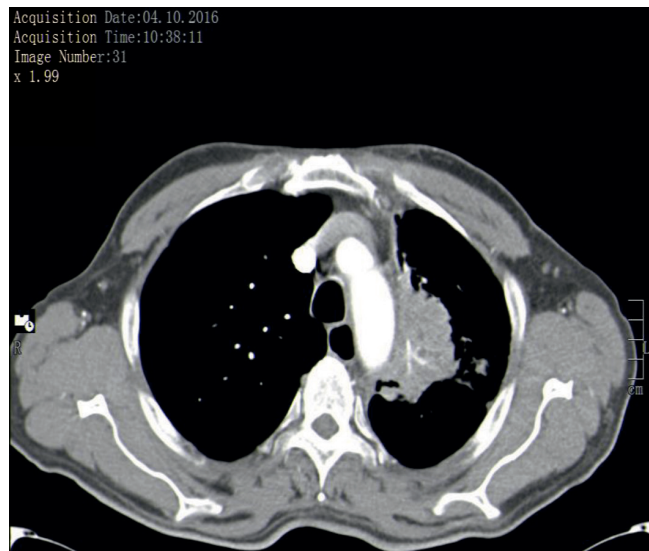
Ниже приводится клинический случай пациента с первично-множественными злокачественными опухолями гортани и левого легкого после комбинированного лечения и неполного курса лечения ниволумабом с осложненным течением.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Г., мужчина, 1952 г. р., наблюдается в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с сентября 2015-го, когда был установлен диагноз «рак гортани, T1N0M0, стадия I». Пациент оперирован в объеме ларингэктомии, трахеостомии, проведено два курса полихимиотерапии и курс лучевой терапии. Осложнений не отмечено.

При контрольном обследовании в сентябре 2016 г. диагностирован центральный рак верхней доли левого легкого с метастатическим поражением лимфатических узлов средостения, T2aN2M0, стадия IIIa (рис. 1). В октябре 2016 г. выполнено хирургическое лечение в объеме пневмонэктомии слева. Течение послеоперационного периода осложнилось развитием рецидивирующих вну-

- **Рисунок 1.** КТ органов грудной клетки от 04.10.2016 (до хирургического лечения)
- **Figure 1.** CT scan of the thoracic organs from 04.10.2016 (before surgical treatment)



триплевральных кровотечений, по поводу которых были выполнены три экстренные операции (25.10.2016, 27.10.2016, 31.10.2016 — реторакотомия, ревизия и санация левой плевральной полости, гемостаз).

Гистологическое заключение операционного материала: опухолевый узел размером 3,5 × 3,0 × 2,5 см представлен разрастаниями инвазивной аденокарциномы папиллярного субтипа с фокусами микропапиллярного субтипа (до 10%). В крае резекции бронха элементов опухоли не определяется. Метастазы папиллярной аденокарциномы в лимфатические узлы средостения. Дистальнее опухолевого узла определяется образование размерами 10 × 8 × 6 см, представленное гиалинизированной фиброзной тканью, выраженным лимфоплазматическим инфильтратом, очагами некроза с перифокаль-

ной эпителиоидноклеточной реакцией с гигантскими многоядерными клетками типа Пирогова — Лангханса, эпителиоидноклеточные гранулемы с гигантскими многоядерными клетками без очагов некроза в центре. Проведено молекулярно-генетическое исследование, в результате которого активирующих мутаций в 18, 19, 20 и 21-м экзонах гена EGFR и реаранжировки 2-й хромосомы в области локализации гена ALK, транслокации ROS1 не обнаружено. PD-L1-статус не исследовался.

В декабре 2016-го пациент консультирован фтизиатром в профильном учреждении, проведено дообследование: тест с АТР положительный (пап 10 мм), в анализе мокроты методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены, в анализе мокроты методом посева микобактерий туберкулеза (МБТ) не обнаружено.

