

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-528-533

Эндокринологические нежелательные явления на фоне терапии ингибиторами контрольных точек у пациентов со злокачественными новообразованиями

К.Ю. Жеребчикова¹, Ю.П. Сыч¹, М.В. Амосова¹, М.И. Сечачева¹,
В.В. Фадеев¹, А.А. Виленский²

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы иммунных контрольных точек — это моноклональные антитела, действие которых направлено на ингибирующие иммунный ответ молекулы, такие как белок-4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), белок запрограммированной гибели клеток (PD1) и его лиганд, приводящие к активации противоопухолевого иммунитета. Ингибиторы контрольных точек продемонстрировали высокую эффективность при лечении рака, в том числе распространенных форм, и позволили увеличить как безрецидивную, так и общую продолжительность жизни пациентов с онкологическими заболеваниями. В то же время применение ингибиторов контрольных точек сопряжено с высоким риском развития так называемых иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) — аутоиммунных поражений различных органов и тканей, в том числе эндокринных. Эндокринные иНЯ могут затрагивать щитовидную железу, гипофиз, надпочечники, поджелудочную железу. В отличие от прочих иНЯ, поражения эндокринных органов часто являются необратимыми. Информированность клиницистов о возможных иНЯ, в том числе со стороны эндокринной системы, при применении препаратов из группы ингибиторов контрольных точек улучшит их своевременное выявление и лечение, тем самым способствуя безопасному использованию высокоэффективной противоопухолевой терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы контрольных точек, CTLA-4, PD1, PDL1, иммуноопосредованные нежелательные явления, гипотиреоз, тиреотоксикоз, тиреоидит, гипофизит, надпочечниковая недостаточность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Жеребчикова К.Ю., Сыч Ю.П., Амосова М.В. и др. Эндокринологические нежелательные явления на фоне терапии ингибиторами контрольных точек у пациентов со злокачественными новообразованиями. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(9):528–533. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-528-533.

Endocrine adverse events in patients with malignant neoplasms receiving treatment with immune checkpoint inhibitors

K.Yu. Zhrebchikova¹, Yu.P. Sych¹, M.V. Amosova¹, M.I. Sekacheva¹, V.V. Fadeev¹, A.A. Vilensky²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors are monoclonal antibodies directed against the molecules blocking immune response, such as cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein-1 (PD1) and its ligand, which enhance anti-tumor immunity. Immune checkpoint inhibitors have demonstrated high efficacy in cancer treatment, including the most common types of cancer and helped to increase recurrence-free and overall survival of cancer patients. At the same time, the use of checkpoint inhibitors is associated with a high risk of immune-related adverse events (irAEs) — autoimmune conditions that occur in multiple organs and tissues, including endocrinopathies. Endocrine irAEs can affect the thyroid, pituitary gland, adrenal glands, and pancreas. These events are unique when compared with other irAEs because the manifestations are often irreversible. The awareness of clinicians of potential irAEs, including endocrinopathies caused by agents from the group of immune checkpoint inhibitors will improve their timely identification and treatment. Thus, it will promote the safe use of highly effective anti-tumor therapy.

KEYWORDS: checkpoint inhibitors, CTLA-4, PD1, PDL1, immune-related adverse events, hypothyroidism, thyrotoxicosis, thyroiditis, hypophysitis, adrenal insufficiency.

FOR CITATION: Zhrebchikova K.Yu., Sych Yu.P., Amosova M.V. et al. Endocrine adverse events in patients with malignant neoplasms receiving treatment with immune checkpoint inhibitors. Russian Medical Inquiry. 2022;6(9):528–533 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-528-533.

