

Ниволумаб с ипилимумабом в лечении рефрактерного гепатоцеллюлярного рака

М.Н. Хагажеева , <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>, khagazheeva.madina@mail.ru

И.А. Джанян, <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>, i-dzhanyan@mail.ru

В.В. Бредер, <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>, vbreder@yandex.ru

К.К. Лактионов, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Резюме

Гепатоцеллюлярный рак принято считать рефрактерным, когда речь идет о прогрессировании на фоне лечения с ИТК (сорафениб, ленватиниб). Комбинация иммунотерапии ниволумаба с ипилимумабом изучалась в исследовании CheckMate-040, в одной из когорт, за исключением пациентов, не получавших ранее иммунотерапию. Вопрос выбора варианта иммунотерапии при наличии нескольких опций остается открытым. Отдельной задачей остается перспектива применения иммунотерапевтических комбинаций после прогрессирования на иммунотерапии. Мы представляем длительную историю лечения пациента с распространенным гепатоцеллюлярным раком, который на протяжении 8 лет наблюдается в ФГБУ НМИЦ им. Н.Н. Блохина. На примере данного клинического наблюдения виден результат работы мультидисциплинарного индивидуального подхода к терапии распространенного гепатоцеллюлярного рака на фоне вируса гепатита С без цирроза печени (классификация Чайлда — Пью), стадия BCLC-C. За этот период времени пациент получил пять линий противоопухолевой терапии, которые неоднократно дополнялись процедурами ТАХЭ, лучевой терапией и хирургическим лечением, при олигометастатическом прогрессировании. Наиболее длительный период терапии без прогрессии был зарегистрирован при использовании ниволумаба 240 мг в 3-й линии в течение 18 мес. без клинически значимой токсичности. Болезнь прогрессировала с поражением вещества головного мозга, что стало причиной выполнения одномоментного микрохирургического удаления метастазов с последующей ДЛТ. Терапия ИТК в 4-й линии не была длительной. В связи с отсутствием потенциальной опции терапии было рекомендовано возобновить терапию с анти-PD-1 с присоединением анти-CTLA-4, что дало свой объективный эффект. С ноября 2021 г. получил четыре курса ниволумаба 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг 1 раз в 3 нед., достигнут частичный эффект (-42% по RECIST 1.1), далее — ниволумаб 240 мг в/в каждые 2 нед., который продолжают вводить пациенту в настоящее время.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, ниволумаб, ипилимумаб, иммунотерапия, пятая линия терапии

Для цитирования: Хагажеева М.Н., Джанян И.А., Бредер В.В., Лактионов К.К. Ниволумаб с ипилимумабом в лечении рефрактерного гепатоцеллюлярного рака. *Медицинский совет*. 2022;16(9):157–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-157-162>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nivolumab with Ipilimumab in the treatment of refractory hepatocellular carcinoma

Madina N. Khagazheeva , <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>, khagazheeva.madina@mail.ru

Irina A. Dzhanyan, <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>, i-dzhanyan@mail.ru

Valeriy V. Breder, <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>, vbreder@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

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

Abstract

HCC is considered refractory when it comes to progression during treatment with TKIs (sorafenib, lenvatinib). The combined immunotherapy of nivolumab with ipilimumab was studied in the one cohort of CheckMate-040 study, excluding immunotherapy-naïve patients. The question of choosing an immunotherapy option in the presence of several options remains open. Like separate issue remains the prospect of using immunotherapeutic combinations after progression on immunotherapy. We present a long history of treatment of a patient with advanced HCC, which has been observed for 8 years at the Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The example of this clinical observation shows the result of a multidisciplinary individual approach to the treatment of advanced HCC with the background of hepatitis C virus without liver cirrhosis (Child – Pugh A), stage BCLC-C. During this period of time, the patient received 5 lines of antitumor therapy, which were repeatedly supplemented with TACE procedures, radiation therapy and surgical treatment, with oligometastatic progression. The longest period of therapy without progression was recorded with the use of Nivolumab 240 mg in the 3rd line for 18 months, without clinically significant toxicity. The disease progressed with damage of the brain substance, one-stage microsurgical removal

of metastases was performed, followed by EBRT. 4-line TKI therapy was not long-term. Due to the lack of a potential therapy option, it was recommended to resume therapy with anti-PD-1 with the addition of anti-CTLA-4, which gave its objective effect. Since November 2021 patient received 4 courses of Nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg once every 3 weeks, and a partial effect was achieved (-42% according to RECIST 1.1). Then we performed nivolumab 240 mg IV every 2 weeks – which the patient continues to the present time.

