



Распространенность, возможные механизмы развития и предикторы эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф., Г.П. Генс, д.м.н., проф., А.А. Кожевников

Адрес для переписки: Александр Алексеевич Кожевников, kaaruds@yandex.ru

Для цитирования: Мкртумян А.М., Генс Г.П., Кожевников А.А. Распространенность, возможные механизмы развития и предикторы эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (41): 38–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-41-38-44

Эндокринные иммуноопосредованные нежелательные явления (ЭИОНЯ) развиваются у 10–20% пациентов, получающих ингибиторы CTLA-4 и/или PD-1/PD-L1. Тяжелые эндокринные осложнения регистрируются примерно у 1,0%, однако в отдельных исследованиях эта цифра достигает 7,8%. Наиболее вероятно возникновение ЭИОНЯ при использовании комбинации анти-CTLA-4- и анти-PD-1/PD-L1-препаратов. Риску поражения преимущественно подвержены щитовидная железа, гипофиз, надпочечники и поджелудочная железа. Описаны также единичные случаи развития болезни Кушинга, гиперпаратиреоза, несахарного диабета и гипоталамической дисфункции. Предполагают, что ЭИОНЯ вызваны потерей толерантности иммунной системы к антигенам эндокринных органов и связаны с экспрессией контрольных точек иммунного ответа на органах-мишенях, классом лекарственных антител к данным молекулам и наличием лимфоцитарной инфильтрации органов-мишеней. Более половины ЭИОНЯ характеризуются симптоматическим течением и негативно влияют на качество жизни. Своевременное выявление и назначение лечения способствуют облегчению симптомов. Развитие ЭИОНЯ отражает активацию иммунной системы и ассоциируется с увеличением общей выживаемости. Изучение клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных предикторов позволяет выявить группы пациентов, у которых ожидается наиболее эффективный противоопухолевый ответ и высокая вероятность развития ЭИОНЯ. К возможным маркерам эндокринных осложнений терапии ингибиторами иммунных контрольных точек относят лимфоцитоз, эозинофилию, что связывают с пролиферацией клеток, участвующих в воспалении эндокринных органов, а также снижение уровня лактатдегидрогеназы, отражающей степень распространенности меланомы. Ожирение является протективным фактором и ассоциируется с некоторым возрастанием риска ЭИОНЯ из-за повышенной экспрессии PD-L1 у данных пациентов.

Ключевые слова: эндокринные иммуноопосредованные нежелательные явления, CTLA-4, PD-1, PD-L1, ингибиторы иммунных контрольных точек, контрольные точки иммунного ответа, эпидемиология, механизмы, предикторы, качество жизни

Введение

В 2010 г. на конгрессе Американского общества клинической онкологии произошло событие, которое послужило началом бурного развития иммунотерапии злокачественных опухолей. Согласно результатам исследования S. O'Day и соавт., ингибитор иммунных контрольных точек (ИИКТ) ипилимумаб на 32–34%

увеличивал общую выживаемость по сравнению с вакциной gp100 у пациентов с нерезектабельной метастатической меланомой третьей и четвертой стадий [1]. За предшествующие 30 лет изучения подходов к лечению меланомы подобный успех не был продемонстрирован ни в одном из более чем 70 рандомизированных исследований [2]. Последующие наблюдения подтвердили



Таблица 1. Ингибиторы иммунных контрольных точек, уже зарегистрированные или находящиеся в процессе регистрации в Российской Федерации

Группа ИИКТ	Молекула-мишень	Международное непатентованное название препарата	Торговое название препарата	Класс антитела	Страна-производитель
Ингибиторы CTLA-4	CTLA-4	Ипилимумаб	Ервой	IgG1	Пуэрто-Рико
Ингибиторы PD-1/PD-L1	PD-1	Ниволумаб	Опдиво	IgG4	США
		Пембролизумаб	Китруда	IgG4	Ирландия
		Пролголимаб	Пемброриа*	IgG4	Россия
			Фортека	IgG1	Россия
	PD-L1	Атезолизумаб	Тецентрик	IgG1	Германия, Швейцария
		Авелумаб	Бавенсио	IgG1	Швейцария
		Дурвалумаб	Имфинзи	IgG1	США

* В процессе регистрации.

