УДК 615.065:615.277.3
https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22

CC BY 4.0

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств

***Е. В. Шубникова, Т. М. Букатина, Н. Ю. Вельц, Д. А. Каперко, Г. В. Кутехова**

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Введение в клиническую практику ингибиторов иммунных контрольных точек, блокирующих цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (CTLA-4), белок запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) и лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-L1), позволило улучшить прогноз пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации. Противоопухолевое действие ингибиторов иммунных контрольных точек основано на блокаде сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1 и усилении противоопухолевой активности лимфоцитов. Однако ингибирование иммунных контрольных точек может приводить к нарушению регуляции иммунных ответов и возникновению нового вида нежелательных реакций, связанных с изменением активности иммунокомпетентных клеток в организме. Цель работы: анализ нежелательных реакций, связанных с применением ингибиторов иммунных контрольных точек. Показано, что структура иммуноопосредованных нежелательных реакций различалась в зависимости от класса ингибиторов иммунных контрольных точек. Частота развития иммуноопосредованных нежелательных реакций была выше при использовании ингибиторов CTLA-4, чем ингибиторов PD-1/PD-L1, и значительно возрастала на фоне комбинированной терапии. При терапии ингибиторами CTLA-4 чаще наблюдались реакции со стороны кожи (сыпь, кожный зуд), желудочно-кишечного тракта (диарея, колит), эндокринных желез (гипофизит). При лечении ингибиторами PD-1 преобладали нарушения со стороны органов дыхания (пневмонит), реже отмечались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, колит), кожи (сыпь, зуд) и эндокринных желез (гипотиреоз). Терапия ингибиторами PD-L1 сопровождалась развитием пневмонита. При развитии иммуноопосредованных нежелательных реакций может потребоваться прекращение лечения и введение иммунодепрессантов, в связи с этим ранняя диагностика и своевременная терапия осложнений служат важными критериями успешного проведения противоопухолевой терапии. Дальнейшее изучение механизмов развития иммуноопосредованных нежелательных реакций позволит оптимизировать противоопухолевую терапию ингибиторами иммунных контрольных точек.

Ключевые слова: иммуноопосредованные нежелательные реакции; профиль безопасности; иммунотерапия опухолей; иммунные контрольные точки; ингибиторы иммунных контрольных точек; ипилимумаб; ниволумаб; пембролизумаб; атезолизумаб; авелумаб; дурвалумаб; CTLA-4; PD-1; PD-L1

Для цитирования: Шубникова ЕВ, Букатина ТМ, Вельц НЮ, Каперко ДА, Кутехова ГВ. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(1):9–22. https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22

***Контактное лицо:** Шубникова Елена Владимировна; shubnikovaev@expmed.ru

Immune Checkpoint Inhibitors: New Risks of a New Class of Antitumour Agents

***E. V. Shubnikova, T. M. Bukatina, N. Yu. Velts, D. A. Kaperko, G. V. Kutekhova**

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The introduction into clinical practice of immune checkpoint inhibitors that block cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein-1 (PD-1), and programmed cell death ligand-1 (PD-L1), has improved the prognosis of patients with malignant neoplasms of different localisation. The antitumour effect of immune checkpoint inhibitors is based on blocking CTLA-4 and PD-1/PD-L1 signaling pathways and enhancing lymphocyte antitumour activity. However, inhibition of immune checkpoints may lead to dysregulation of immune responses and appearance of a new type of adverse reactions resulting from changes in the activity of immunocompetent cells. The aim of the study was to analyse adverse reactions associated with the use of immune checkpoint inhibitors. It was demonstrated that the structure of immune-mediated adverse reactions varied depending on the class of immune checkpoint inhibitors. The incidence of immune-mediated adverse reactions was higher with CTLA-4 inhibitors as compared with PD-1/PD-L1 inhibitors, and increased significantly in the case of combination therapy. The treatment with CTLA-4 inhibitors most often resulted in skin reactions (rash, itching), gastrointestinal tract reactions (diarrhea, colitis), and endocrine gland problems (hypophysitis). The treatment with PD-1 inhibitors most often led to respiratory disorders (pneumonitis), and in some cases to gastrointestinal disorders (diarrhea, colitis), skin reactions (rash, itching), and endocrine gland problems (hypothyroidism), but they were less common. The treatment with PD-L1 inhibitors was associated with the development of pneumonitis. The development of immune-mediated adverse reactions may require discontinuation of treatment and administration of immunosuppressants, therefore early diagnosis and timely treatment of complications are important prerequisites for successful antitumour therapy. Further study of the mechanisms of immune-mediated adverse reaction development will optimise antitumour therapy with immune checkpoint inhibitors.

Key words: immune-mediated adverse reactions; safety profile; tumour immunotherapy; immune checkpoints; immune checkpoint inhibitors; ipilimumab; nivolumab; pembrolizumab; atezolizumab; avelumab; durvalumab; CTLA-4; PD-1; PD-L1

For citation: Shubnikova EV, Bukatina TM, Velts NYu, Kaperko DA, Kutekhova GV. Immune checkpoint inhibitors: new risks of a new class of antitumour agents. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020;8(1):9–22. https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22
***Corresponding author:** Elena V. Shubnikova; shubnikovaev@expmed.ru

Показатели онкологической заболеваемости и смертности ежегодно возрастают. По прогнозу, сделанному экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2018 г., число новых случаев онкологических заболеваний к 2030 г. может увеличиться с 18 до 24 млн, а летальность повысится с 9,6 до 13 млн случаев в год[1].

Вместе с тем в последние годы внедрение инновационных методов диагностики, профилактики и лечения в онкологии позволило снизить показатели заболеваемости, смертности и изменить прогноз для многих пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Так, в ежегодном отчете Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) за 2019 г. было отмечено, что в США с 1992 г. наблюдается снижение показателей общей заболеваемости и смертности от всех типов злокачественных новообразований. Более того, к 2026 г. ожидается рост показателя 5-летней выживаемости на 31%, что означает увеличение более чем на 4 млн числа пациентов, переживших рак, в течение менее чем 10 лет[2].

Наряду с классическими методами лечения в практику онкологов вошла иммунотерапия опухолей. Иммунотерапия, также называемая биологической терапией, является видом лечения злокачественных опухолей, который повышает естественную противоопухолевую защиту организма. Этот метод предполагает использование лекарственных препаратов на основе соединений биологического происхождения или их синтетических производных для повышения способности иммунной системы распознавать и устранять раковые клетки вне зависимости от локализации опухолевого процесса в организме. Существует несколько видов иммунотерапии опухолей: терапия с использованием моноклональных антител, онколитическая вирусная терапия, Т-клеточная терапия, противораковые вакцины[3].

Состояние иммунной системы во многом определяет противоопухолевый статус организма. Недостаточный иммунный ответ создает благоприятные условия для развития злокачественных новообразований и инфекций, а слишком сильный может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний [1].

Важную роль в противоопухолевом иммунитете играет клеточно-опосредованный иммунный ответ. Т-клеточные иммунные реакции начинаются с распознавания рецепторами наивных Т-лимфоцитов процессированных пептидных опухолевых антигенов, представленных на мембране антигенпрезентирующих клеток (АПК), таких как дендритные клетки, В-лимфоциты и макрофаги, совместно с молекулами главного комплекса гистосовместимости (Major histocompatibility complex, MHC) II класса.

Однако для полной активации цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8) этого недостаточно, необходим также баланс между дополнительными костимулирующими и коингибирующими сигналами, которые контролируют выраженность и длительность иммунного ответа и толерантность иммунных клеток к собственным антигенам. Семейство рецепторов и лигандов, участвующих в формировании данных регуляторных сигналов, получило название иммунные контрольные точки (ИКТ) [2–4].