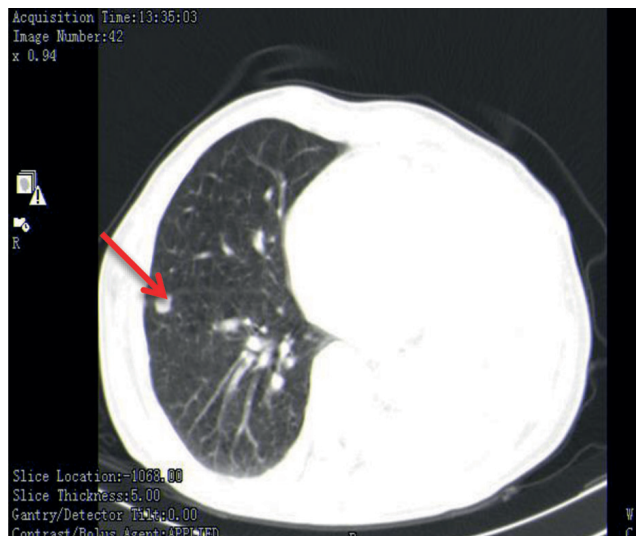
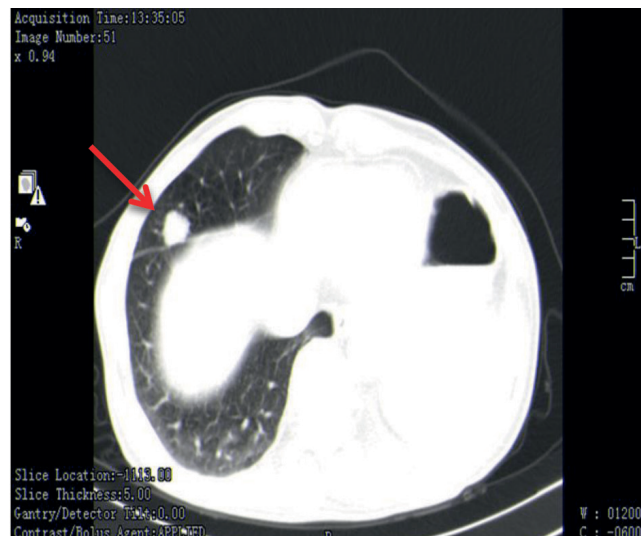
На основании анамнеза заболевания, данных гистологического исследования, лабораторных показателей установлен диагноз «очаговый туберкулез С1-2 левого легкого, фаза инфильтрации 1А МБТ- (А15.2)».

Учитывая выявленную сопутствующую патологию, от проведения адьювантной полихимиотерапии НМРЛ решено было отказаться.

Таким образом, на основании анамнеза, объективного осмотра, морфологического заключения установлен диагноз «ПМЗО: рак гортани, T1N0M0, стадия I. Состояние после комплексного лечения рака гортани. Центральный рак верхней доли левого легкого с метастатическим поражением лимфатических узлов средостения, T2aN2M0, стадия IIIa. Состояние после пневмонэктомии слева от октября 2016 г. Очаговый туберкулез С1-2 левого легкого, фаза инфильтрации 1А МБТ-».

С декабря 2016-го назначено лечение противотуберкулезными препаратами по 1 режиму: Изониазид 0,6, Пиразинамид 1,5, Рифампицин 0,45, Этиамбуто 1,2. Однако на фоне лечения отмечалась индивидуальная непереносимость препаратов за счет развития нейротоксической, гепатотоксической реакций. После приема 60 доз противотуберкулезные препараты отменены.

- **Рисунок 2.** КТ органов грудной полости от 24.04.2017 (прогрессирование заболевания)
- **Figure 2.** CT scan of the thoracic organs from 24.04.2017 (disease progression)



По данным контрольной КТ органов грудной полости от апреля 2017 г. отмечено прогрессирование заболевания НМРЛ в виде появления очагов в правом легком: в верхней доле до 1,2 см, в средней доле до 1,9 см, в нижней до 1,2 см (рис. 2). Проведен консилиум с участием фтизиатра, учитывая данные контрольного обследования, а также необходимость проведения противотуберкулезной терапии на фоне химиотерапии, от химиотерапевтического лечения НМРЛ решено воздержаться, рекомендовано проведение иммунотерапии, которая, в свою очередь, не требует дополнительного назначения противотуберкулезных препаратов.