Таблица 2. Частота развития эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений

Тип эИОНЯ	Степень эИОНЯ	Частота выявления в разных группах ИИКТ, %		
		анти-CTLA-4	анти-PD-1/PD-L1	анти-PD-1/PD-L1 + анти-CTLA-4
Гипофизит	Любая	1,80–5,60	0,30–1,10	7,68–10,50
	Серьезная (≥ 3)	0,78–2,06	< 0,10–0,60	1,66–2,36
Гипотиреоз	Любая	2,50–3,80	3,90–8,50	10,20–16,40
	Серьезная (≥ 3)	0–0,40	0–0,80	0–0,08
Тиреотоксикоз	Любая	0,20–1,70	0,60–3,70	8,00–11,10
	Серьезная (≥ 3)	0,10–0,20	0–0,47	0,66–1,31
Сахарный диабет	Любая	0–0,52	0,20–4,86	2,00–3,37
	Серьезная (≥ 3)	0–0,06	0–0,49	0,47–1,96
Первичная надпочечниковая недостаточность	Любая	0,70–1,40	0,70–2,00	4,20–7,60
	Серьезная (≥ 3)	0,20	0,20	Нет данных

перспективность ИИКТ – пятилетняя выживаемость при метастатической меланоме увеличилась до 21% [3]. Интерес к ИИКТ не угасает и по настоящее время. Так, 2/3 продолжающихся исследований в онкологии посвящены именно этому направлению терапии [4].

Согласно данным государственного реестра лекарственных средств на декабрь 2022 г., в России зарегистрированы ИИКТ, которые блокируют протеин 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), или взаимодействие между протеином программируемой клеточной смерти 1 (PD-1) и лигандом 1 программируемой клеточной смерти (PD-L1) (табл. 1). Преимуществом, равно как и недостатком ИИКТ, является их неселективность к типу опухоли и тканям организма [5]. Активация иммунной системы приводит к развитию аутоиммунного воспаления различных органов – иммуноопосредованным нежелательным явлениям (ИОНЯ).

Исторически так сложилось, что большее внимание исследователей обращено на острые ИОНЯ вследствие их ургентности и клинической выраженности. Однако в последнее время все чаще акцент делается на изучении хронических ИОНЯ ввиду их большей распространенности – 35–40% случаев [6–8]. Поражение эндокринной системы принимает хроническую форму в 80–100% случаев. На его долю приходится 20–44% хронических ИОНЯ [6, 8].

Данный обзор посвящен эндокринным ИОНЯ (эИОНЯ) – их распространенности, механизмам развития и возможным предикторам.

Эпидемиология эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений

Согласно данным разных исследователей, совокупная частота эИОНЯ варьируется от 10 до 20%, хотя сообщалось и о 40% случаев [9–13].

У 57% пациентов эИОНЯ сопровождаются симптомами, но, как правило, умеренно выраженными [9]. Согласно данным метаанализа, серьезные эИОНЯ – третьей и четвертой степени по Общим терминологическим критериям для оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) пятой версии, то есть жизнеугрожающие или серьезно влияющие на повседневную деятельность, требующие госпитализации, выявляются у 1% больных [14]. В отдельных рандомизированных контролируемых исследованиях частота подобных осложнений достигала 3,9–7,8% (ипилимумаб 3 и 10 мг/кг соответственно) [11, 15].

Профиль эндокринопатий различается между группами ИИКТ (табл. 2) [16]. Чаще всего выявляется поражение щитовидной железы и аденогипофиза, реже – надпочечников и β-клеток поджелудочной железы [17]. Описаны единичные случаи развития болезни Кушинга, первичного гиперпаратиреоза, несахарного диабета и гипоталамической дисфункции [9, 17, 18].

Тиреопатии могут манифестировать в виде гипотиреоза, тиреотоксикоза и транзиторного тиреоидита [19]. Последнее состояние характеризуется дебютом в виде тиреотоксикоза с последующим переходом в гипотиреоз. Поражение щитовидной и поджелу-



дочной желез чаще наблюдается при монотерапии анти-PD-1/PD-L1-препаратами, чем анти-CTLA-4-препаратами (см. табл. 2). Развитие гипопаратиреоза характерно для анти-CTLA-4. Как правило, в таких случаях наблюдается недостаточность адренокортикотропного гормона, которой нередко сопутствует дефицит тиреотропного и гонадотропных гормонов [9, 20, 21]. При использовании ингибиторов PD-1/PD-L1 обычно возникает изолированный вторичный гипокортицизм [20]. Количество случаев первичной надпочечниковой недостаточности сопоставимо для обеих групп ИИКТ. Применение комбинации анти-PD-1/PD-L1 и анти-CTLA-4 сопровождается увеличением частоты ЭИОНЯ, в том числе серьезных (третьей степени и более по STCAE 5.0) (см. табл. 2) [16].