Keywords: hepatocellular cancer, nivolumab, ipilimumab, immunotherapy, fifth line

For citation: Khagazheeva M.N., Dzhanyan I.A., Breder V.V., Laktionov K.K. Nivolumab with Ipilimumab in the treatment of refractory hepatocellular carcinoma. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):157–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-157-162>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день для терапии гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) используются несколько групп препаратов: механизм действия реализуется за счет антипролиферативного и антиангиогенного воздействия; иммунотерапия моноклональными антителами (МКА), блокирующими рецепторы иммунотолерантности PD1/PD-L1 и CTLA4 и МКА.

Иммунотерапия ГЦР представлена несколькими препаратами, из которых комбинация PD-L1-ингибитора атезолизумаба с моноклональным антиVEGF-антителом бевацизумабом зарегистрирована в качестве первой линии терапии при распространенном процессе.

Также в первой линии в качестве альтернативы при наличии противопоказаний к использованию ингибиторов протеинкиназ (сорафениб и ленватиниб, рекомендуемые в 1-й линии лечения при наличии противопоказаний к иммунотерапии) и начальных признаках декомпенсации цирроза печени применяется моноклональное антитело к PD-1 ниволумаб, который зарегистрирован как в монорежиме, так и в комбинации с ипилимумабом во второй и последующих линиях терапии ГЦР [1].

Данный клинический случай описывает историю болезни пациента с распространенной гепатоцеллюлярной карциномой BCLC С класса А по шкале Чайлда – Пью в исходе хронического вирусного гепатита С, который прошел множество этапов лечения и имеет довольно длительный анамнез заболевания. В сравнении со всеми лекарственными опциями лечения самое длительное время без прогрессирования было зафиксировано при применении иммунопрепарата ниволумаб, который пациент получал в 3-й линии и был реиндуцирован в 5-й линии в комбинации с ипилимумабом. Более того, у пациента улучшилось общее самочувствие, появилась прибавка в весе и исчез болевой синдром.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М. 1967 года рождения. 26 августа 2014 г. по экстренным показаниям на фоне кишечного кровотечения выполнена лапаротомия, правосторонняя гемиколэктомия, колостомия по м/ж.

При ревизии в левой доле печени выявлены плотные узлы, выполнена биопсия.

ГИ: высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль. Проведено четыре курса химиотерапии по схеме «этопозид + цисплатин».

В апреле 2015 г. самостоятельно обратился в Российский научный центр рентгенорадиологии, при пересмотре ГИ – гепатоцеллюлярный рак.

Выполнена лапароскопическая резекция S2, S3 сегментов печени, ГИ – гепатоцеллюлярный рак.

В декабре 2016 г. направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где при обследовании выявлено прогрессирование заболевания в виде появления метастаза в правом надпочечнике, 27.01.2016 г. выполнена адреналэктомия справа. ГИ: метастаз гепатоцеллюлярного рака в надпочечнике.

По данным МРТ ОБП 24.06.2017 г. диагностировано прогрессирование заболевания в виде появления нового узла в области S8 правой доли печени размерами 1,7 × 1,4 см (табл.).

НАБЛЮДЕНИЕ И ИСХОД

С ноября 2021 г., учитывая увеличение очага в печени (рис. 1), забрюшинных лимфоузлов, проведено 4 курса комбинированной терапии ниволумабом 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг 1 раз в 3 нед., далее ниволумаб 240 мг в/в каждые 2 нед. В декабре 2021 г. на 7-е сут. после второго курса повышение трансаминаз в четыре раза, вероятно, обусловлено иммуноопосредованным гепатитом. Терапия ниволумабом и ипилимумабом была прервана, назначена системная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) – метилпреднизолон 1 мг/кг. Достигнута нормализация уровней трансаминаз в течение одной недели, постепенное снижение дозы ГКС в течение 14 дней.

После 4 курсов, по данным КТ в марте 2022 г., достигнута частичная регрессия (-42%) опухолевого процесса (RECIST 1.1) (рис. 2). По данным МРТ головного мозга, картина послеоперационных изменений без отрицательной динамики (рис. 3, 4).