Разработка метода лечения опухолей, основанного на применении моноклональных антител — ингибиторов ИКТ, стала существенным прорывом в противоопухолевой терапии и значительно улучшила выживаемость пациентов с меланомой и прогноз при некоторых других злокачественных новообразованиях на поздней стадии болезни [5–8].

Показания к назначению ингибиторов ИКТ постоянно расширяются. Вместе с тем информация о новых формах иммуноопосредованного побочного действия препаратов этого класса все чаще появляется в медицинской литературе, и специалисты должны быть готовы к выявлению их разнородных клинических проявлений у пациентов.

Цель работы — анализ нежелательных реакций, связанных с применением ингибиторов иммунных контрольных точек.

Эндогенная система иммунных контрольных точек и фармакологическая регуляция ее функции

Взаимодействие иммунной системы с опухолевыми клетками начинается с поглощения АПК опухолевого антигена, его обработки, фрагментации и презентации в виде пептидных фрагментов в ассоциации с молекулами MHC. АПК представляют

[1] Рак. Всемирная организация здравоохранения; 2018. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer
Cancer tomorrow. https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype

[2] 2019 Clinical Cancer Advances. ASCO's Annual Report on Progress against Cancer.
https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/research-and-progress/documents/2019-CCA-full-Report.pdf

[3] Там же.

опухолевые антигены Т-лимфоцитам, в результате чего Т-лимфоциты активируются, пролиферируют и дифференцируются в эффекторные клетки и клетки памяти. Активированные Т-лимфоциты распознают антигены, расположенные на поверхности клеток опухоли, и, выделяя цитокины, уничтожают опухолевые клетки [9–11].

Для полной активации Т-лимфоцитов необходимо формирование двух сигналов — антигенспецифического (с участием молекул МНС) и положительного костимулирующего. Рецепторы, принимающие участие в формировании этих сигналов (мембранные белки CD28, CD40, экспрессированные на Т-лимфоцитах), относятся к ИКТ. Помимо активирующих сигналов могут возникать отрицательные костимулирующие сигналы, ингибирующие активность клеток иммунной системы, ослабляющие иммунный ответ и предотвращающие развитие аутоиммунных реакций. Характер действий Т-лимфоцитов, таким образом, зависит от баланса активирующих и ингибирующих сигналов [3, 12, 13].

Наиболее изученным в настоящее время и актуальным для противоопухолевой терапии с использованием ингибиторов ИКТ является воздействие на рецепторы CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) и PD-1 (programmed cell death protein 1).

Цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4) — мембранный ингибирующий рецептор, который экспрессируется CD4 (Т-хелперы) и CD8 (Т-супрессоры) Т-лимфоцитами и конкурирует с рецептором CD28 за лиганд семейства B7. CD28 также экспрессируется на Т-лимфоцитах и является костимулирующим сигналом, но CTLA-4 обладает более высокой авидностью для своих лигандов, чем CD28, что свидетельствует о преобладании сигналов ингибирования при активации иммунного ответа. Лигандами для CD28 и CTLA-4 являются белки B7 (классические костимулирующие молекулы), которые экспрессируются АПК. Белки семейства B7 представлены двумя видами — B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86). Для активации начала пролиферации Т-лимфоцитов нужно, чтобы молекула CD80 или молекула CD86 на поверхности АПК связалась с рецептором CD28 на Т-лимфоците. В то же время при связывании рецептора CTLA-4 и лиганда B7 передача сигнала блокируется. Соотношение количества связей CD28:B7 и CTLA-4:B7 сигнализирует, начнется ли пролиферация Т-лимфоцитов или нет. Связывание этого рецептора CTLA-4 с лигандом B7 на поверхности АПК приводит к понижению Т-лимфоцитарной активности (ингибированию активации и пролиферации Т-лимфоцитов) уже на этапе инициализации иммунного ответа [14–19].

Белок запрограммированной клеточной гибели-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) — мембранный рецептор, экспрессируется на поверхности уже активированных Т-лимфоцитов и осуществляет регуляцию иммунного ответа на эффекторной стадии. PD-1 имеет лиганды программируемой клеточной гибели PD-L1 (programmed cell death ligand 1) и PD-L2 (programmed cell death ligand 2), которые могут находиться на поверхности как АПК, так и опухолевых клеток. Экспрессия PD-1 возрастает вместе со связыванием и активацией Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR). Индукция экспрессии лигандов PD-1 происходит в результате воздействия интерферонов I и II типов, JAK2-ассоциированных цитокинов и лигандов [13, 20–22]. PD-1, связываясь на внутриклеточном уровне с одним из лигандов, инактивирует сигнальный путь рецептора TCR через активацию SHP-2-фосфатазы, тем самым ингибируя фосфорилирование CD3ζ, ассоциацию Zap70 и сигнального пути PI3K/AKT. Это влечет за собой снижение уровня факторов транскрипции NFκB и AP-1, уменьшение высвобождения цитокинов, включая интерферон-γ и интерлейкин-2, снижение пролиферативной и функциональной активности Т-клеток, их истощение и апоптоз. PD-1 также может влиять на выживаемость Т-клеток путем подавления активации антиапоптотических белков (таких как Bcl-xL) и на их эффекторные функции за счет снижения уровня факторов транскрипции Т-клеток Tbet, GATA3 и Eomes [13, 20, 23–27].

Физиологическая роль сигнальных путей CTLA-4 и PD-1 заключается в предотвращении развития избыточно сильного иммунного ответа. Белок CTLA-4 регулирует активацию наивных Т-лимфоцитов в лимфоидных тканях, где инициируется иммунный ответ, а PD-1 ограничивает активность эффекторных Т-лимфоцитов в тканях на периферии, осуществляя контроль над реализацией иммунного ответа, запуская процессы апоптоза цитотоксических лимфоцитов и тем самым ограничивая аутоиммунитет [28–32].

Известно, что опухолевые клетки способны подавлять направленный иммунный ответ, используя различные механизмы защиты. Некоторые из них направлены на уклонение от иммунного надзора путем уменьшения экспрессии на своей поверхности одного или нескольких типов молекул МНС, необходимых для распознавания опухолевых антигенов цитотоксическими CD8 Т-лимфоцитами, или путем продуцирования необычных форм этих молекул. Кроме того, опухолевые клетки могут не экспрессировать молекулы CD80 и CD86, распознаваемые корецептором CD28 на поверхности CD8 Т-лимфоцитов. Без сигнала, поступающего с корецептора, во время презентации

опухолевого антигена CD8 Т-лимфоцитам происходит не активация, а, напротив, полная потеря Т-лимфоцитами способности как воспринимать, так и реагировать на любые сигналы извне (анергия) [33]. Изменение экспрессии молекул MHC выявляется в 20–60% случаев развития опухолевого процесса, в том числе при меланоме, раке легкого, молочной железы, простаты и мочевого пузыря [34].

Другой защитный механизм опухолевых клеток связан с блокировкой активации Т-лимфоцитов и анергией опухоль-специфичных клонов. Вариантом этого механизма является продукция клетками опухоли факторов иммуносупрессии, которые захватываются неактивными Т-лимфоцитами, в результате чего последние преобразуются в Т-регуляторные лимфоциты (regulatory T cells, Treg). Treg подавляют пролиферацию эффекторных Т-лимфоцитов и выработку цитокинов эффекторными клетками, а также угнетают пролиферацию В-лимфоцитов и выработку ими антител [35].