Действие ингибиторов иммунных контрольных точек и возможные механизмы развития эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений

CTLA-4 и PD-1 отвечают за регуляцию иммунной реакции на двух уровнях. Молекула CTLA-4 действует на начальных стадиях иммунного ответа и препятствует активации потенциально аутореактивных Т-лимфоцитов в регионарных для опухоли лимфоузлах [22]. PD-1 экспрессируются на поверхности уже активированных Т-лимфоцитов [22]. Связывание их с лигандами PD-L1 и PD-L2, находящимися, например, на поверхности опухолевых клеток, вызывает истощение Т-лимфоцитов и их апоптоз, что останавливает иммунную реакцию [23]. Таким образом, ингибирование CTLA-4 приводит к экспансии определенных Т-клеточных популяций и формированию противоопухолевого ответа, а нарушение взаимодействия между PD-1 и PD-L1/L2 реактивирует CD8-Т-лимфоциты, которые инфильтрируют опухоль [24].

Поскольку контрольные точки иммунного ответа отвечают за сохранение иммунной толерантности к тканям собственного организма, их блокада может сопровождаться развитием ИОНЯ вследствие аутоиммунных реакций. Маловероятно, что существует универсальное объяснение возникновения ИОНЯ. Скорее всего, в их патогенезе играют роль связанные и не связанные с опухолью факторы [7].

Профиль ЭИОНЯ различен у разных групп ИИКТ. Это может быть связано с механизмами действия препаратов. Так, в ходе гистологического исследования была обнаружена экспрессия CTLA-4 клетками аденогипофиза, что может объяснять высокую частоту гипопаратиреоза при ингибировании данной иммунной конечной точки [25].

Предполагается, что развитие гипопаратиреоза после введения анти-CTLA-4 обусловлено формированием иммунных комплексов и запуском реакции гиперчувствительности II с активацией комплемента, повреждением клеток, миграцией макрофагов в область воспаления, фагоцитозом и развитием лимфоцитарной инфильтрации гипофиза (четвертый тип гиперчувствительности) [25]. Аналогичным образом

может объясняться частота возникновения тиреоидной дисфункции после введения анти-PD-1/PD-L1. В тканях здоровых щитовидных желез без признаков лимфоцитарной инфильтрации, полученных от пациентов с нормальным уровнем антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), была обнаружена экспрессия PD-L1 и PD-L2 (последнего в относительно высокой степени) [26]. Эти данные согласуются с данными метаанализа, согласно которым гипотиреоз чаще встречался при применении ингибиторов PD-1, чем при использовании ингибиторов PD-L1 [27]. Анти-PD-1-препараты связываются как с PD-L1, так и с PD-L2, причем с последним в большей степени, что предопределяет развитие более выраженного иммунного ответа [22]. В другом метаанализе тиреотоксикоз в пять раз чаще возникал при использовании анти-PD-1-препаратов, чем при применении анти-PD-L1-препаратов [28]. Однако частота возникновения гипотиреоза не различалась между группами [28]. У лиц с сахарным диабетом 1 типа отмечалась высокая экспрессия PD-L1, в то время как у здоровых, носителей антител к β -клеткам и пациентов с сахарным диабетом 2 типа данная молекула в клетках островков не была обнаружена [29]. Полученные результаты соотносятся с тем, что иммуноопосредованный сахарный диабет чаще возникает вследствие терапии анти-PD-1/PD-L1 и крайне редко при монотерапии анти-CTLA-4 (см. табл. 2).