Пациент на фоне терапии анти-PD-1 с присоединением анти-CTLA-4 отмечает улучшение самочувствия, прибавку в весе. После возобновления терапии клинически значимой токсичности более не отмечалось.

Мы проследили динамику уровня АФП за несколько лет (рис. 5). Обращаем внимание, что меняются лабораторные признаки опухоли: из негативной стала АФП по-

- **Таблица.** Клинические данные пациента
 ● **Table.** Clinical characteristics of a patient

BCLC	Чайлд – Пью	HCV РНК	ВБП	
С	А	2,0	16 мес.	Локальные методы лечения 06.2016 г. – ТАХЭ с доксорубицином опухолевого очага на границе S8 и S4 печени. 01.2017 г. – МРТ ОБП: выявлен метастаз 2,0 x 1,7 см в единственном левом надпочечнике. 01.2017 г. – химиоэмболизация левой средней и верхней надпочечниковых артерий. 09.2017 г. – МРТ ОБП: продолженный рост мтс в левом надпочечнике до 3,0 x 2,4 см. 17.10.2017 г. – адrenaлэктомии слева. При гистологическом исследовании в надпочечнике метастаз гепатоцеллюлярного рака с участками некроза (около 10%). 01.2018 г. – КТ ОГК и ОБП: прогрессирование в виде увеличения забрюшинных л/у. Противовирусная терапия: Нерсинат + LP по 1 табл. в день, рибавирин 200 x 4 р/день. Длительность терапии 6 мес., при контрольном анализе HCV РНК – 0 копии
Сорафениб 07.2016–10.2017				
BCLC	Чайлд – Пью	HCV РНК	ВБП	
С	А	0	5 мес.	В июле 2018 г. отмечалась кожная токсичность 3-й степени CTCAE v4.03. В сентябре 2018 г. по данным КТ ОГК и ОБП: продолженный рост забрюшинных лимфоузлов, появление узла 1,7 x 1,1 см в ложе удаленного левого надпочечника
Регорафениб + альфа-ИН 02.2018–07.2018				
BCLC	Чайлд – Пью	HCV РНК	ВБП	
С	А	0	19 мес.	Декабрь 2019 г. – КТ ОГК и ОБП, разнонаправленная динамика: увеличение в размерах очагов в S4, S8 правой доли печени, забрюшинных лимфоузлах, уменьшение размеров лимфоузлов в средостении. Локальные методы лечения: 01.2020 г. – 2-й курс ТАХЭ с доксорубицином опухолевого очага на границе S4 и S8 печени. 03.2020 г. – МРТ ГМ: выявлены метастазы в правой лобной и правой теменной долях головного мозга. 03.2020 г. – одномоментное микрохирургическое удаление метастазов в лобной и теменной области справа. ДЛТ на ложе удаленных метастазов головного мозга
Ниволумаб 09.2018–03.2020				
BCLC	Чайлд – Пью	HCV РНК	ВБП	
С	А	0	6 мес.	Терапия с длительным интервалом в связи с отсутствием препарата по месту жительства. По данным контрольного обследования от сентября 2021 г. – отрицательная динамика: увеличение очага в S7-8 правой доли печени (рис. 1), забрюшинных лимфоузлов (+32% по RECIST 1.1)
Кабозантиниб 05.2020–08.2021				
BCLC	Чайлд – Пью	HCV РНК	ВБП	
С	А	0	6 мес. +	С 11.2021 г. получил 4 курса комбинированной иммунотерапии по схеме «ниволумаб 1 мг/кг + ипилиумаб 3 мг/кг 1 раз в 3 нед.», далее ниволумаб 240 мг в/в каждые 2 нед., по настоящее время. 12.2021 г. – КТ ОГК и ОБП: стабилизация заболевания (-27% по RECIST 1.1). 03.2022 г. – КТ ОГК и ОБП: частичный эффект (рис. 2). В декабре 2021 г. – повышение трансаминаз в 4 раза, вероятно обусловленное иммуноопосредованным гепатитом. Назначена системная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) – метилпреднизолон 1 мг/кг. Достигнута нормализация уровней трансаминаз в течение одной недели, постепенное снижение дозы ГКС в течение 14 дней
Ниволумаб + ипилиумаб				

зитивной. Меняется фенотип опухоли в процессе терапии, она приобретает черты менее дифференцированной и более агрессивной. Период наблюдения пациента с момента установки диагноза составляет 103,4 мес. (более 8,7 года), с начала терапии ниволумабом + ипилиумаб – 6 мес., лечение продолжено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические исследования показали, что иммунотерапия позволяет существенно улучшить непосредствен-

ные и отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным и метастатическим ГЦР при управляемом профиле токсичности.