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы контрольных точек представляют собой новый класс иммуноонкологических препаратов. Обнаружение роли гиперэкспрессии молекул иммунных контрольных точек в микроокружении опухоли, позволяю-

щих ей уклоняться от противоопухолевого иммунитета, кардинальным образом изменило подход к лечению многих распространенных форм рака [1]. Ввиду того, что ингибиторы контрольных точек активируют Т-лимфоциты в различных тканях, применение данной группы препаратов

зачастую сопряжено с активацией аутоиммунных процессов и развитием так называемых иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ). Аутоиммунное воспаление может возникать в различных органах-мишенях: коже, желудочно-кишечном тракте, печени, почках, гипофизе, щитовидной железе и других эндокринных железах, легких, органе зрения, нервной системе. Распространенность иНЯ, в том числе со стороны эндокринной системы, довольно высока и может достигать 15–30%, что демонстрируют данные, полученные в систематических обзорах литературы и метаанализах [2–4]. Наиболее частыми иНЯ со стороны эндокринной системы являются заболевания щитовидной железы: на фоне терапии препаратами анти-PD1/анти-PDL1 их распространенность достигает 17%, на фоне терапии анти-CTLA-4 возникновение гипофизитов отмечается в 4–17% случаев. Комбинированная терапия (анти-PD1/анти-PDL1 и анти-CTLA-4) ассоциирована с более высокой распространенностью эндокринных иНЯ в целом [2, 3]. Однако полученные данные обладают ограниченной информативностью, что связано в первую очередь с ошибками при классификации иНЯ. Так, тиреотоксическая фаза деструктивного тиреоидита нередко классифицируется как гипертиреоз и ассоциируется с болезнью Грейвса [5].

Учитывая постоянно расширяющиеся показания к использованию ингибиторов контрольных точек, можно ожидать, что их применение будет увеличиваться в последующие годы. Так, в настоящее время имеются данные, указывающие на то, что применение препаратов этой группы может быть эффективным при лечении таких заболеваний, как ВИЧ, вирусный гепатит В, вирусный гепатит С [6, 7]. В связи с этим вопрос о своевременной диагностике и лечении иНЯ становится актуальным для врачей многих специальностей.

В статье мы рассмотрим основные клинические характеристики эндокринных иНЯ, их патофизиологические механизмы и подходы к лечению данных состояний.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Более глубокое понимание роли иммунной системы и появление новых методов иммуномодуляции открыли новую эру в терапии рака. Белки иммунных контрольных точек обеспечивают предотвращение действия иммунной системы против клеток собственного организма и быстрое прекращение иммунного ответа. Однако в случае злокачественных заболеваний клетки опухоли имеют ряд механизмов, позволяющих «ускользнуть» от ответа иммунной системы, в том числе посредством активации контрольных точек [8–10].

Молекулы иммунных контрольных точек, такие как протеин-4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), рецептор программированной смерти (PD1) и его лиганд (PDL1), относятся к одному из подвидов тормозных путей иммунной системы и играют важную роль в регуляции иммунного ответа. Для активации Т-клеток требуются два сигнала: распознавание антигена Т-клеточным рецептором и коstimуляция самого процесса активации. Первый сигнал реализуется посредством молекул главного комплекса гистосовместимости антигенпредставляющих клеток.

В неактивированных Т-лимфоцитах белок CTLA-4 находится внутри клетки и транслоцируется на мембранную по-

верхность вскоре после ее активации [11]. При инициации иммунного ответа CD28 — мембранный белок, экспрессируемый на поверхности Т-лимфоцитов и участвующий в их активации, связывается с коstimулирующим лигандом B7 на антигенпрезентирующих клетках, тем самым иницируя второй сигнал, активирующий созревание Т-лимфоцитов. CTLA-4 связывается с B7 и конкурирует с CD28 с последующим ингибированием активации Т-лимфоцитов [12]. Этот механизм предотвращает второй сигнал, который поддерживает активацию Т-клеток и тормозит их участие в процессе иммунного ответа [13]. Ингибиторы CTLA-4 (такие как ипилимумаб) продемонстрировали высокую эффективность в лечении онкологических заболеваний [10–12, 14–16]. Ингибиторы CTLA-4 через каскад клеточных реакций способствуют активации Т-лимфоцитов и индуцируют экспрессию ИЛ-2 и рецептора ИЛ-2, что приводит к опосредованному росту и созреванию Т-клеток [17]. Таким образом, блокирование CTLA-4 приводит к пролиферации и активации Т-клеток и реализации противоопухолевого клеточного иммунитета [18].