Необходимо отметить, что гипотеза экспрессии иммунных контрольных точек на эндокринных органах как причины ЭИОНЯ не полностью объясняет их развитие. Так, гипопаратиреоз может возникать и на фоне терапии анти-PD-1/PD-L1, хотя реже, чем после введения анти-CTLA-4. Однако экспрессия PD-L1 выявлялась только в аденомах гипофиза с лимфоцитарной инфильтрацией, преимущественно гормонально-активных, в то время как в здоровой ткани гипофиза эта иммунная контрольная точка не встречалась [30–32]. Некоторые исследователи не обнаружили PD-L1 ни в одном из 49 образцов эндокринных тканей (щитовидная железа, гипофиз, надпочечник, поджелудочная железа, паращитовидная железа), хотя анти-PD-1/PD-L1 ассоциируются с их поражением [16, 32, 33]. Анализ ИОНЯ позволяет предположить, что токсическому воздействию ИИКТ часто подвергаются органы, которые предрасположены к развитию аутоиммунного процесса, особенно вялотекущего, например щитовидная железа [7].

Мощным стимулятором экспрессии PD-L1 является интерферон γ , выделяемый Th1-лимфоцитами для привлечения и активации клеток в области опухоли и CD8-Т-лимфоцитами после стимуляции антигенами Т-клеточного рецептора или воздействия интерлейкинов 12 и 18 [24, 29]. Это позволяет предположить, что для развития ИОНЯ вследствие терапии анти-PD-1/PD-L1 требуется не только экспрессия PD-L1, но и исходная инфильтрация ткани лимфоцитами. Косвенно это подтверждает, что у опухолей с выраженной экспрессией PD-L1, но без инфильтра-



ции CD8-Т-лимфоцитами, ответа на терапию анти-PD-1/PD-L1 не ожидается, за исключением лимфомы Ходжкина с постоянной экспрессией PD-L1 [34].

Таким образом, различия в профиле безопасности могут быть связаны с тем, что анти-PD-1/PD-L1 усиливают активность исходных реактивных Т-лимфоцитов, инфильтрирующих орган, а анти-CTLA-4 участвуют в активации новых эффекторных Т-клеток [23].

Риск развития эИОНЯ также может зависеть от класса антител ИИКТ. Так, в исследованиях ипилимумаба (иммуноглобулин (Ig) G1 антитело) гипофизиты встречались у 9,1% пациентов, тремелимумаба (IgG2b) – у 1,3% [20]. IgG1 по сравнению с IgG2 более активно формирует мембраноатакующий комплекс системы комплемента, что может объяснять представленные выше результаты [35]. IgG4 в отличие от IgG1 также слабо активирует систему комплемента, что может быть причиной более благоприятного профиля эИОНЯ у ниволумаба и пембролизумаба [23]. Следует отметить, что при использовании пролголимаба (IgG1) гипотиреоз и тиреотоксикоз регистрировались чаще, чем у других анти-PD-1 IgG4-антител (см. табл. 2) [36]. Тем не менее данная теория до конца не может объяснить различие в частоте эИОНЯ между ИИКТ, поскольку антитела к PD-L1 относятся к классу IgG1, но их профиль в отношении эИОНЯ сопоставим с таковым IgG4-антител к PD-1.

Практическая значимость изучения эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений

Как было отмечено выше, эИОНЯ составляют значительную часть хронических ИОНЯ, изучение которых несколько отставало от изучения острых ИОНЯ. Причинами тому могли быть менее выраженная клиническая картина хронических ИОНЯ, ограниченная продолжительность жизни пациентов, затрудняющая долговременное наблюдение данных осложнений, наличие сопутствующих заболеваний, затрудняющих своевременное выявление хронических ИОНЯ.

Установлено, что подавляющее большинство эИОНЯ относятся к первой и второй степени по СТСАЕ и проявляются неспецифично [37]. В связи с этим может возникнуть вопрос этического характера: поскольку основной задачей лечения хронических эндокринопатий является профилактика долгосрочных осложнений, насколько целесообразно выявление хронических эИОНЯ и их лечение у пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни? Например, больным сахарным диабетом при ожидаемой продолжительности жизни менее пяти лет допускается устанавливать нестрогие цели лечения, что может облегчить диагностическую и лекарственную нагрузку, снизить риск развития осложнений [38].

Однако существует несколько аргументов в пользу периодического гормонального обследования пациентов. Увеличение использования ИИКТ в онкологической практике означает, что и число ИОНЯ будет повышаться [39]. Среди хронических иммуно-

опосредованных осложнений эИОНЯ чаще остальных ИОНЯ были представлены симптомами второй степени и более [40]. Эндокринные ИОНЯ существенно влияют на качество жизни пациентов, однако редко приводят к фатальным осложнениям [41]. Большинство пациентов, получавших ИИКТ, отмечали улучшение самочувствия после начала лечения эндокринных нарушений [9]. Таким образом, адекватное ведение выявленной эндокринной патологии может сохранить качество жизни онкологических пациентов, что так же важно, как увеличение продолжительности жизни и времени до прогрессирования [42–44].