С 24.05.2017 по 06.07.2017 проведено 4 введения ниволумаба 3 мг/кг – 183 мг в/в капельно. Осложнений не отмечено. Однако иммунотерапия прекращена в июле 2017 г. связи с отсутствием доступа к препаратам.

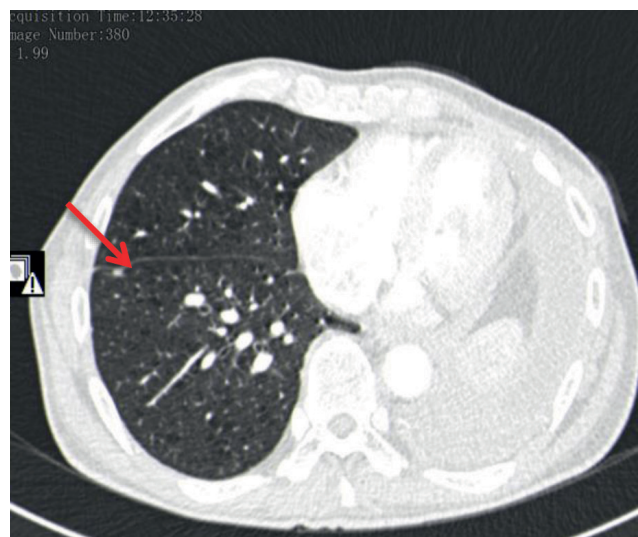
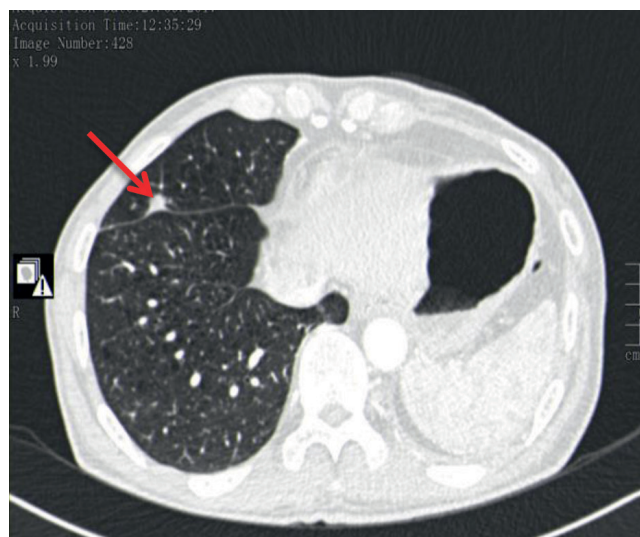
По данным КТ органов грудной полости от сентября 2017 г. (после 4 введений ниволумаба) отмечается положительная динамика: все ранее выявленные очаги в

правом легком уменьшились в размерах: в верхней доле с 1,2 до 0,6 см, в средней доле с 1,9 до 0,8 см, в нижней доле с 1,2 до 0,4 см (рис. 3). Больному рекомендовано динамическое наблюдение.

07.11.2017 пациент в экстренном порядке госпитализирован в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с клинической картиной дыхательной недостаточности: выраженная одышка в покое, ЧДД 26 в минуту, ЧСС 118 уд/мин, SpO₂ 70%. По данным КТ органов грудной полости от 07.11.2017 в нижней доле правого легкого и в S2 верхней доли появились выраженные изменения инфильтративного характера с мелкими до 0,5 см содержащими газы полостями. Наиболее плотный инфильтрат 4 × 2,5 см определяется в S8 у междолевой плевры. Менее выраженные инфильтративные изменения определяются в S3 и в средней доле правого легкого (рис. 4).

Общий анализ крови от 07.11.2017: лейкоциты $21,3 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 12,7 г/дл, гематокрит 33,6%, тромбоциты $209 \times 10^9/\text{л}$.