Рецептор программируемой смерти клеток PD1 представляет собой специфический поверхностный рецептор, который экспрессируется на В- и Т-лимфоцитах и естественных киллерах [19, 20]. Основным действием PD1, по-видимому, является поддержание периферической толерантности к собственным клеткам организма. Также доказана его роль в поддержании противоопухолевого, инфекционного, аллергенного иммунитета [21].

Лиганды PD1 (PDL1 и PDL2) обнаружены на покоящихся В- и Т-клетках, макрофагах и дендритных клетках, а также на клетках злокачественных новообразований [22, 23]. Связывание PD1 со своим лигандом ингибирует пролиферацию активированных Т-клеток [24]. Анти-PD1 моноклональные антитела могут блокировать этот путь и приводить к усилению противоопухолевого иммунного ответа (см. рисунок) [25]. Анти-PD1 блокируют связывание рецептора PD1 лимфоцитов и моноцитов с лигандами PDL1 и PDL2, таким образом активируя противоопухолевый иммунный ответ.

Ингибирование контрольных точек влечет за собой активацию иммуноопосредованной противоопухолевой активности, что было продемонстрировано в ряде клинических исследований [26]. Таким образом, анти-CTLA-4 и анти-PD1 имеют разные механизмы действия, что позволяет использовать их в составе комбинированной терапии [3]. Однако терапия ингибиторами контрольных точек сопряжена с высоким риском развития иНЯ, в том числе со стороны эндокринной системы.

ПАТОГЕНЕЗ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ИНЯ

В сравнении с другими иНЯ, эндокринопатии на фоне лечения ингибиторами контрольных точек имеют существенное отличие, так как в большинстве случаев являются необратимыми [27]. Точный механизм возникновения большинства иНЯ неясен. Многие иНЯ характеризуются развитием реакции со стороны клеточного иммунитета: Т-клетки и гистиоциты обнаруживаются в пораженных тканях. Данное явление, вероятнее всего, связано с возникновением перекрестной реакции Т-лимфоцитов как в отношении опухоли, так и в отношении органа-мишени [28, 29].

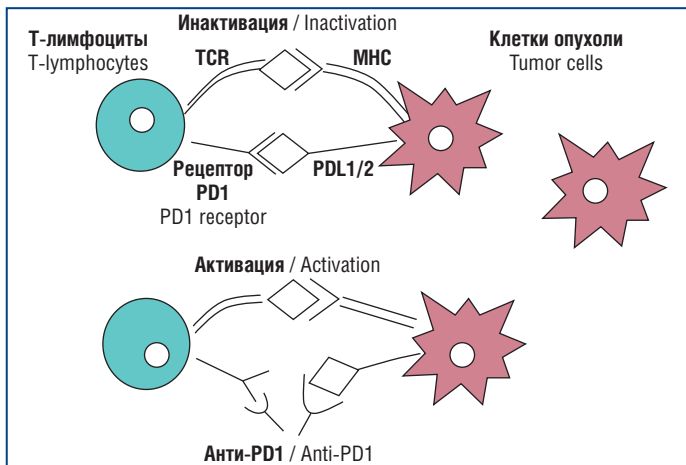


Рисунок. Механизм действия анти-PD1
Figure. Anti-PD1 mode of action

Как было показано в некоторых исследованиях, полиморфизм гена рецептора CTLA-4 увеличивает риск развития таких заболеваний, как болезнь Грейвса, первичная надпочечниковая недостаточность, тиреоидит Хашимото и сахарный диабет 1 типа [30, 31]. Возможно, полиморфизм генов рецепторов PD1 также играет роль в возникновении патологии щитовидной железы у пациентов, получающих терапию анти-PD1 [5].

Генетическая предрасположенность также может играть важную роль в патогенезе иНЯ, однако в настоящее время этот фактор малоизучен. Например, по данным систематического обзора, включавшего в себя описание 71 случая сахарного диабета на фоне терапии ингибиторами контрольных точек, у 27 из 32 обследованных был выявлен аллель HLA-DR4 [32].

Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с применением ингибиторов контрольных точек, могут включать в себя гипотиреоз, гипертиреоз, гипофизит, сахарный диабет 1 типа, первичную надпочечниковую недостаточность. Поскольку многие симптомы поражения эндокринной системы являются неспецифическими и могут быть присущи другим острым состояниям, в том числе связанным с наличием злокачественных новообразований, диагностика данной группы патологий представляет определенные сложности даже для опытных клиницистов [33]. Кроме того, корректное определение генеза эндокринопатий — первичный или центральный (связанный с поражением гипофиза) — играет определяющую роль при выборе дальнейшей тактики ведения пациента.

Частота и структура эндокринных иНЯ может различаться при разных схемах терапии. Так, ятрогенное поражение щитовидной железы чаще развивалось на фоне терапии анти-PD1/анти-PDL1, в то время как применение анти-CTLA-4 характеризуется более высоким риском развития гипофизита. Другие виды эндокринных иНЯ, такие как первичная надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет 1 типа, встречаются значительно реже. Комбинированная терапия приводила к более высокой распространенности ятрогенных эндокринопатий [3, 4, 34, 35]. Медиана времени возникновения эндокринных иНЯ на фоне терапии анти-CTLA-4 составляет от 1,75 до 5 мес., на фоне терапии анти-PD1/анти-PDL1 — от 1,4 до 4,9 мес. [3, 36].

По результатам метаанализа 2018 г., объединяющего в себе данные 38 клинических исследований с участи-

ем более чем 7500 пациентов, получавших монотерапию анти-PD1, анти-PDL1, анти-CTLA-4 или комбинированную терапию, предполагаемая распространенность гипотиреоза составила 3,8% на терапии ипилимумабом, и до 13,2% на терапии анти-PD1/анти-PDL1 или комбинированной терапии. Отмечалось, что риск развития гипертиреоза выше на фоне терапии анти-PD1 в сравнении с анти-PDL1. Частота развития гипофизитов на фоне комбинированной терапии составила 6,4%, 3,2% — на фоне анти-CTLA-4 и 0,4% и 0,1% — на фоне анти-PD1 и анти-PDL1 соответственно [35]. Редкая распространенность первичной надпочечниковой недостаточности и сахарного диабета не позволила провести статистическое сравнение в отношении частоты встречаемости этих осложнений [35]. Эндокринная патология, опосредованная применением ингибиторов контрольных точек, часто приводит к стойкому повреждению органа и требует пожизненного приема заместительной терапии [3, 37, 38].

В настоящее время нет убедительных данных о преимуществах назначения кортикостероидов при развитии эндокринных иНЯ, однако они могут назначаться для смягчения симптомов воспаления при гипофизите, аденалите и некоторых случаях тиреотоксикоза [3, 4, 37, 39, 40].

Патология щитовидной железы

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса) чаще всего характеризуются наличием антител к тиреопероксидазе, тиреоглобулину и рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), а также сенсibilизированных к данным антигенам Т-лимфоцитов. При аутоиммунном поражении щитовидной железы выявляется лимфоцитарная инфильтрация самого органа: при аутоиммунном тиреоидите — более выраженная, при болезни Грейвса — переменная по степени выраженности. Основную часть инфильтрирующей ткани тироцитов составляют Т-клетки, преимущественно 1-го и 2-го типов, и регуляторные Т-лимфоциты. Инфильтрация В-клетками значительно менее выражена при болезни Грейвса, чем при аутоиммунном тиреоидите.

Иммуноопосредованное поражение щитовидной железы чаще ассоциировано с применением анти-PD1/анти-PDL1 или комбинированной терапии, чем с монотерапией анти-CTLA-4, что может быть обусловлено экспрессией PDL1 в клетках щитовидной железы в норме [41, 42].