Кроме того, существуют альтернативные механизмы избегания опухолью иммунологического надзора, такие как способность клеток опухоли воздействовать на ИКТ (CTLA-4, PD-1), подавляя функцию цитотоксических Т-лимфоцитов. Природная иммунорезистентность опухоли может быть связана с экспрессией на поверхности злокачественных клеток лигандов PD-L1/L2, которые, связываясь с рецептором PD-1, ингибируют активность цитотоксических Т-лимфоцитов и тем самым подавляют противоопухолевый иммунный ответ [4, 12, 36–39].

Блок механизмов периферической толерантности, анергии и истощения Т-лимфоцитов ведет к восстановлению их функции, в результате чего происходит регрессия процесса уклонения раковых клеток от иммунного надзора и уничтожение опухоли [13, 40–45].

Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration, FDA) зарегистрировано шесть ингибиторов ИКТ, которые по механизму действия можно разделить на три группы препаратов моноклональных антител: ингибиторы CTLA-4 (ипилимумаб); ингибиторы PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб); ингибиторы PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб) (табл. 1).

Противоопухолевое действие ингибиторов ИКТ основано на блокаде сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1, контролирующих разные этапы иммунного ответа. Препараты первой группы (ипилимумаб) блокируют рецептор CTLA-4, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов после их активации. Связывание этого рецептора с молекулой B7 на поверхности АПК приводит к торможению Т-клеточного ответа на этапе его инициализации. Блокада активности CTLA-4 на клетках иммунной системы снижает влияние отрицательной регуляции и позволяет в большей степени реализоваться уже существующему иммунному ответу на опухоль [10, 12].

Таблица 1. Ингибиторы иммунных контрольных точек, одобренные Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США
Table 1. Immune checkpoint inhibitors approved by the US Food and Drug Administration

Препарат	Год регистрации, США	Мишень	Показания к применению
Ипилимумаб	2011	CTLA-4	Меланома
Ниволумаб	2014	PD-1	Меланома, рак легкого, лимфома Ходжкина, рак головы и шеи, уротелиальная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома
Пембролизумаб	2014	PD-1	Меланома, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, лимфома Ходжкина, рак головы и шеи, уротелиальная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома, злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности, рак желудка с экспрессией PD-L1, аденокарцинома желудка, рак шейки матки, почечно-клеточный рак
Атезолизумаб	2016	PD-L1	Уротелиальная карцинома, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, тройной негативный рак молочной железы
Авелумаб	2017	PD-L1	Карцинома из клеток Меркеля, уротелиальная карцинома
Дурвалумаб	2017	PD-L1	Уротелиальная карцинома, немелкоклеточный рак легкого

Примечание. CTLA-4 — цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4; PD-1 — белок запрограммированной клеточной гибели-1; PD-L1 — лиганд белка программируемой клеточной гибели.
Note. CTLA-4—cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4; PD-1—programmed cell death protein 1; PD-L1—programmed cell death ligand 1.

Препараты второй группы (ниволумаб и пембролизумаб) блокируют связывание рецептора PD-1 лимфоцитов и моноцитов с лигандами PD-L1 и PD-L2 (рис. 1), тем самым усиливая иммунный ответ. Препараты третьей группы (атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб) селективно блокируют лиганд PD-L1 (рис. 1). Лиганды PD-L1 и PD-L2 рецептора PD-1 экспрессируются на поверхности клеток периферических тканей организма, в том числе и на клетках опухоли. Селективная блокада взаимодействий между PD-L1 и PD-1 приводит к усилению противоопухолевого иммунного ответа, который может привести к элиминации опухоли [10, 12].

Первым иммунотерапевтическим препаратом, который был одобрен FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в 2011 г. для лечения метастатической меланомы, является ипилимумаб. Ипилимумаб — полностью гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина класса G1 (IgG1) к CTLA-4 на поверхности незрелых Т-лимфоцитов, активирует иммунную систему организма и нацеливает ее на опухолевую ткань.

В России ипилимумаб был зарегистрирован в 2016 г. как препарат для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии. В ряде клинических исследований III фазы ипилимумаб показал высокую эффективность, достоверно повышая общую выживаемость пациентов с диссеминированной формой меланомы [5, 35, 37, 46–48].

Препараты моноклональных антител к PD-1 и к PD-L1 были зарегистрированы в США позже, в 2014–2017 гг. Ниволумаб — полностью человеческое моноклональное антитело IgG4, блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Ниволумаб был одобрен FDA для применения в США с 2014 г. при лечении метастатической меланомы, с 2015 г. — немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и почечно-клеточного рака, с 2016 г. — лимфомы Ходжкина и рака головы и шеи, а с 2017 г. используется также при прогрессировании уротелиальной карциномы[5] [7, 8, 35, 37, 49–53].

В России ниволумаб был зарегистрирован в 2016 г. в качестве препарата для монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы, для лечения неоперабельного или метастатического НМРЛ после прогрессирования на фоне

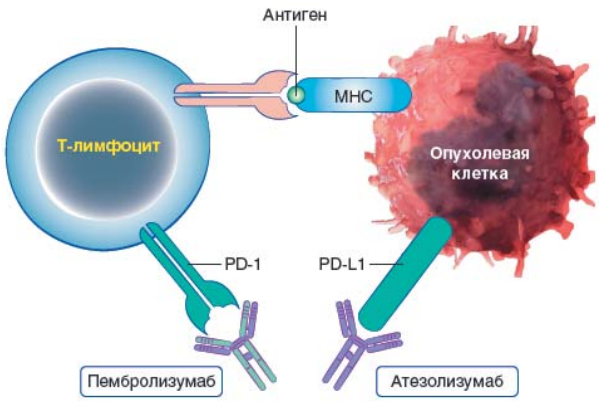

Рис. 1. *Механизм действия ингибиторов сигнального пути PD-1/PD-L1[4]. MHC — молекулы главного комплекса гистосовместимости; PD-1 — белок запрограммированной клеточной гибели-1; PD-L1 — лиганд белка программируемой клеточной гибели 1.*

Fig. 1. *Mechanism of action of PD-1/PD-L1 signaling pathway inhibitors[4]. MHC—major histocompatibility complex; PD-1—programmed cell death protein 1; PD-L1—programmed cell death ligand 1.*

химиотерапии и распространенного почечно-клеточного рака после предшествующей системной терапии у взрослых пациентов. Основанием для регистрации послужили результаты международных исследований III фазы, в которых была доказана эффективность ниволумаба [35, 37, 51–53].

Пембролизумаб — человеческое моноклональное антитело IgG4 к PD-1 рецептору. Был одобрен FDA в 2014 г. для применения в США при лечении прогрессирующей меланомы. В 2016–2017 гг. препарат стали применять для лечения НМРЛ, рака головы и шеи, уротелиальной карциномы [6, 54, 55].

В 2016 г. пембролизумаб был зарегистрирован в России в качестве препарата для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, а также больных с метастатическим НМРЛ, у которых подтверждена экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками и наблюдается прогрессирование заболевания во время или после терапии препаратами платины [35, 37].

В 2016 г. FDA было одобрено применение еще трех новых ингибиторов ИКТ (атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб). Все препараты представляют собой моноклональные антитела IgG1 каппа к лиганду PD-L1 и селективно блокируют взаимодействие PD-L1 с PD-1, при этом не затрагивая взаимодействие между PD-1 и PD-L2[6] [56].

[4] Аляутдин РН, ред. Фармакология. Иллюстрированный учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.