Благодаря развитию ИИКТ-терапии шанс войти в долгосрочную ремиссию получили 20–30% пациентов с прогрессивными формами злокачественных новообразований [45]. Следовательно, раннее выявление эИОНЯ может оказать влияние не только на качество их жизни, но и на долгосрочный исход. Согласно данным метаанализа, развитие ИОНЯ ассоциируется с большей общей выживаемостью пациентов, поскольку это отражает более агрессивный Т-клеточный иммунный ответ [46]. Важно отметить, что выраженные ИОНЯ (третьей – пятой степени) значимо не влияли на продолжительность жизни больных [46]. Наиболее сильно показатели выживаемости были связаны с ИОНЯ со стороны кожи и эндокринной системы [46]. Во многих исследованиях было продемонстрировано, что эИОНЯ в целом и гипофизит, а также тиреопатии в частности ассоциировались с увеличением продолжительности жизни онкопациентов [9, 47–51]. Это позволяет сделать вывод, что в ходе изучения эИОНЯ могут быть выявлены группы пациентов, у которых будет ожидать наибольший эффект от терапии ИИКТ.

Предикторы развития эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений

Первым шагом в стратегии борьбы с ИОНЯ является идентификация факторов риска их возникновения [52]. Наиболее прагматичными, на наш взгляд, могут стать показатели, используемые в общепринятой клинической практике: клинико-anamnestические и рутинные лабораторно-инструментальные.

С учетом того что ИИКТ влияют на реактивность иммунной системы, следует ожидать определенных изменений в клеточном составе крови и появления антител к собственным тканям. Так, развитию ИОНЯ часто предшествуют лимфоцитоз, эозинофилия и низкая концентрация лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови или снижение ее в процессе лечения [53]. Мониторинг данных показателей представляется логичным, так как лимфоцитоз может отражать активацию Т-лимфоцитов [54]. Эозинофилия может наблюдаться при хронической надпочечниковой недостаточности или свидетельствовать об инфильтрации эозинофилами щитовидной железы, как при хроническом аутоиммунном тиреоидите [55]. Повышение уровня ЛДГ ассоциируется с метастазирова-



нием меланомы и более негативным прогнозом, а ее снижение в процессе терапии – с редукцией метастазов вследствие развития иммунного ответа [56, 57]. Наличие АТ-ТПО и АТ-ТГ в крови может быть признаком развития аутоиммунной реакции против тиреоцитов. В некоторых исследованиях исходное наличие данных антител ассоциировалось с более частым развитием дисфункции щитовидной железы – 20–80 против 1–8% у лиц без тиреоидных антител [58, 59].

По-видимому, в возникновении эИОНЯ также играют роль состояния, связанные с повышенным аутоиммунным риском и системным воспалением. Так, большая частота эИОНЯ отмечалась у женщин в период менопаузы, чем у женщин в постменопаузе и мужчин – 33 против 12 и 10% соответственно ($p = 0,003$) [60]. Данные результаты представляются логичными, поскольку известно, что женщины более склонны к развитию аутоиммунных заболеваний [61]. Саркопения увеличивает риск возникновения ИОНЯ практически в четыре раза,

при этом независимо от наличия других факторов риска [62]. Ожирение ассоциируется с более благоприятным прогнозом у пациентов и предрасположенностью к развитию ИОНЯ вследствие повышения экспрессии PD-1 на CD8-Т-лимфоцитах [63, 64].

Заключение

Активация иммунного ответа при применении ИИКТ часто осложняется развитием хронических эИОНЯ, которые способны негативно повлиять на качество жизни пациентов.