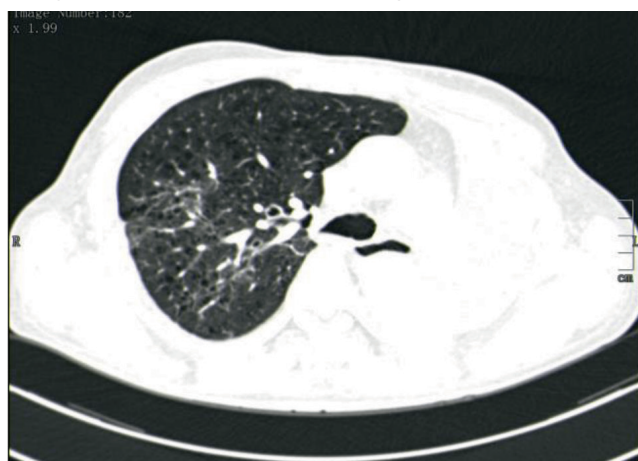
● **Рисунок 3.** КТ органов грудной полости от 27.09.2017
● **Figure 3.** CT scan of the thoracic organs from 27.09.2017



● **Рисунок 4.** КТ органов грудной полости от 07.11.2017
● **Figure 4.** CT scan of the thoracic organs from 07.11.2017



- **Рисунок 5.** КТ органов грудной полости от 16.11.2017
 ● **Figure 5.** CT scan of the thoracic organs from 16.11.2017



Клиническая картина была расценена как аутоиммунный пневмонит III степени тяжести с одновременной пневмонией единственного правого легкого, индуцированный ниволумабом. Пациент переведен в реанимацию для проведения интенсивной терапии. Начат курс антибактериальной терапии (Меронем 1 г × 2 раза в день, Зеникс 300 мл × 1 раз в день), гормонотерапии (Дексаметазон 8 мг × 3 раза в день), оксигенотерапии.

Общий анализ крови от 15.11.2017: лейкоциты $65,79 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 12,2 г/дл, гематокрит 37,3%, тромбоциты $311 \times 10^9/\text{л}$.

КТ органов грудной полости от 16.11.2017 (через 9 дней интенсивной терапии): значительно уменьшилась инфильтрация в правом легком, сохраняются зоны матового стекла в S1-2, S6. Очаги в правом легком уменьшились в размерах (по сравнению с исследованием от 27.09.2017, т. к. в исследовании от 07.11.2017 оценка их была затруднена): в верхней доле с 0,6 до 0,5 см, в средней доле очаг не визуализируется, в данной области междолевая плевра утолщена до 3 мм, в нижней доле с 0,4 до 0,2 см (рис. 5).

Общий анализ крови от 20.11.2017: лейкоциты $23,66 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 15 г/дл, гематокрит 44,5%, тромбоциты $351 \times 10^9/\text{л}$.

На фоне проводимой терапии состояние пациента стабилизировалось. С 19.11.2017 антибактериальная терапия отменена.

По данным КТ органов грудной клетки от ноября 2018 г. отмечается фиброгидроторакс слева. Опухолевые очаги в верхней и нижней долях правого легкого не визуализируются. Очаг в средней доле без динамики – 0,5 см. Новых очагов в правом легком не выявлено. Уменьшение размеров медиастинальных л/у: верхние паратрахеальные и паравазальные л/у до 0,3–0,5 см, нижние паратрахеальные до 1,2 × 0,8 см, в аортальном окне до 1,0 см (рис. 6). Нарастает положительная динамика по опухолевым изменениям.

02.06.2020 – последний контакт с пациентом по телефону. Пациент социально активен, жалоб не предъявляет. Таким образом, выживаемость без прогрессирования от начала иммунотерапии у пациента составила 36 месяцев, общая выживаемость – 44 месяца.

- **Рисунок 6.** КТ органов грудной полости от 15.11.2018
 ● **Figure 6.** CT scan of the thoracic organs from 15.11.2018



ОБСУЖДЕНИЕ

Ингибиторы контрольных точек иммунитета являются перспективным вариантом лечения прогрессирующего НМРЛ [16]. Клинический случай, представленный нами, освещает иммуноопосредованный пневмонит, возникший на фоне лечения НМРЛ PD-1-ингибитором.