[5] OPDIVO. Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf

[6] TECENTRIQ® (atezolizumab) injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2016. Highlights of Prescribing Information. https://www.gene.com/download/pdf/tecentriq_prescribing.pdf

IMFINZI™ (durvalumab) injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2017. Highlights of Prescribing Information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761069s000lbl.pdf

Таблица 2. Органы-мишени для развития иммуноопосредованных нежелательных реакций, связанных с применением ингибиторов иммунных контрольных точек [66, 67]
Table 2. Target organs affected by immune-mediated adverse reactions associated with the use of immune checkpoint inhibitors [66, 67]

Система органов	Иммуноопосредованные нежелательные реакции
Кожа и подкожные ткани	Сыпь, зуд, витилиго, буллезные дерматозы, тяжелые кожные нежелательные реакции (синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром)
Пищеварительная система	Диарея, колит, гастрит, энтерит, панкреатит
Дыхательная система	Пневмонит, плеврит, саркоидоз
Эндокринная система	Тиреоидит, гипофизит, аутоиммунный диабет 1 типа
Гепатобилиарная система	Трансаминиты, гепатит
Костно-мышечная система	Артрит, миозит, синдром полимиалгии
Мочевыделительная система	Нефрит
Нервная система	Миастения, синдром Гийена–Барре, периферическая невропатия, вегетативная невропатия, асептический менингит, энцефалит, поперечный миелит
Система кроветворения	Аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитический уремический синдром, апластическая анемия, лимфопения, иммунная тромбоцитопения, приобретенная гемофилия
Сердечно-сосудистая система	Миокардит, перикардит, кардиомиопатия, аритмии, нарушение желудочковой функции с сердечной недостаточностью и васкулитом, венозная тромбоэмболия
Органы зрения	Увеит/ирит, конъюнктивит, склерит, эписклерит, блефарит

Атезолизумаб был зарегистрирован в России как препарат для лечения НМРЛ, уротелиального рака, дурвалумаб — для лечения НМРЛ, а авелумаб — для лечения клеточной карциномы Меркеля[7]. Спектр показаний к применению ингибиторов ИКТ постепенно расширяется.

Анализ нежелательных реакций, связанных с применением ингибиторов иммунных контрольных точек

Ингибиторы ИКТ обладают высокой клинической эффективностью, характеризующейся повышением таких показателей, как выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость. Однако применение этих препаратов может сопровождаться развитием широкого спектра иммуноопосредованных нежелательных реакций (иоНР), возникающих в результате дисрегуляции иммунной системы. Анализ данных клинических исследований показал, что частота развития иоНР при применении ингибиторов CTLA-4 была выше, чем при лечении PD-1/L1, и составляла 90 и 70% соответственно [5, 57].

ИоНР часто являлись дозозависимыми и проявлялись в течение 3–6 месяцев после начала терапии ингибиторами CTLA-4 или PD-1/PD-L1. В отдельных случаях наблюдалось развитие иоНР через год после того, как пациент подвергался воздействию ингибиторов PD-1 [58, 59].

Сигнальные пути CTLA-4 и PD-1/PD-L1 регулируют активность Т-лимфоцитов с помощью двух различных механизмов. Сигнальный путь CTLA-4 контролирует активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов в лимфатических узлах на начальных стадиях иммунного ответа, тогда как сигнальный путь PD-1 регулирует активность Т-лимфоцитов в периферических тканях, то есть в фактическом месте опухоли. Поэтому можно одновременно применять ингибиторы ИКТ разных групп для достижения аддитивного или синергетического эффекта. Однако применение комбинированных схем лечения сопровождается повышением частоты развития и расширением спектра иоНР по сравнению с монотерапией [60, 61].

Считается, что развитие иоНР является результатом аутореактивного иммунного ответа в отношении здоровых тканей вследствие избыточной стимуляции иммунологической реактивности (гиперактивация Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и высвобождение цитокинов) [62–65].

Органами-мишенями для аутоиммунного воспаления, вызванного применением ингибиторов ИКТ, могут быть кожа, желудочно-кишечный тракт, печень, легкие и эндокринные железы. Кроме того, описаны случаи поражения других органов и систем, при этом аутоиммунные процессы могут быть множественными и сопровождаться развитием тяжелых угрожающих жизни осложнений (табл. 2).

Наиболее распространенной иоНР среди общих расстройств и нарушения в месте введения препарата, о которой сообщали до 40% пациентов

[7] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8a751629-7520-4f68-8212-3a6cc41a2548&t=

после лечения ингибиторами CTLA-4 и 16–24% — после терапии ингибиторами PD-1/PD-L1, являлась усталость [68–70].

Инфузионные реакции регистрировались у 25% пациентов, получавших авелумаб, и менее чем у 10% пациентов, получавших другие ингибиторы ИКТ. Ведущими симптомами при этом были лихорадка, озноб, зуд, гипотензия, одышка, дискомфорт в груди, тахикардия, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, а также развитие анафилаксии, требующей срочного медицинского вмешательства [71–73].

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей на фоне использования ингибиторов ИКТ наблюдались у 30–50% пациентов, чаще при анти-CTLA-4, чем при анти-PD-1/PD-L1 терапии. Большинство иоНР были отнесены к 1–2 степени тяжести[8] (табл. 3). Наиболее распространенными среди них являлись сыпь, зуд и витилиго. Сыпь имела различные клинические проявления, но преобладали макулопапулезная и папуло-пустулезная сыпь. Зуд, значительно снижающий качество жизни пациентов в связи с его высокой устойчивостью к стандартной противозудной терапии, мог сопровождаться сыпью либо развиваться без нее. В научной литературе были описаны и такие редкие виды реакций со стороны кожи, как лихеноидные, буллезные поражения, включая буллезный пемфигоид [74–78].

Кроме того, было зарегистрировано несколько случаев развития синдрома Стивенса–Джонсона, токсического эпидермального некролиза и DRESS-синдрома [70, 89].

Нужно отметить, что токсическое поражение кожи в основном развивалось у пациентов с меланомой. Так, витилиго (гипопигментация) было зарегистрировано приблизительно у 10% пациентов с меланомой [64, 90]. В биоптатах кожи пациентов наблюдалась периваскулярная лимфоцитарная и эозинофильная инфильтрация. В некоторых случаях в инфильтратах преобладали специфические клетки — Melan-A CD8 Т-лимфоциты с тропностью к меланинсодержащим клеткам [65, 68, 90, 91]. Имеется предположение, что связь между развитием витилиго и меланомой может быть результатом иммуноопосредованного разрушения меланоцитов вследствие распознавания антигенов, ассоциированных с меланомой, общих для нормальных меланоцитов и клеток меланомы, что может рассматриваться как иммунный ответ на меланому [65, 68].

Среди иоНР со стороны желудочно-кишечного тракта основную часть составляли диарея и колит. По-видимому, этот тип нарушений является характерным при применении ингибиторов CTLA-4, используемых отдельно или в сочетании с ингибиторами PD-1/PD-L1 [70, 92–94]. Диарея и колит выявлялись у 10–20% пациентов на фоне терапии ипилимумабом и только в 1–2% случаев при использовании ингибиторов PD-1/PD-L1 [66, 73, 95].

Диарея, возникшая на фоне терапии препаратами-ингибиторами ИКТ, требует особого внимания, так как в некоторых случаях она может являться симптомом развивающегося аутоиммунного колита, перфорации кишки, которые могут привести к летальному исходу. Отмечены случаи развития энтерита без поражения толстой кишки, который приводил к обструкции тонкой кишки. Колит преимущественно поражал нисходящую кишку [96]. По данным гистологических исследований, колит сопровождался отеком и нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки кишки [97, 98].