Дифференциальная диагностика между первичным (вследствие поражения щитовидной железы) и вторичным (вследствие поражения гипофиза) гипотиреозом является необходимой и имеет большое значение при определении дальнейшей тактики ведения пациента [43]. При первичном гипотиреозе наблюдается повышение уровня ТТГ в сочетании с низкими или нормальными уровнями свободного T_3 и свободного T_4 , тогда как низкий или нормальный уровень ТТГ в сочетании с низким уровнем свободного T_4 более характерен для вторичного гипотиреоза. Чаще всего первичный гипотиреоз манифестирует с тиреотоксической фазы, сменяясь в последующем стойким гипотиреозом, требующим назначения терапии левотироксином [41]. Предшествующее носительство аутоантител увеличивает риск развития иммуноопосредованной патологии щитовидной железы [44].

Определение уровня ТТГ и свободного T_4 для оценки функции щитовидной железы на фоне иммунотерапии рекомендовано каждые 4–6 нед. При выявлении гипо-

тиреоза тактика ведения соответствует общеклинической: рекомендовано назначение препаратов левотироксина при повышении уровня ТТГ более 10 мМЕ/л. До начала заместительной терапии следует определить уровень базального кортизола для исключения надпочечниковой недостаточности. При подозрении на наличие вторичного гипотиреоза целесообразно исключение вторичного гипокортицизма и гипогонадизма.

Наиболее частой причиной тиреотоксикоза является деструкция щитовидной железы. Снижение содержания ТТГ менее 0,01 мМЕ/л, сопровождающееся повышением уровня свободного T_4 и клиническими проявлениями, такими как учащенное сердцебиение, слабость, снижение массы тела, могут потребовать назначения пропранолола для устранения симптомов. Целесообразен повторный контроль функции щитовидной железы через 4–6 нед. и при стойком снижении ТТГ — дополнительное обследование для выявления причины тиреотоксикоза. Иммуноопосредованная патология щитовидной железы обычно не требует прекращения терапии основного заболевания [45].

Гипофизит

Частота развития гипофизита выше на фоне терапии ипилимумабом, что может быть обусловлено экспрессией CTLA-4 в нормальной ткани гипофиза [46]. Чаще всего поражается передняя доля гипофиза, что сопровождается нарушением функции осей «гипофиз — щитовидная железа», «гипофиз — надпочечники» [37, 47].

Острые симптомы гипофизита наиболее часто включают в себя тошноту, головную боль, слабость, а также симптомы, характерные для гипотиреоза и надпочечниковой недостаточности.

При подозрении на гипофизит необходимо оценить уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ), утреннего кортизола, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), ТТГ, свободного T_4 , тестостерона у мужчин, эстрогена у женщин [45]. Также рекомендовано проведение МРТ для дифференциальной диагностики с метастазами в головной мозг. При острых проявлениях гипофизита, сопряженных с масс-эффектом, рекомендовано прервать иммунотерапию и назначить преднизолон/метилпреднизолон из расчета 1–2 мг/кг/сут до разрешения симптомов. Обычно через 1–2 нед. терапия ингибиторами контрольных точек может быть возобновлена.

Чаще гипофизит клинически проявляется признаками дефицита ТТГ, АКТГ и гонадостимулирующих гормонов, требуется возмещение недостатка гормонов посредством заместительной терапии, лечение ингибиторами контрольных точек может быть продолжено.

Первичное поражение надпочечников

Первичное поражение надпочечников чаще отмечается на фоне терапии анти-PD1/анти-PDL1 по сравнению с анти-CTLA-4 и сопровождается развитием таких симптомов, как слабость, снижение массы тела, гипотензия [24]. Обследование на предмет первичной надпочечниковой недостаточности должно включать в себя определение базального уровня кортизола, содержания ренина, электролитов. При выявлении отклонений следующим этапом необходимо оценить уровни АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ. При лабораторном контроле отмечается сниженный или низконормальный уровень утреннего кортизола в сочетании с повышенным АКТГ, также может отмечаться снижение уровня натрия и повышение

уровня калия. Для снижения риска развития надпочечникового криза терапия кортикостероидами должна начинаться до возмещения дефицита других гормонов. После стабилизации состояния и разрешения клинических проявлений терапия ингибиторами контрольных точек может быть возобновлена. Обычно лечение кортикостероидами является пожизненным, пациенты должны быть информированы о необходимости коррекции терапии в случае инфекции, травмы, хирургического вмешательства.