Использование доступных маркеров может помочь установить группы высокого риска возникновения эИОНЯ, которым требуется мониторинг эндокринной функции для раннего выявления осложнений и назначения лечения с целью облегчения состояния. Для выявления наиболее перспективных предикторов планируется провести ретроспективное и проспективное исследования связи между клиническими, анамнестическими, лабораторными и инструментальными показателями и развитием эИОНЯ. ☼

Литература

1. O'Day S., Hodi F.S., McDermott D.F., et al. A phase III, randomized, double-blind, multicenter study comparing monotherapy with ipilimumab or gp100 peptide vaccine and the combination in patients with previously treated, unresectable stage III or IV melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (18 Suppl.): 4.
2. Alexander W. The Checkpoint immunotherapy revolution: what started as a trickle has become a flood, despite some daunting adverse effects; new drugs, indications, and combinations continue to emerge. *P. T.* 2016; 41 (3): 185–191.
3. Soerensen A.V., Ellebaek E., Bastholt L., et al. Improved progression-free long-term survival of a nation-wide patient population with metastatic melanoma. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (9): 2591.
4. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 3801.
5. Villadolid J., Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. Transl. Lung Cancer Res.* 2015; 4 (5): 560–575.
6. Patrinely Jr. J.R., Johnson R., Lawless A.R., et al. Chronic immune-related adverse events following adjuvant anti-PD-1 therapy for high-risk resected melanoma. *JAMA Oncol.* 2021; 7 (5): 744–748.
7. Johnson D.B., Nebhan C.A., Moslehi J.J., Balko J.M. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2022; 19 (4): 254–267.
8. Schulz T.U., Zierold S., Sachse M.M., et al. Persistent immune-related adverse events after cessation of checkpoint inhibitor therapy: prevalence and impact on patients' health-related quality of life. *Eur. J. Cancer.* 2022; 176: 88–99.
9. Al Ashi S.I., Thapa B., Flores M., et al. Endocrine toxicity and outcomes in patients with metastatic malignancies treated with immune checkpoint inhibitors. *J. Endocr. Soc.* 2021; 5 (8): bvab100.
10. Hattersley R., Nana M., Lansdown A.J. Endocrine complications of immunotherapies: a review. *Clin. Med. (Lond)*. 2021; 21 (2): e212–e222.
11. Eggermont A.M.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.-J., et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (19): 1845–1855.
12. Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А. и др. Иммуноопосредованная эндокринопатия у пациентов на фоне лечения ингибиторами контрольных точек. *Медицинский совет.* 2020; (9): 16–24.
13. Поддубская Е.В., Секачева М.И., Гурьянова А.А. Эндокринологические осложнения ингибиторов контрольных точек иммунитета: результаты одноцентрового исследования. *Сеченовский вестник.* 2019; 10 (4): 4–11.
14. Gomes-Lima C.J., Kwagyan J., King F., et al. A comprehensive meta-analysis of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors and outcomes in head and neck cancer and lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (15 Suppl.): e14096.
15. 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.
16. Stelmachowska-Banaś M., Czajka-Oraniec I. Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: an updated review. *Endocr. Connect.* 2020; 9 (10): R207–R228.
17. Wright J.J., Powers A.C., Johnson D.B. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021; 17 (7): 389–399.