Механизмы развития иоНР со стороны желудочно-кишечного тракта при терапии ингибиторами ИКТ недостаточно изучены. Блокада сигнального пути CTLA-4 может приводить к потере толерантности слизистой оболочки ЖКТ к собственной микрофлоре и к тканеспецифичным аутоантигенам. Однако наблюдаемая вариабельность иоНР по степени тяжести и клиническим проявлениям предполагает наличие и других факторов риска. Было отмечено, что у пациентов, имеющих наследственные мутации в локусе гена CTLA-4, сопровождающиеся сниженной экспрессией CTLA-4 на поверхности Treg, желудочно-кишечные расстройства наблюдались чаще [45, 92, 97].

Нежелательное воздействие на органы дыхательной системы с развитием пневмонита, диффузного или очагового воспаления паренхимы легкого встречалось преимущественно у пациентов, получавших ингибиторы PD-1/PD-L1 (1–5%) в качестве монотерапии или в комбинации с CTLA-4 ингибиторами. Частота развития пневмонита была низкой, но при отсутствии адекватного лечения у пациентов сохранялся высокий риск летального исхода [69, 70, 99].

Пневмонит сложно диагностировать, особенно у пациентов с раком легкого, у которых также имеется хроническое заболевание легких. Так, данные ретроспективного исследования, в которое были включены 43 пациента с пневмонитом, вызванным применением блокаторов сигнального пути PD-1/PD-L1, показали, что у 12 пациентов (27%) развился пневмонит 3 степени тяжести, а у одного человека пневмонит стал причиной летального исхода [100, 101]. Данные гистологических

[8] Здесь и далее степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. U.S. Department of health and human services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2017.
https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf

Таблица 3. Частота возникновения иммуноопосредованных нежелательных реакций, связанных с применением ингибиторов иммунных контрольных точек [5, 7, 45, 51, 74–88]
Table 3. Incidence of immune-mediated adverse reactions associated with the use of immune checkpoint inhibitors [5, 7, 45, 51, 74–88]

Препарат	Исследование	Доза, мг/кг	Иммуноопосредованные нежелательные реакции любой степени тяжести[a] (из них имеющие степень тяжести 3 и более), %								
			Поражения кожи		Нарушения функции ЖКТ		Поражения легких	Эндокринопатии	Поражения печени	Поражения нервной системы	Поражения почек
			Зуд	Сыпь	Диарея	Колит					
Ипилимумаб	EORTC 18071	10	–	34,2 (1,1)	41,2 (9,8)	5,5 (8,2)	–	37,8 (7,8)	24,4 (10,9)	4,5 (1,9)	–
	F.S. Hodi с соавт. (2010)	3	24,4 (0)	19,1 (0,8)	2,5 (4,6)	7,6 (5,3)	–	7,6 (3,8)	3,8 (0)	–	–
Ниволумаб	CheckMate 066	3	17 (0,5)	15 (0,5)	1 (1)	1 (0,5)	1,5 (0)	7,3 (1)	3,4 (1,5)	–	1,9 (0,5)
	CheckMate 057	3	8 (0)	9 (3,5)	8 (1)	1 (0,3)	4,9 (1,4)	10,5 (0)	10,8 (1,4)	0,3 (0,3)[b]	2 (0)
Пембролизумаб	KEYNOTE-010	2	–	9 (0,3)	7 (1)	1 (1)	5 (2)	15 (1)	0,3 (0,3)	–	–
	KEYNOTE-010	10	–	13 (0,3)	6 (0)	1 (0,3)	4 (2)	16,5 (2)	1 (0)	–	–
	KEYNOTE-054	200	17,7 (0)	16,1 (0,2)	19,1 (0,8)	3,7 (2)	4,7[c] (0,8)	23,4 (1,8)	1,8 (1,4)	–	0,4 (0,4)
Ипилимумаб + ниволумаб	CheckMate 067	3+1	35 (2)	30 (3)	45 (9)	13 (8)	7 (1)	34 (6)	33 (20)	–	7 (2)
	CheckMate 214	1+3	28 (0,5)	22 (1)	27 (4)	–	–	16 (0,4)[d]	–	–	–
	CheckMate 227	1+3	14,1 (0,5)	16,7 (1,6)	16,3 (1,6)	1 (0,5)	3 (2)	12,3 (1)[d]	3,5 (3)	–	–
Атезолизумаб	OAK	1,2	8 (1)	–	15,4 (0,7)	0,3 (0)	1 (0,7)	–	0,3 (0,3)	–	–
Авелумаб	JAVELIN Solid Tumour	10	–	–	7 (0)	–	1 (1)	7 (0)	1,6 (1,1)[f]	1 (1)[e]	–
	JAVELIN Merkel 200	10	4,5 (0)	13 (0)	10 (0)	–	1 (0)	7 (0)	6,8 (2)[f]	–	1 (0)
Дурвалумаб	ATLANTIC	10	–	0,7 (0,2)	0,7 (0,2)	0,4 (0)	2 (0,7)	10,1 (0,5)	0,7 (0,7)	–	–

Примечание. «–» данные отсутствуют.
[a] Степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений (CTCAE)[9]; [b] энцефалит; [c] саркоидоз в 1,4%; [d] гипотиреоз; [e] моноплегия; [f] повышение уровня трансаминаз.
Note. – no data available.
[a] The severity of adverse events is reported according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)[9]; [b] encephalitis; [c] sarcoidosis in 1.4%; [d] hypothyroidism; [e] monoplegia; [f] increased transaminase levels.

[9] Там же.

исследований при пневмоните показали картину организующейся пневмонии, поражения альвеол и гранулематозного воспаления с вариабельным соотношением CD4 и CD8 лимфоцитов в инфильтрате [97, 101]. Анализ проведенных исследований позволил выявить, что частота пневмонита на фоне терапии ингибиторами ИКТ была выше у пациентов с НМРЛ и метастатическим почечноклеточным раком, чем у пациентов с меланомой [100, 101].

Механизмы развития пневмонита до конца не изучены. Экспериментально и клинически было установлено, что блокада CTLA-4 при применении ингибиторов ИКТ приводила к регуляторной дисфункции Т-лимфоцитов и воздействовала на Т-клеточное праймирование в дренирующих лимфатических узлах, а блокада PD-1 вызывала регуляторную дисфункцию Т-лимфоцитов и продукцию патологических аутоантител как у мышей с нокаутированными генами, так и у пациентов [97].

Эндокринопатии развивались у 7–38% пациентов, получавших ингибиторы ИКТ, вследствие инфильтрации иммунными клетками гипофиза, щитовидной железы, надпочечников или поджелудочной железы. Эндокринные иоНР включали гипотиреоз (4–8%) и гипертиреоз (2–3%), тиреоидит (1%), гипофизит (0,2–1%), гипопитуитаризм (0,1–0,2%), также описаны случаи развития сахарного диабета 1 типа (0,1%). Клинические проявления иоНР при этом могут маскироваться неспецифическими симптомами, такими как поведенческие изменения, тошнота, головная боль и усталость [97, 102].

Гипофизит являлся наиболее распространенной эндокринопатией у пациентов, получавших ингибиторы CTLA-4 (2–13% случаев), но редко развивается при монотерапии PD-1/PD-L1 ингибиторами (1%). Обычно проявлялся головной болью, нарушениями зрения и различной степенью гипопитуитаризма. Если гипофизит сопровождался развитием недостаточности надпочечников, которая вовремя не была диагностирована, то возможен летальный исход [5, 103–105].

Гипофизит часто развивался у пациентов с меланомой на фоне приема ипилимумаба. Так, было показано, что, с одной стороны, моноклональные антитела к CLTA-4 могут повреждать экспрессирующие CTLA-4 эндокринные клетки, непосредственно связываясь с ними в гипофизе. С другой стороны, ингибиторы CLTA-4 могут действовать непосредственно на гипофиз-специфичные Т-лимфоциты. Известно, что блокада CTLA-4 усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов на периферии. Поэтому можно предположить, что блок CTLA-4 способствует пролиферации Т-лимфоцитов в гипофизе [105, 106]. Кроме того, была установлена роль антителозависимой активации комплемента из-за экспрессии CTLA-4 в ткани гипофиза, которая приводит к развитию реакций гиперчувствительности смешанного типа II/IV [106].