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ / САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

По данным ретроспективного исследования, включавшего в себя 2960 пациентов, получавших терапию ингибиторами контрольных точек, распространенность впервые выявленного инсулинозависимого сахарного диабета составила 0,9% [48]. Все пациенты с впервые выявленным сахарным диабетом получали терапию анти-PD1/анти-PDL1. У 76% пациентов имелся генотип HLA-DR4, что значительно выше, чем в общей популяции, для уточнения роли данного аллеля требуются дальнейшие исследования. Сахарный диабет часто манифестирует фульминантной формой, сопровождающейся развитием кетоацидоза [49, 50]. Клиническая картина соответствует классической при сахарном диабете 1 типа и проявляется полиурией, полидипсией, усталостью, снижением массы тела, обезвоживанием. При обследовании выявляется низкий уровень с-пептида, уровень гликированного гемоглобина не всегда значительно повышен, антитела, выявляемые у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, обнаруживаются приблизительно в половине случаев [51, 52]. Разрушение β -клеток поджелудочной железы, вызванное ингибиторами контрольных точек, носит необратимый характер и требует назначения инсулинотерапии. В качестве скрининга рекомендован регулярный контроль уровня глюкозы плазмы натощак [45]. Применение кортикостероидов не доказало своей эффективности в отношении реверсии развития сахарного диабета, однако само по себе может усложнять процесс нормализации гликемии.

ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И ПРОГНОЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ

Анализ семи проспективных исследований с участием пациентов, получавших терапию анти-PD1/анти-PDL1, продемонстрировал увеличение общей выживаемости среди пациентов, имевших любое иНЯ, при сравнении с пациентами, у которых подобные осложнения не развивались [53]. Однако при интерпретации результатов данного исследования следует учитывать, что пациенты с более длительной продолжительностью терапии ингибиторами контрольных точек имеют большую вероятность развития иНЯ, несмотря на то, что в основном медиана времени возникновения осложнений приходится, как правило, на первые месяцы после начала терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты из группы ингибиторов контрольных точек обеспечивают длительную ремиссию заболевания у пациентов с метастатическим раком, но в то же время ассоциируются с высоким риском развития иНЯ. В то время как большинство токсических эффектов традиционной химиотерапии и таргетной терапии легко выявля-

ются при клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании, иНЯ до сих пор остаются малоизученными. Четкая и своевременная диагностика иНЯ играет решающую роль при определении дальнейшей тактики в отношении продолжения или прекращения терапии препаратами из группы ингибиторов контрольных точек. Существующие на данный момент рекомендации по диагностике и лечению иНЯ преимущественно основываются на экспертном мнении и потребуют обновления по мере накопления соответствующей информации.