По результатам клинического исследования CheckMate 040 ниволумаб одобрен к применению у больных с ГЦР, рефрактерных или не переносящих сорафениб (FDA – 22 сентября 2017 г., РФ – август 2018 г.).

В настоящий момент предикторы эффективности иммунотерапии ГЦР не найдены, и это подтверждают такие исследования, как CheckMate-459, CheckMate-040,

● **Рисунок 1.** Компьютерная томография органов брюшной полости от 16.11.2021 г.

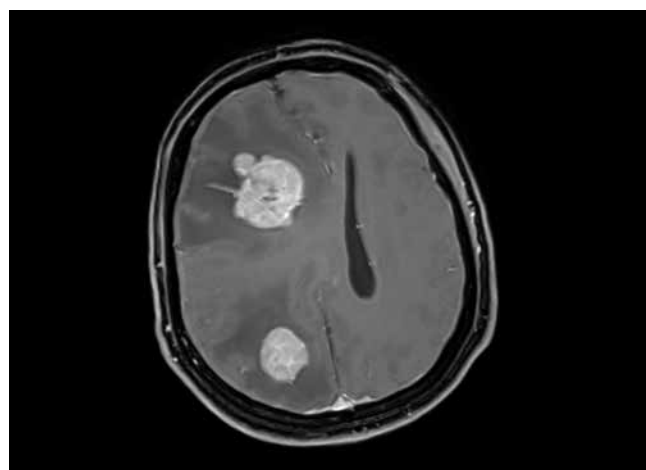
● **Figure 1.** Abdomen CT imaging dated November 16, 2021



Прогрессирование на фоне 4-й линии терапии (кабозантиниб)

● **Рисунок 3.** Магнитно-резонансная томография головного мозга от 18.03.2020 г.

● **Figure 3.** Magnetic resonance imaging of the brain dated March 18, 2020



Прогрессирование на фоне ниволумаба в 3-й линии

● **Рисунок 2.** Компьютерная томография органов брюшной полости от 18.03.2022 г.

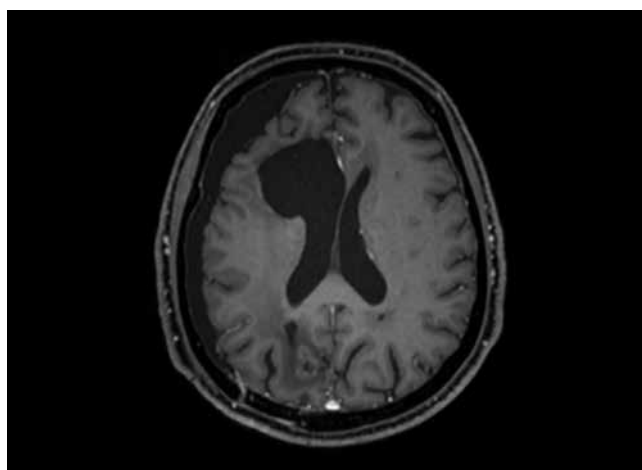
● **Figure 2.** Abdomen CT imaging dated March 18, 2022



Частичный эффект, после 4 курсов терапии ниволумабом и ипилимумабом

● **Рисунок 4.** Магнитно-резонансная томография головного мозга от 10.03.2022 г.

● **Figure 4.** Magnetic resonance imaging of the brain dated March 10, 2022



Без прогрессирования на фоне терапии ниволумабом + ипилимумаб

KEYNOTE-224, KEYNOTE-240, IMMUTACE. Различный ответ на иммунотерапию, очевидно, обусловлен гетерогенностью ГЦР [2–11]. В исследовании CheckMate-040 в когорте 1 и 2 при медиане прослеженности 62,8 мес. ЧОО, по оценке исследователя (одна из первичных конечных точек), составила 20%, полных ответов было 3%, медиана времени до ответа составила 2,8 мес., медиана длительности ответа составила 39,7 мес.