Другим видом эндокринопатий являлась дисфункция щитовидной железы, встречавшаяся с частотой 6%. Частота таких иоНР возрастала до 22% при использовании ипилимумаба в комбинации с ниволумабом. В отличие от гипофизита, дисфункция щитовидной железы чаще развивалась после терапии ингибиторами PD-1, чем ингибиторами CTLA-4. Кроме того, нарушения функции щитовидной железы — единственная иоНР со стороны эндокринной системы, которая встречалась при терапии ингибиторами PD-L1. Большинство иоНР со стороны щитовидной железы протекали бессимптомно либо имели проявления легкого тиреотоксикоза или первичного гипотиреоза, связанного с деструктивным тиреоидитом. Реже наблюдался тиреотоксикоз, связанный с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы — болезнью Грейвса [107, 108].

ИоНР со стороны печени встречались в равной степени у пациентов, получавших ингибиторы CTLA-4 и ингибиторы PD-1. У пациентов с аутоиммунным гепатитом чаще всего наблюдалось бессимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз. Однако в научной литературе появляется все больше данных о тяжелых случаях, связанных с дисфункцией печени (гипербилирубинемия и коагулопатия), а также о редких угрожающих жизни иоНР, сопровождающихся острой печеночной недостаточностью [6, 92, 98, 109].

Неврологические иоНР — очень редкие осложнения иммунотерапии ингибиторами CTLA-4 и PD-1/PD-L1 со стороны центральной или периферической нервной системы с широким спектром клинических проявлений. Были отмечены такие иоНР, как синдром задней обратимой энцефалопатии, синдром Гийена–Барре, миастения Гравис, поперечный миелит и невропатия [110–112].

ИоНР со стороны почек развивались у 2–7% пациентов. При терапии ингибиторами ИКТ были зарегистрированы случаи острого повреждения почек (тубулоинтерстициальный нефрит), который обычно проявлялся такими симптомами, как гематурия, олигурия, гипертония, лихорадка, эозинофилия, кожная сыпь, повышение уровня креатинина, гипонатриемия, интерстициальный отек [113, 114].

Прекращение терапии ингибиторами ИКТ и интенсивная иммуносупрессивная терапия с помощью системных стероидов, как правило, направлены на лечение тяжелых иоНР. При этом иногда требуется добавление других иммунодепрессантов, таких как инфликсимаб или микофенолата мофетил [64, 115].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ профиля безопасности ингибиторов ИКТ продемонстрировал широкий спектр ожидаемых нежелательных реакций, связанных с активацией иммунной системы. Структура иоНР различалась в зависимости от класса ингибиторов ИКТ и типа опухоли. В целом частота иоНР была выше при использовании ингибиторов CTLA-4, чем ингибиторов PD-1/PD-L1, и значительно возрастала на фоне комбинированной терапии препаратами этих групп.

Результаты проведенного анализа показали, что наиболее распространенными иоНР при лечении ингибиторами CTLA-4 (ипилимумаб) являлись нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (колит, диарея), со стороны кожи (сыпь, зуд), эндокринопатии (гипофизит), а также системные нежелательные реакции (усталость).

Для ингибиторов PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) были характерны нарушения со стороны органов дыхания (пневмонит), реже встречались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, колит), кожи (сыпь, зуд) и эндокринопатии (гипотиреоз).

При применении ингибиторов PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб) чаще встречались иоНР со стороны органов дыхания (пневмонит), а также системные нежелательные реакции (усталость, инфузионные реакции).

Кроме того, специалистам необходимо учитывать, что предшествующее лечение или сопутствующие заболевания у пациентов при терапии ингибиторами ИКТ могут быть связаны с более высоким риском возникновения некоторых иоНР.

При развитии иоНР может потребоваться прекращение лечения ингибиторами ИКТ и применение иммунодепрессантов, поэтому ранняя диагностика и своевременная терапия осложнений являются важными критериями успешного проведения противоопухолевой терапии. Дальнейшее изучение спектра проявлений и механизмов развития иоНР позволит оптимизировать противоопухолевую терапию ингибиторами ИКТ.

Вклад авторов. ***Е. В. Шубникова*** — концепция и дизайн исследования, анализ данных, интерпретация результатов, написание, редактирование текста; ***Т. М. Букатина*** — работа с источниками литературы, написание отдельных разделов статьи; ***Н. Ю. Вельц*** — работа с источниками литературы, редактирование отдельных разделов статьи; ***Д. А. Каперко*** — работа с источниками литературы; ***Г. В. Кутехова*** — сбор научных публикаций по теме статьи.

Authors' contributions. ***Elena V. Shubnikova***—study concept and design, analysis of data, interpretation of results, writing and revising the text; ***Tatyana M. Bukatina***—literature review, writing individual parts of the paper; ***Nataliya Yu. Velts***—literature review, revising individual paragraphs; ***Dmitry A. Kaperko***—literature review; ***Galina V. Kutekhova***—search for and compilation of a list of publications covering the topic of the paper.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. AAAA-A18-118021590048-3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2228–33. https://doi.org/10.1172/JCI78088
2. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(4):227–42. https://doi.org/10.1038/nri3405
3. Насонов ЕЛ. Ингибиция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(1):5–9. [Nasonov EL. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: rheumatological problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):5–9 (In Russ.)] https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-5-9
4. Thommen DS, Schumacher TN. T cell dysfunction in cancer. *Cancer Cell.* 2018;33(4):547–62. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.012
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711–23. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466
6. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New Engl J Med.* 2015;372(26):2521–32. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093
7. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *New Engl J Med.* 2015;372(4):320–30. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082
8. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1020–30. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.0105
9. DeVita VT Jr, Rosenberg SA. Two hundred years of cancer research. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2207–14. https://doi.org/10.1056/NEJMra1204479
10. Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, Zarour H, Kalinski P, Ferrone S. Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(5):309–35. https://doi.org/10.3322/caac.20132
11. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:235–71. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101324
12. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252–64. https://doi.org/10.1038/nrc3239
13. Лепик КВ. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом. *Клиническая онкогематология.*

2018;11(4):303–12. [Lepik KV. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of lymphomas. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology.* 2018;11(4):303–12 (In Russ.)] https://doi.org/10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312