Литература / References

- Peters R., Yanase Y. Strong enhancement of the Edelstein effect in f-electron systems. *Phys Rev B*. 2018;97(11):252–264. DOI: 10.1103/PhysRevB.97.115128.
- Chan K.K., Bass A.R. Autoimmune complications of immunotherapy: pathophysiology and management. *BMJ*. 2020;369:m736. DOI: 10.1136/bmj.m736.
- Sznol M., Postow M.A., Davies M.J. et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev*. 2017;58:70–76. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.06.002.
- Byun D.J., Wolchok J.D., Rosenberg L.M., Girotra M. Cancer immunotherapy — immunecheckpointblockadeandassociatedendocrinopathies. *NatRevEndocrinol*. 2017;13(4):195–207. DOI: 10.1038/nrendo.2016.205.
- Orlov S., Salari F., Kashat L., Walfish P.G. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1738–1741. DOI: 10.1210/jc.2014-4560.
- Gay C.L., Bosch R.J., Ritz J. et al. Clinical Trial of the Anti-PD-L1 Antibody BMS-936559 in HIV-1 Infected Participants on Suppressive Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*. 2017;215(11):1725–1733. DOI: 10.1093/infdis/jix191.
- Porichis F., Hart M.G., Massa A. et al. Immune Checkpoint Blockade Restores HIV-Specific CD4 T Cell Help for NK Cells. *J Immunol*. 2018;201(3):971–981. DOI: 10.4049/jimmunol.1701551.
- Pandolfi F., Cianci R., Lolli S. et al. Strategies to overcome obstacles to successful immunotherapy of melanoma. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21(3):493–500. DOI: 10.1177/039463200802100302.
- Gabrilovich D.I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(3):162–174. DOI: 10.1038/nri2506.
- Stewart T.J., Smyth M.J. Improving cancer immunotherapy by targeting tumor-induced immune suppression. *Cancer Metastasis Rev*. 2011;30(1):125–140. DOI: 10.1007/s10555-011-9280-5.
- Linsley P.S., Brady W., Grosmaire L. et al. Binding of the B cell activation antigen B7 to CD28 costimulates T cell proliferation and interleukin 2 mRNA accumulation. *J Exp Med*. 1991;173(3):721–730. DOI: 10.1084/jem.173.3.721.
- Curran M.A., Montalvo W., Yagita H., Allison J.P. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(9):4275–4280. DOI: 10.1073/pnas.0915174107.
- Peggs K.S., Quezada S.A., Korman A.J., Allison J.P. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. 2006;18(2):206–213. DOI: 10.1016/j.coi.2006.01.011.
- Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–723. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466.
- Robert C., Thomas L., Bondarenko I. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517–2526. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621.
- Eggermont A.M.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J. et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer*. 2019;119:1–10. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.07.001.
- Kuklina E.M. Molecular mechanisms of T-cell anergy. *Biochemistry (Mosc)*. 2013;78(2):144–156. DOI: 10.1134/S000629791302003X.
- Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(4):295–307. DOI: 10.1038/nri1806.
- Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F. et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014;32(10):1020–1030. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.0105.
- Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. 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.
- Okazaki T., Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol*. 2007;19(7):813–824. DOI: 10.1093/intimm/dxm057.
- Boussiotis V.A. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1767–1778. DOI: 10.1056/NEJMra1514296.
- Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(2):207–212. DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.009.
- González-Rodríguez E., Rodríguez-Abreu D., Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncologist*. 2016;21(7):804–816. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0509.
- Zou W., Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(6):467–477. DOI: 10.1038/nri2326.
- Herbst R.S., Baas P., Kim D.W. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- Weber J.S., Postow M., Lao C.D., Schadendorf D. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. *Oncologist*. 2016;21(10):1230–1240. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0055.
- Johnson D.B., Balko J.M., Compton M.L. et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749–1755. DOI: 10.1056/NEJMoa1609214.
- Berner F., Bomze D., Diem S. et al. Association of Checkpoint Inhibitor-Induced Toxic Effects With Shared Cancer and Tissue Antigens in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1043–1047. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0402.
- Donner H., Braun J., Seidl C. Codon 17 polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene in Hashimoto's thyroiditis and Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4130–4132. DOI: 10.1210/jcem.82.12.4406.
- Donner H., Rau H., Walfish P.G. et al. CTLA4 alanine-17 confers genetic susceptibility to Graves' disease and to type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(1):143–146. DOI: 10.1210/jcem.82.1.3699.
- Akturk H.K., Kahramangil D., Sarwal A. et al. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2019;36(9):1075–1081. DOI: 10.1111/dme.14050.
- Hsiehchen D., Watters M.K., Lu R. et al. Variation in the Assessment of Immune-Related Adverse Event Occurrence, Grade, and Timing in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Netw Open*. 2019;2(9):e1911519. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.11519.
- Puzanov I., Diab A., Abdallah K. et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95. DOI: 10.1186/s40425-017-0300-z.
- Barroso-Sousa R., Barry W.T., Garrido-Castro A.C. et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173–182. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
- Weber J.S., Dummer R., de Pril V. et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer*. 2013;119(9):1675–1682. DOI: 10.1002/cncr.27969.
- Faje A.T., Sullivan R., Lawrence D. et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4078–4085. DOI: 10.1210/jc.2014-2306.
- Ryder M., Callahan M., Postow M.A. et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(2):371–381. DOI: 10.1530/ERC-13-0499.
- Torino F., Corsello S.M., Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(4):278–287. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000293.
- Min L., Hodi F.S., Giobbie-Hurder A. et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res*. 2015;21(4):749–755. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2353.
- Iyer P.C., Cabanillas M.E., Waguespack S.G. et al. Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors. *Thyroid*. 2018;28(10):1243–1251. DOI: 10.1089/thy.2018.0116.
- Yamauchi I., Sakane Y., Fukuda Y. et al. Clinical Features of Nivolumab-Induced Thyroiditis: A Case Series Study. *Thyroid*. 2017;27(7):894–901. DOI: 10.1089/thy.2016.0562.
- 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.
- Kimbara S., Fujiwara Y., Iwama S. et al. Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab. *Cancer Sci*. 2018;109(11):3583–3590. DOI: 10.1111/cas.13800.