По данным CheckMate-040, в когорте 4 комбинированной иммунотерапии ЧОО составила 32%, полных ответов – 8%, медиана времени до ответа – 2 мес., медиана длительности ответа – 17,5 мес. (при минимальном периоде наблюдения 44 мес.), 3-летняя ОВ составила 42% [12–19].

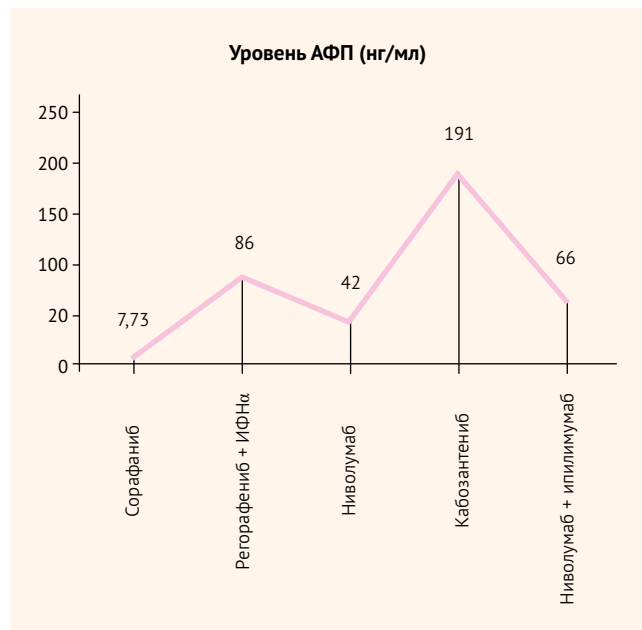
Иммунотерапия ниволумабом в монорежиме и в комбинации с ипилимумабом внесена в клинические рекомендации и показала длительный эффект. У конкретного

пациента в 3-й линии терапия ниволумабом в монорежиме заняла более полутора лет, в комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» в 5-й линии – более полугода с частичным эффектом, которую пациент продолжает.

По данным CheckMate-040, в когорте 4-й комбинированной иммунотерапии ЧОО составила 32%, полных ответов – 8%, медиана времени до ответа – 2 мес., медиана длительности ответа – 17,5 мес. (при минимальном периоде наблюдения 44 мес.), 3-летняя ОВ составила 42% [12–19].

Следует отметить исследование, опубликованное в журнале Wong JSL [20]. Особенность этого случая в том, что мы получили объективный эффект при возвращении к иммунотерапии с добавлением CTLA-4, что согласуется с данными из исследования, подтверждающими возможности хорошего контроля заболевания при использовании такой стратегии: эффективность в т. ч. и при пораже-

● **Рисунок 5.** Динамика уровня альфа-фетопroteина на фоне противоопухолевой терапии
 ● **Figure 5.** Changes in alfa-fetoprotein levels during anticancer therapy



нии вещества головного мозга. Пациент получал длительное лечение, включавшее локальные методы химиоэмболизации, адrenaлэктомии, удаление метастазов из головного мозга с последующей ДЛТ при олигометастатическом прогрессировании. Обоснованная тактика лечения с использованием всех доступных опций позволяет получить такой результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем клиническом случае ниволумаб в комбинации с ипилимумабом показал высокую эффективность в лечении рефрактерного ГЦР у пациента в 5-й линии лечения, уже прогрессировавшего на моноиммунотерапии.

Важно также отметить, что сочетание иммунотерапии с другими методами локального лечения привело к улучшению ВБП. Низкая токсичность и отсутствие связи развития течения вирусных гепатитов, вероятность пролонгированного противоопухолевого ответа делают ингибиторы контрольных точек иммунного пути опцией выбора для категории пациентов, ранее получавших иммунотерапию.