14. Callahan MK, Wolchok JD. At the bedside: CTLA-4- and PD-1-blocking antibodies in cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol.* 2013;94(1):41–53. https://doi.org/10.1189/jlb.1212631
15. Poprach A, Lakomý R, Büchler T. Immunotherapy of renal cell carcinoma. *Klin Onkol.* 2017;30(S3):55–61. https://doi.org/10.14735/amko20173S55
16. Sakamuri D, Glitza IC, Betancourt Cuellar SL, Subbiah V, Fu S, Tsimberidou AM, et al. Phase I dose-escalation study of anti-CTLA-4 antibody ipilimumab and lenalidomide in patients with advanced cancers. *Mol Cancer Ther.* 2018;17(3):671–6. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0673
17. Simmons D, Lang E. The most recent oncologic emergency: what emergency physicians need to know about the potential complications of immune checkpoint inhibitors. *Cureus.* 2017;9(10):e1774. https://doi.org/10.7759/cureus.1774
18. Calvo CR, Amsen D, Kruisbeek AM. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) interferes with extracellular signal-regulated kinase (ERK) and Jun NH2-terminal kinase (JNK) activation, but does not affect phosphorylation of T cell receptor zeta and ZAP70. *J Exp Med.* 1997;186(10):1645–53. https://doi.org/10.1084/jem.186.10.1645
19. Carreno BM, Bennett F, Chau TA, Ling V, Luxenberg D, Jussif J, et al. CTLA-4 (CD152) can inhibit T cell activation by two different mechanisms depending on its level of cell surface expression. *J Immunol.* 2000;165(3):1352–6. https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.3.1352
20. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677–704. https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
21. Lee SJ, Jang BC, Lee SW, Yang YI, Suh SI, Park YM, et al. Interferon regulatory factor-1 is prerequisite to the constitutive expression and IFN-gamma-induced upregulation of B7-H1 (CD274). *FEBS Lett.* 2006;580(3):755–62. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.12.093
22. Liu J, Hamrouni A, Wolowiec D, Coiteux V, Kuliczkowski K, Hetuin D, et al. Plasma cells from multiple myeloma patients express B7-H1 (PD-L1) and increase expression after stimulation with IFN-γ and TLR ligands via a MyD88-, TRAF6-, and MEK-dependent pathway. *Blood.* 2007;110(1):296–304. https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-051482
23. Fife BT, Pauken KE, Eagar TN, Obu T, Wu J, Tang Q, et al. Interactions between PD-1 and PD-L1 promote tolerance by blocking the TCR-induced stop signal. *Nat Immunol.* 2009;10(11):1185–92. https://doi.org/10.1038/ni.1790
24. Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, Hashimoto-Tane A, Azuma M, Saito T. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med.* 2012;209(6):1201–17. https://doi.org/10.1084/jem.20112741
25. Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, June CH, Riley JL. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation. *J Immunol.* 2004;173(2):945–54. https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.2.945
26. Nurieva R, Thomas S, Nguyen T, Martin-Orozco N, Wang Y, Kaja MK, et al. T-cell tolerance or function is determined by combinatorial costimulatory signals. *EMBO J.* 2006;25(11):2623–33. https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601146
27. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* 2002;8(8):793–800. https://doi.org/10.1038/nm730
28. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol.* 2007;19(7):813–24. https://doi.org/10.1093/intimm/dxm057
29. Саяпина МС. Иммунорегуляторные функции ингибиторов PD-1/PD-L1 и развитие к ним резистентности. *Злокачественные опухоли.* 2017;(2):94–9. [Sayapina MS. Immunoregulatory functions of PD-1/PD-L1 inhibitors and development of resistance to them. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours.* 2017;(2):94–9 (In Russ.)] https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-2-94-99
30. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science.* 1996;271(5256):1734–6. https://doi.org/10.1126/science.271.5256.1734
31. Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(5):273–90. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.25
32. Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1767–78. https://doi.org/10.1056/NEJMra1514296
33. Южакова ДВ, Ширманова МВ, Сергеева ТФ, Загайнова ЕВ, Лукьянов КА. Иммунотерапия злокачественных новообразований (обзор). *Современные технологии в медицине.* 2016;8(1):173–82. [Yuzhakova DV, Shirmanova MV, Sergeeva TF, Zagaynova EV, Lukyanov KA. Immunotherapy of cancer (review). *Sovremennye tehnologii v medicine = Modern Technologies in Medicine.* 2016;8(1):173–82 (In Russ.)] http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.1.23
34. Campoli M, Ferrone S. HLA antigen changes in malignant cells: epigenetic mechanisms and biologic significance. *Oncogene.* 2008;27(45):5869–85. https://doi.org/10.1038/onc.2008.273
35. Болотина ЛВ, Каприн АД. Иммуноонкология: новые возможности лекарственной терапии солидных опухолей. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2017;6(5):74–80. [Bolotina LV, Kaprin AD. Immuno-oncology: new possibilities of drug therapy for solid tumors. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2017;6(5):74–80 (In Russ.)] https://doi.org/10.17116/onkolog20176574-80
36. Merelli B, Massi D, Cattaneo L, Mandalà M. Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: biological rationale, clinical challenges and opportunities. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;89(1):140–65. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.08.002
37. Румянцев АГ, Тюляндин СА. Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении солидных опухолей. *Практическая онкология.* 2016;17(2):74–89. [Rumyantsev AA, Tjulandin SA. Efficacy of immune checkpoints inhibitors in the treatment of solid tumors. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology.* 2016;17(2):74–89 (In Russ.)]
38. Ross K, Jones RJ. Immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(21):2627–42. https://doi.org/10.1042/CS20160894
39. Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res.* 2013;19(19):5300–9. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0143
40. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):278–87. https://doi.org/10.1038/nrc3236
41. Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, Pardoll DM, Chen L. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(2):95–106. https://doi.org/10.1038/nrc2051
42. Dillman RO. Cancer immunotherapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2011;26(1):1–64. https://doi.org/10.1089/cbr.2010.0902
43. Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The next immune-checkpoint inhibitors: PD-1/PD-L1 blockade in melanoma. *Clin Ther.* 2015;37(4):764–82. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.02.018
44. Niezgoda A, Niezgoda P, Czajkowski R. Novel approaches to treatment of advanced melanoma: a review on targeted therapy and immunotherapy. *Biomed Res Int.* 2015;2015:851387. https://doi.org/10.1155/2015/851387
45. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(9):563–80. https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0

46. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517–26. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104621
47. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol*. 2010;21(8):1712–7. https://doi.org/10.1093/annonc/mdq013
48. Харкевич ГЮ, Демидов ЛВ. Эффективность ниволумаба в лечении метастатической меланомы. *Злокачественные опухоли*. 2017;7(3):62–70. [Kharkevich GY, Demidov LV. Efficacy of nivolumab in advanced melanoma. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours*. 2017;7(3):62–70 (In Russ.)] https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-3-62-69
49. Daskivich TJ, Belldegrun A. Re: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *Eur Urol*. 2015;67(4):816–7. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.052
50. Voena C, Chiarle R. Advances in cancer immunology and cancer immunotherapy. *Discov Med*. 2016;21(114):125–33.
51. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627–39. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643
52. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123–35. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627
53. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3167–75. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.7609
54. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):134–44. https://doi.org/10.1056/nejmoa1305133
55. Reichert JM. Antibodies to watch in 2017. *mAbs*. 2017;9(2):167–81. https://doi.org/10.1080/19420862.2016.1269580
56. Mann JE. Atezolizumab (Tecentriq®). *Oncology Times*. 2017;39(4):31. https://doi.org/10.1097/01.cot.0000513325.52233.f1
57. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, Korenstein D. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;360:k793. https://doi.org/10.1136/bmj.k793
58. Xu C, Chen YP, Du XJ, Liu JQ, Huang CL, Chen L, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018;363:k4226. https://doi.org/10.1136/bmj.k4226
59. Postow M, Wolchok J. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy. UpToDate Feb 22, 2018. https://www.uptodate.com/contents/special-considerations-and-toxicities-associated-with-checkpoint-inhibitor-immunotherapy
60. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):98–106. https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000239
61. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):122–33. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302369
62. Харкевич ГЮ, Орлова КВ. Иммуно-опосредованные нежелательные явления ингибиторов блокаторов иммунного ответа. *Практическая онкология*. 2016;17(2):110–8. [Kharkevich GYu, Orlova KV. Immuno-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2016;17(2):110–8 (In Russ.)]
63. Thallinger C, Füreder T, Preusser M, Heller G, Müllauer L, Höller C, et al. Review of cancer treatment with immune checkpoint inhibitors: current concepts, expectations, limitations and pitfalls. *Wien Klin Wochenschr*. 2018;130(3-4):85–91. https://doi.org/10.1007/s00508-017-1285-9
64. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139–48. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.016
65. Stucci S, Palmirotta R, Passarelli A, Silvestris E, Argentiero A, Lanotte L, et al. Immune-related adverse events during anticancer immunotherapy: pathogenesis and management. *Oncol Lett*. 2017;14(5):5671–80. https://doi.org/10.3892/ol.2017.6919
66. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714–68. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385
67. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, 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. https://doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z
68. Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, Aerts J, Cedres Perez S, Bearz A, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1261–73. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30446-1
69. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1270–1. https://doi.org/10.1056/NEJMc1509660
70. Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):956–65. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30066-3
71. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1909–20. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4
72. Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS, MDX010-20 Investigators. 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):1675–82. https://doi.org/10.1002/cncr.27969
73. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158–68. https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481
74. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, Kähler KC, Busam KJ, Hauschild A. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):161–9. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.02.035
75. Реутова ЕВ, Лактионов КП, Бредер ВВ, Саранцева КА, Окружнова МА, Перегудова МВ. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов. *Злокачественные опухоли*. 2016;(4):68–76. [Reutova EV, Laktionov KP, Breder VV, Sarantseva KA, Okruzhnova MA, Peregudova MV. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours*. 2016;(4):68–76 (In Russ.)] https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4-68-76
76. Kaehler KC, Piel S, Livingstone E, Schilling B, Hauschild A, Schadendorf D. Update on immunologic therapy with anti-