45. Thompson J.A., Schneider B.J., Brahmer J. et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(3):255–289. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0013.
46. Okano Y., Satoh T., Horiguchi K. Nivolumab-induced hypophysitis in a patient with advanced malignant melanoma. *Endocr J*. 2016;63(10):905–912. DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0161.
47. Albarel F., Gaudy C., Castinetti F. et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(2):195–204. DOI: 10.1530/EJE-14-0845.
48. Stamatouli A.M., Quandt Z., Perdigoto A.L. et al. Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors. *Diabetes*. 2018;67(8):1471–1480. DOI: 10.2337/dbi18-0002.
49. Chung K.Y., Gore I., Fong L. et al. Phase II study of the anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody, tremelimumab, in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3485–3490. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.3994.
50. De Filette J., Andreescu C.E., Cools F. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res*. 2019;51(3):145–156. DOI: 10.1055/a-0843-3366.
51. Matsumura K., Nagasawa K., Oshima Y. et al. Aggravation of diabetes, and incompletely deficient insulin secretion in a case with type 1 diabetes-resistant human leukocyte antigen DRB1*15:02 treated with nivolumab. *J Diabetes Investig*. 2018;9(2):438–441. DOI: 10.1111/jdi.12679.
52. Lowe J.R., Perry D.J., Salama A.K. et al. Genetic risk analysis of a patient with fulminant autoimmune type 1 diabetes mellitus secondary to combination ipilimumab and nivolumab immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016;4:89. DOI: 10.1186/s40425-016-0196-z.
53. Maher V.E., Fernandes L.L., Weinstock C. et al. Analysis of the Association Between Adverse Events and Outcome in Patients Receiving a Programmed Death Protein 1 or Programmed Death Ligand 1 Antibody. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2730–2737. DOI: 10.1200/JCO.19.00318.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Жеребчикова Кристина Юрьевна — ассистент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-0292-5907.

Сыч Юлия Петровна — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-7000-0095.

Амосова Мария Вадимовна — ассистент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-1848-8721.

Секачева Марина Игоревна — д.м.н., профессор, директор института персонализированной медицины, руководитель Центра персонализированной онкологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-0015-7094.

Фадеев Валентин Викторович — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-2504-7468.

Виленский Алексей Александрович — заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3094-7671.

Контактная информация: Жеребчикова Кристина Юрьевна, e-mail: k.y.zhrebchikova@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 17.07.2022.

Поступила после рецензирования 09.08.2022.

Принята в печать 01.09.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Kristina Yu. Zhrebchikova — assistant of Department of Endocrinology No.1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0292-5907.

Yulia P. Sych — C. Sc. (Med.), associate professor of Department of Endocrinology No.1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7000-0095.

Maria V. Amosova — assistant of Department of Endocrinology No.1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1848-8721.

Marina I. Sekacheva — Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of the Institute for Personalized Medicine, Head of the Center for Personalized Oncology (OncoTarget), I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0015-7094.

Valentin V. Fadeev — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Endocrinology No.1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2504-7468.

Aleksey A. Vilensky — Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Medical Research and Educational Centre, Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3094-7671.

Contact information: Kristina Yu. Zhrebchikova, e-mail: k.y.zhrebchikova@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 17.07.2022.

Revised 09.08.2022.

Accepted 01.09.2022.