При лечении меланомы, почечноклеточного рака и НМРЛ ингибиторами PD-1 общая частота иммуноопосредованного пневмонита составляет 2,7% для монотерапии и 6,6% для комбинированной терапии [17]. В недавнем метаанализе 125 клинических исследований, включающих 18 715 пациентов, которые получали ингибиторы PD-1 или PD-L1, частота иммуноопосредованных пневмонитов составила 2,79% [18]. При этом развитие пневмонитов значительно чаще отмечается у пациентов с НМРЛ и ПКР в сравнении с пациентами с меланомой. Более высокая частота пневмонитов среди пациентов с НМРЛ может объясняться курением и сопутствующими заболеваниями легкого, такими как хроническая обструктивная болезнь легких, легочный фиброз и т. д. [19, 20]. В условиях сопутствующей легочной патологии в совокупности с курением ранняя диагностика пневмонита является сложной задачей, т. к. его симптомы неспецифичны и могут быть схожи с проявлениями других заболеваний. Пневмонит, особенно высокой степени тяжести, ассоциируется с повышенной смертностью у пациентов с НМРЛ при терапии ингибиторами PD-1/PD-L1. Общий коэффициент смертности, связанный со всеми иммуноопосредованными нежелательными явлениями, вызываемыми PD-1-/PDL1-ингибиторами, составляет около 0,45% (82/18353), но пневмонит при этом является наиболее распространенной причиной смертности среди побочных эффектов, связанных с ингибиторами контрольных точек иммунитета (23/82, 28,0%) [21].

Продолжительность лечения ингибиторами контрольных точек иммунитета до возникновения пневмонита варьирует, как правило, от 9 дней до 19 месяцев, со средним значением 2,8 мес. [22].

Клинически нет специфических клинических симптомов, характерных КТ-проявлений или серологических маркеров иммуноопосредованного пневмонита. Иногда трудно полностью исключить инфекцию, особенно у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которые не в состоянии пройти бронхоскопию. Именно поэтому клиницистам необходимо уделять больше внимания этому редкому, но серьезному иммуноопосредованному нежелательному явлению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По сравнению с классической химиотерапией иммунотерапия связана с более низкими рисками возникновения нежелательных явлений [8, 13, 22–25]. Ингибиторы контрольных точек также могут быть единственным вариантом лечения у пациентов с противопоказаниями к проведению химиотерапии при необходимости проведения специфического противоопухолевого лечения.

Таким образом, зная частоту развития нежелательных явлений при использовании ингибиторов PD-1 и PD-L1, а также возможное наличие у больных сопутствующей патологии, врачам будет легче принимать обоснованные решения в лечении пациентов, а понимание взаимодействия опухоли и иммунной системы поможет определить лучшие предикторы ответа и дальнейшее улучшение результатов лечения больных с НМРЛ.

Поступила / Received 03.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2020
Принята в печать / Accepted 22.06.2020

Список литературы / References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
2. Bareschino M.A., Schettino C., Rossi A., Maione P., Sacco P.C., Zeppa R., Gridelli C. Treatment of advanced non small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2011;3(2):122–133. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2010.12.08.
3. Kim E.S., Hirsh V., Mok T., Socinski M.A., Gervais R., Wuet Y.L. et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9652):1809–1818. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61758-4.
4. Iacono D., Chiari R., Metro G., Bennati C., Bellezza G., Cenci M. et al. Future options for ALK-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015;87(3):211–219. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.12.017.
5. Asahina H., Sekine I., Horinouchi H., Nohhara H., Yamamoto N., Kubota K. et al. Retrospective analysis of third-line and fourth-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2012;13(1):39–45. doi: 10.1016/j.clcc.2011.06.008.
6. Stinchcombe T.E. The Use of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR Wild-Type Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17(4):18. doi: 10.1007/s11864-016-0394-4.
7. Doroshow D.B., Sanmamed M.F., Hastings K., Politi K., Rimm D.L., Chen L. et al. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 2019;25(15):4592–4602. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1538.
8. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P., Crinò L., Eberhardt W.E., Poddubskaya E. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123–135. doi: 10.1056/NEJMoa1504627.
9. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.
10. Postow M.A. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015;76–83. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.76.
11. Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S., Esteban E., Felip E., Angelis F.D. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078–2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005.
12. Vokes E.E., Ready N., Felip E., Horn L., Burgio M.A., Antonia S.J. et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol.* 2018;29(4):959–965. doi: 10.1093/annonc/mdy041.
13. Yasuda K., Tanaka T., Ishihara S., Otani K., Nishikawa T., Kiyomatsu T. et al. Intestinal perforation after nivolumab immunotherapy for a malignant melanoma: a case report. *Surg Case Rep.* 2017;3(1):94. doi: 10.1186/s40792-017-0370-7.
14. Guan M., Zhou Y.P., Sun J.L., Chen S.C. Adverse events of monoclonal antibodies used for cancer therapy. *Biomed Res Int.* 2015;2015:428169. doi: 10.1155/2015/428169.
15. Weber J.S., Yang J.C., Atkins M.B., Disis M.L. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2092–2099. doi: 10.1200/JCO.2014.60.0379.
16. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443–2454. doi: 10.1056/NEJMoa1200690.
17. Nishino M., Giobbie-Hurder A., Hatabu H., Ramaiya N.H., Hodi F.S. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With

- Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1607–1616. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2453.
18. Wang Y., Zhou S., Yang F., Qi X., Wang X., Guan X. et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5(7):1008–1019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.
 19. Toh C.K., Wong E.H., Lim W.T., Leong S.S., Fong K.M., Wee J. et al. The impact of smoking status on the behavior and survival outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Chest.* 2004;126(6):1750–1756. doi: 10.1378/chest.126.6.1750.
 20. Bourous D., Hatzakis K., Labrakis H., Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest.* 2002;121(4):1278–1289. doi: 10.1378/chest.121.4.1278.
 21. De Velasco G., Je Y., Bossé D., Awad M.M., Ott P.A., Moreira R.B. et al. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients [published correction appears in *Cancer Immunol Res.* 2018;6(4):498–499]. *Cancer Immunol Res.* 2017;5(4):312–318. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0237.
 22. Naidoo J., Wang X., Woo K.M., Iyriboz T., Halpenny D., Cunningham J. et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2590]. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):709–717. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2005.
 23. Xia L., Liu Y., Wang Y. PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions. *Oncologist.* 2019;24(1):31–41. doi: 10.1634/theoncologist.2019-10-S1-s05.
 24. Shao J., Wang C., Ren P., Jiang Y., Tian P., Li W. Treatment- and immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors in advanced lung cancer. *Biosci Rep.* 2020;40(5):BSR20192347. doi: 10.1042/BSR20192347.
 25. Engel-Nitz N.M., Johnson M.P., Bunner S.H., Ryan K.J. Real-World Costs of Adverse Events in First-Line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(6):729–740. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.6.729.

Информация об авторах:

Денисова Елена Сергеевна, ординатор отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №17), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ординатор кафедры онкологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-3710-137X; e-mail: denielena95@yandex.ru

Ардзинба Мераб Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №17), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-8967-7987; e-mail: merabii@mail.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №17), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-0620-2696; e-mail: yudinden@mail.ru

Саранцева Ксения Андреевна, к.м.н., врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-7817-8429; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Щербакова Галина Владимировна, к.м.н., доцент, врач-фтизиатр, пульмонолог, кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0003-2541-8692; e-mail: gallan-1201@mail.ru

Мариниченко Наталия Валентиновна, аспирант отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №17), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ординатор кафедры онкологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-9103-1130; e-mail: n.marinichenko@mail.ru

Information about the authors:

Elena S. Denisova, Resident of the Department of Medicinal Treatment Methods (Chemotherapeutic No. 17), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; resident of the Department of Oncology of the Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-3710-137X; e-mail: denielena95@yandex.ru

Merab S. Ardzinba, Cand. of Sci. (Med), Oncologist, Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic No. 17), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-8967-7987; e-mail: merabii@mail.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic No. 17), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Denis I. Yudin, Cand. of Sci. (Med), senior researcher, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-0620-2696; e-mail: yudinden@mail.ru

Ksenia A. Sarantseva, Cand. of Sci. (Med), Oncologist, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-7817-8429; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Galina V. Shcherbakova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Phthisiatrist, Pulmonologist, Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery named after M.I. Perelman, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0003-2541-8692; e-mail: gallan-1201@mail.ru

Nataliya V. Marinichenko, Postgraduate student of the Department of Medicinal Treatment Methods (Chemotherapeutic No. 17), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Resident of the Department of Oncology of the Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-9103-1130; e-mail: n.marinichenko@mail.ru