CTLA-4 antibodies in melanoma: identification of clinical and biological response patterns, immune-related adverse events, and their management. *Semin Oncol*. 2010;37(5):485–98. https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.09.003

77. Trinidad C, Nelson KC, Glitza Oliva IC, Torres-Cabala CA, Nagarajan P, Tetzlaff MT, et al. Dermatologic toxicity from immune checkpoint blockade therapy with an interstitial granulomatous pattern. *J Cutan Pathol*. 2018;45(7):504–7. https://doi.org/10.1111/cup.13150
78. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(5):560–75. https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2015.06.06
79. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1845–55. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611299
80. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, 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):1540–50. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7
81. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1789–801. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357
82. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345–56. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684
83. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277–90. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126
84. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2093–104. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946
85. Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, Iannotti N, Chandler J, Wong DJL, et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):599–610. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30240-1
86. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1374–85. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30364-3
87. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255–65. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X
88. Garassino MC, Cho BC, Kim JH, Mazières J, Vansteenkiste J, Lena H, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):521–36. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30144-X
89. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):345–61. https://doi.org/10.1007/s40257-017-0336-3
90. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 2016;152(1):45–51. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.2707
91. Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, Hwu P, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(14):8372–7. https://doi.org/10.1073/pnas.1533209100
92. Berman D, Parker SM, Siegel J, Chasalow SD, Weber J, Galbraith S, et al. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma. *Cancer Immun*. 2010;10:11.
93. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K, ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv264-iv266. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy162
94. Sosa A, Lopez Cadena E, Simon Olive C, Karachaliou N, Rosell R. Clinical assessment of immune-related adverse events. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918764628. https://doi.org/10.1177/1758835918764628
95. Sznol M, Callahan MK, Yuan J, Wolchok J. Key issues in the management of gastrointestinal immune-related adverse events associated with ipilimumab administration. *Commun Oncol*. 2013;10(12):351–8. https://doi.org/10.12788/j.cmonc.0055
96. Oble DA, Mino-Kenudson M, Goldsmith J, Hodi FS, Seliem RM, Dranoff G, et al. Alpha-CTLA-4 mAb-associated panenteritis: a histologic and immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(8):1130–7. https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31817150e3
97. Fessas P, Possamai LA, Clark J, Daniels E, Gudd C, Mullish BH, et al. Immunotoxicity from checkpoint inhibitor therapy: clinical features and underlying mechanisms. *Immunology*. 2020;159(2):167–77. https://doi.org/10.1111/imm.13141
98. Karamchandani DM, Chetty R. Immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal and hepatic injury: pathologists' perspective. *J Clin Pathol*. 2018;71(8):665–71. https://doi.org/10.1136/jclinpath-2018-205143
99. Chuzi S, Tavora F, Cruz M, Costa R, Chae YK, Carneiro BA, Giles FJ. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Cancer Manag Res*. 2017;9:207–13. https://doi.org/10.2147/CMAR.S136818
100. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2377–85. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx286
101. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709–17. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2005
102. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1361–75. https://doi.org/10.1210/jc.2012-4075
103. Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(12):T331–47. https://doi.org/10.1530/ERC-17-0358
104. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary*. 2016;19(1):82–92. https://doi.org/10.1007/s11102-015-0671-4
105. Lin HH, Gutenberg A, Chen TY, Tsai NM, Lee CJ, Cheng YC, et al. *In situ* activation of pituitary-infiltrating T lymphocytes in autoimmune hypophysitis. *Sci Rep*. 2017;7:43492. https://doi.org/10.1038/srep43492
106. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med*. 2014;6(230):230ra45. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008002
107. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D, Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune check-

point inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *Oncologist*. 2016;21(7):804–16. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0509

108. Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Ott PA, Buchbinder EI, Haq R, et al. Characterization of thyroid disorders in patients receiving immune checkpoint inhibition therapy. *Cancer Immunol Res*. 5(12):1133–40. https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0208
109. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, Avigan MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: an evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int*. 2018;38(6):976–87. https://doi.org/10.1111/liv.13746
110. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *Eur J Cancer*. 2017;73:1–8. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.001
111. Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(6):659–68. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000503
112. Wilgenhof S, Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barré syndrome in a melanoma patient. *Ann Oncol*. 2011;22(4):991–3. https://doi.org/10.1093/annonc/mdr028
113. Vanoverbeke L, Sprangers B. Management of checkpoint inhibitor-associated renal toxicities. *Expert Rev Qual Life Cancer Care*. 2017;2(4):215–23. https://doi.org/10.1080/23809000.2017.1369045
114. Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S. Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(2):287–91. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.02.057
115. Проценко СА, Антимоник НЮ, Берштейн ЛМ, Новик АВ, Носов ДА, Петенко НН и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(3s2):704–34. [Protsenko SA, Antimonik NYu, Bershteyn LM, Novik AV, Nosov DA, Petenko NN, et al. Practical recommendations for the management of immuno-mediated adverse events. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours*. 2019;9(3s2):704–34 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шубникова Елена Владимировна, канд. мед. наук. *Elena V. Shubnikova,* Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** http://orcid.org/0000-0002-2888-5993

Букатина Татьяна Михайловна, канд. мед. наук. *Tatyana M. Bukatina,* Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** http://orcid.org/0000-0002-7597-2926

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент. *Nataliya Yu. Velts,* Cand. Sci. (Biol.), Assistant Professor. **ORCID:** http://orcid.org/0000-0002-9514-6322

Каперко Дмитрий Алексеевич. *Dmitry A. Kaperko.* **ORCID:** http://orcid.org/0000-0003-4478-1219

Кутехова Галина Викторовна. *Galina V. Kutekhova.* **ORCID:** http://orcid.org/0000-0002-0522-0307

Статья поступила 10.01.2020
После доработки 10.02.2020
Принята к печати 17.02.2020

Article was received 10 January 2020
Revised 10 February 2020
Accepted for publication 17 February 2020

Подписку на журнал
«Безопасность и риск фармакотерапии»
можно оформить в любом почтовом отделении России.

- Подписной индекс в каталоге Агентства «Роспечать»
  «Издания органов научно-технической информации» — 57940
- В региональных агентствах подписки
  Урал-Пресс (www.ural-press.ru) — 57940
- По объединенному каталогу
  «Пресса России» (www.pressa-rf.ru) — Т57940