18. Tshuma N., Glynn N., Evanson J., et al. Hypophysitis and severe hypothalamic dysfunction associated with anti-programmed cell death ligand 1 antibody treatment. *Eur. J. Cancer.* 2018; 104: 247–249.
19. Zhan L., Feng H.-F., Liu H.-Q., et al. Immune checkpoint inhibitors-related thyroid dysfunction: epidemiology, clinical presentation, possible pathogenesis, and management. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021; 12: 649863.
20. Arima H., Iwama S., Inaba H., et al. Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society. *Endocr. J.* 2019; 66 (7): 581–586.
21. Byun D.J., Wolchok J.D., Rosenberg L.M., Girotra M. Cancer immunotherapy – immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017; 13 (4): 195–207.
22. Buchbinder E.I., Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am. J. Clin. Oncol.* 2016; 39 (1): 98–106.
23. Fernandes S., Varlamov E.V., McCartney S., Fleseriu M. A Novel etiology of hypophysitis: immune checkpoint inhibitors. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2020; 49 (3): 387–399.
24. Wei S.C., Duffy C.R., Allison J.P. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov.* 2018; 8 (9): 1069–1086.
25. Caturegli P., Di Dalmazi G., Lombardi M., et al. Hypophysitis secondary to cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 blockade: insights into pathogenesis from an autopsy series. *Am. J. Pathol.* 2016; 186 (12): 3225–3235.
26. Yamauchi I., Sakane Y., Fukuda Y., et al. Clinical features of nivolumab-induced thyroiditis: a case series study. *Thyroid.* 2017; 27 (7): 894–901.
27. Sonpavde I.G.P., Grivas P., Lin Y., et al. Immune-related adverse events with PD-1 versus PD-L1 inhibitors: a meta-analysis of 8730 patients from clinical trials. *Future Oncol.* 2021; 17 (19): 2545–2558.
28. 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.
29. Osum K.C., Burrack A.L., Martinov T., et al. Interferon-gamma drives programmed death-ligand 1 expression on islet β cells to limit T cell function during autoimmune diabetes. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 8295.
30. Mei Y., Bi W.L., Greenwald N.F., et al. Increased expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in human pituitary tumors. *Oncotarget.* 2016; 7 (47): 76565–76576.
31. Goyal I., Pandey M.R., Sharma R., et al. The side effects of immune checkpoint inhibitor therapy on the endocrine system. *Indian J. Med. Res.* 2021; 154 (4): 559–570.
32. Pollack R., Kagan M., Dresner-Pollack R., Neuman T. PD-L1 expression in normal endocrine tissues is not increased despite high incidence of PD-1 inhibitor-associated endocrinopathies. *Endocr. Pract.* 2021; 27 (1): 34–37.
33. Umeguchi H., Takenoshita H., Inoue H. et al. Autoimmune-related primary hypoparathyroidism possibly induced by the administration of pembrolizumab: a case report. *J. Oncol. Pract.* 2018; 14 (7): 449–451.
34. Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science.* 2018; 359 (6382): 1350–1355.
35. Garred P., Michaelsen T.E., Aase A. The IgG subclass pattern of complement activation depends on epitope density and antibody and complement concentration. *Scand. J. Immunol.* 1989; 30 (3): 379–382.
36. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., et al. Novel PD-1 inhibitor prololimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur. J. Cancer.* 2021; 149: 222–232.
37. 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.
38. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск, доп. М., 2021.
39. Naing A., Hajar J., Gulley J.L., et al. Strategies for improving the management of immune-related adverse events. *J. Immunother. Cancer.* 2020; 8 (2): e001754.
40. Ghisoni E., Wicky A., Bouchaab H., et al. Late-onset and long-lasting immune-related adverse events from immune checkpoint-inhibitors: an overlooked aspect in immunotherapy. *Eur. J. Cancer.* 2021; 149: 153–164.
41. Majety P., Groysman A., Seery V., et al. Monitoring endocrine complications of immunotherapy: a screening tool. *Cureus.* 2022; 14 (7): e26859.
42. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Нуралиева Н.Ф., Мельниченко Г.А. Диагностика и лечение эндокринологических осложнений иммунотерапии онкологических заболеваний. *Ожирение и метаболизм.* 2018; 15 (3): 49–58.
43. 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.
44. Mieras A., Pasman H.R.W., Klop H.T., et al. What goals do patients and oncologists have when starting medical treatment for metastatic lung cancer? *Clin. Lung Cancer.* 2021; 22 (3): 242–251.e5.
45. Martins F., Sofiya L., Sykiotis G.P., et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2019; 16 (9): 563–580.
46. Fan Y., Xie W., Huang H., et al. Association of immune related adverse events with efficacy of immune checkpoint inhibitors and overall survival in cancers: a systemic review and meta-analysis. *Front. Oncol.* 2021; 11: 633032.
47. Chmielewska I., Dudzińska M., Szczyrek M., et al. Do endocrine adverse events predict longer progression-free survival among patients with non-small-cell lung cancer receiving nivolumab? *PLoS One.* 2021; 16 (9): e0257484.
48. Karhapää H., Mäkelä S., Laurén H., et al. Immune checkpoint inhibitors, endocrine adverse events, and outcomes of melanoma. *Endocr. Connect.* 2022; 11 (2): e210562.