Поступила / Received 17.04.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 04.05.2022
 Принята в печать / Accepted 06.05.2022

Список литературы / References

- Бредер В.В., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В., Петкау В.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2-1): 431–451. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-1>.
- Breder V.V., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V., Petkau V.V. Practical recommendations for drug treatment of patients with hepatocellular cancer. *Malignant Tumors*. 2021;11(3s2-1):431–451. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-1>.
- Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattani S., Ogasawara S., Palmer D. et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a nonrandomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):940–952. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30351-6).
- Бредер В.В., Лактионов К.К. Вторая линия лечения гепатоцеллюлярного рака: от теории к практике. *Медицинский совет*. 2019;(19):30–36. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-30-36>.
- Breder V.V., Laktionov K.K. Second-line treatment of hepatocellular carcinoma: from theory to practical issues. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(19):30–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-30-36>.
- Larkin J.M.G., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Laoet C. et al. 5-year survival outcomes of the CheckMate 067 phase 3 trial of nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) combination therapy in advanced melanoma ESMO, 2019. *Ann Oncol*. 2019;30(5 Suppl.):v851–v934. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394>.
- Khoeiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C. et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389(10088):2492–2502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2).
- Finn R.S., Ryoo B.-Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.-Y. et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2019;37(15 Suppl.):516. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4004.
- Llovet J.M., Montal R., Sia D., Finn R.S. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(10):599–616. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0073-4>.
- Finn R.S., Ryoo B.-Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.-Y. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):193–202. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307>.
- Yau T., Kang Y.-K., Kim T.-Y., El-Khoueiry A.B., Santoro A., Sangro B. et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the CheckMate 040 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(11):e204564. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4564>.
- Казанцева М.А., Бредер В.В., Лактионов К.К. Иммунотерапия гепатоцеллюлярного рака: начало и перспективы. *Медицинский совет*. 2019;(10):15–21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-15-21>.
- Kazantseva M.A., Breder V.V., Laktionov K.K. Immunotherapy for hepatocellular cancer: beginning and future perspectives. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(10):15–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-15-21>.
- Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Реутова Е.В., Борисова О.И., Ардзинба М.С. Псевдопрогрессирование на фоне иммунотерапии. *Медицинский совет*. 2019;(10):10–14. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-10-14>.
- Yudin D.I., Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Breder V.V., Reutova E.V., Borisova O.I., Ardzhinba M.S. Pseudoprogression in patients on immunotherapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(10):10–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-10-14>.
- Finn R.S., Merle P., Granito A., Huang Y.-H., Bodoky G., Pracht M. et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: additional analyses from the phase 3 RESORCE trial. *Journal of Hepatology*. 2018;69(2):353–358. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.04.010>.
- Sternschuss M., Peled N., Allen A.M., Dudnik E., Rotem O., Kurman N. et al. Can ipilimumab restore immune response in advanced NSCLC after progression on anti-PD-1/PD-L1 agents? *Thorac Cancer*. 2020;11(8): 2331–2334. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13502>.
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
- Antonia S.J., López-Martin J.A., Bendell J., Patrick A.O., Matthew T., Joseph P. et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):883–895. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30098-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30098-5).
- Kudo M., Matilla A., Santoro A., Ignacio M., Antonio C.G., Mirelis A.-R. et al. Checkmate-040: nivolumab (NIVO) in patients (PTS) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) and Child-Pugh B (CPB) status. *J Clin Oncol*. 2019;37:327–327. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982>.

17. El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C. et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389(10088):2492–2502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2).
18. Janjigian Y.Y., Bendell J., Calvo E., Kim J.W., Ascierto P.A., Sharma P. et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2836–2844. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6212>.
19. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>.
20. Wong J.S.L., Kwok G.G.W., Tang V., Li B.C.W., Leung R., Chiu J. et al. Ipilimumab and nivolumab/pembrolizumab in advanced hepatocellular carcinoma refractory to prior immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021;9(2):e001945. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001945>.

Согласие пациентов на публикацию. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent. Patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Хагажеева Мадина Назировна, врач-онколог, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое отделение №17), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; khagazheeva.madina@mail.ru

Джанян Ирина Анатольевна, врач-онколог, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое отделение №17), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; i-dzhanyan@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое отделение №17), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; vbreder@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе научно-исследовательского института клинической онкологии, заведующий онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое отделение №17), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; lkoskos@mail.ru

Information about the authors:

Madina N. Khagazheeva, Oncologist, Oncological Department of Oncological Research (Chemotherapeutic Department No. 17), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; khagazheeva.madina@mail.ru

Irina A. Dzhanyan, Oncologist at the Department of Chemotherapy No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; i-dzhanyan@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Lead Researcher at the Department of Chemotherapy No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; vbreder@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Medical Work of the Research Institute of Clinical Oncology, Head of the Department of Chemotherapy No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; lkoskos@mail.ru