49. Baek H.-S., Jeong C., Shin K., et al. Association between the type of thyroid dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors and prognosis in cancer patients. *BMC Endocr. Disord.* 2022; 22 (1): 89.
50. Paschow S.A., Liontos M., Eleftherakis-Papaiakovou E., et al. Oncological patients with endocrine complications after immunotherapy with checkpoint inhibitors present longer progression-free and overall survival. *Front. Oncol.* 2022; 12: 847917.
51. Von Itzstein M.S., Gonugunta A.S., Wang Y., et al. Divergent prognostic effects of pre-existing and treatment-emergent thyroid dysfunction in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol. Immunother.* 2022; 71 (9): 2169–2181.
52. Champiat S., Lambotte O., Barreau E., et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (4): 559–574.
53. Seidel J.A., Otsuka A., Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Front. Oncol.* 2018; 8: 86.
54. Michailidou D., Khaki A.R., Morelli M.P., et al. Association of blood biomarkers and autoimmunity with immune related adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 9029.
55. Nakamura Y., Tanaka R., Maruyama H., et al. Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2019; 49 (5): 431–437.
56. Finck S.J., Giuliano A.E., Morton D.L. LDH and melanoma. *Cancer.* 1983; 51 (5): 840–843.
57. Diem S., Kasenda B., Spain L., et al. Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Br. J. Cancer.* 2016; 114 (3): 256–261.
58. Toi Y., Sugawara S., Sugisaka J., et al. Profiling preexisting antibodies in patients treated with anti-PD-1 therapy for advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol.* 2019; 5 (3): 376–383.
59. Osorio J.C., Ni A., Chaft J.E., et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2017; 28 (3): 583–589.
60. Duma N., Abdel-Ghani A., Yadav S., et al. Sex differences in tolerability to anti-programmed cell death protein 1 therapy in patients with metastatic melanoma and non-small cell lung cancer: are we all equal? *Oncologist.* 2019; 24 (11): e1148–e1155.
61. Kronzer V.L., Bridges Jr. S.L., Davis J.M. Why women have more autoimmune diseases than men: an evolutionary perspective. *Evol. Appl.* 2020; 14 (3): 629–633.
62. Hirsch L., Bellesoeur A., Boudou-Rouquette P., et al. The impact of body composition parameters on severe toxicity of nivolumab. *Eur. J. Cancer.* 2020; 124: 170–177.
63. Khaddour K., Gomez-Perez S.L., Jain N., et al. Obesity, sarcopenia, and outcomes in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors and tyrosine kinase inhibitors. *Front. Oncol.* 2020; 10: 576314.
64. Eun Y., Kim I.Y., Sun J.-M., et al. Risk factors for immune-related adverse events associated with anti-PD-1 pembrolizumab. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 14039.

Prevalence, Possible Mechanisms of Development and Predictors of Endocrine Immune-Related Adverse Events

A.M. Mkrtyumyan, MD, PhD, Prof., G.P. Guens, MD, PhD, Prof., A.A. Kozhevnikov

A.I. Yevdokimov *Moscow State University of Medicine and Dentistry*

Contact person: Alexander A. Kozhevnikov, kaaruds@yandex.ru

Endocrine immune-related adverse events (eIRAE) develop in 10–20% of patients receiving CTLA-4 and/or PD-1/PD-L1 inhibitors. Severe endocrine complications are seen in approximately 1.0% of patients, although in some studies this number reaches 7.8%. eIRAE are most likely to occur after combination of anti-CTLA-4 and anti-PD-1/PD-L1. The thyroid gland, pituitary gland, adrenal glands and pancreas are at risk of damage, predominantly. Sole cases of Cushing's disease, hyperparathyroidism, diabetes insipidus, and hypothalamic dysfunction have also been described. It is assumed that the mechanism of development of eIRAE is related to the loss of tolerance of immune system antigens of endocrine organs and associated with the expression of immune checkpoints on target organs, the class of antibodies and the presence of lymphocytic infiltration of target organs. More than half of eIRAE are symptomatic and negatively affect the quality of life. Timely identification and starting of treatment contributes to the relief of symptoms in patients. The development of eIRAE reflects the activation of the immune system and is associated with an increase in overall survival. The study of clinical, anamnestic, laboratory and instrumental predictors makes it possible to identify groups of patients who are expected to have the most effective antitumor response and a high probability of developing eIRAE. Possible markers of endocrine complications of therapy with immune checkpoint inhibitors include lymphocytosis, eosinophilia, which are associated with the proliferation of cells involved in inflammation of the endocrine organs, as well as a decrease in the level of lactate dehydrogenase, which reflects the melanoma widespreading. Obesity is considered as a protective factor and is associated with some increased risk of eIRAE due to increased expression of PD-L1 in these patients.

Key words: endocrine immune-related adverse events, CTLA-4, PD-1, PD-L1, immune checkpoint inhibitors, epidemiology, mechanisms, predictors, quality of life