

Эндокринологические осложнения ингибиторов контрольных точек иммунитета: результаты одноцентрового исследования

Е.В. Поддубская, М.И. Секачева, А.А. Гурьянова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

Аннотация

Ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) могут вызвать иммуноопосредованные нежелательные явления (НЯ) со стороны эндокринной системы.

Цель. Определить частоту, время развития и факторы риска эндокринологических НЯ при терапии anti-PD1- и anti-CTLA-4-препаратами.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование включен 61 пациент в возрасте от 28 до 81 года с диагностированным раком легких, яичников, пищевода, желудка, мочевого пузыря, почки и мезотелио-мой плевры. Монотерапия anti-PDL1/anti-PD1 проводилась у 44 (72%), комбинированная (anti-PD1 + anti-CTLA-4) – у 17 (28%) пациентов. Вычислены: отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты. НЯ развились у 14 (23%) пациентов: тиреоидит – у 13%, гипофизит – у 8%, недостаточность надпочечников и сахарный диабет – у 2–3%. При монотерапии НЯ возникли у 9 (20%), при использовании комбинации препаратов – у 5 (35%) пациентов ($p=0,318$). Среднее время возникновения НЯ от момента начала лечения не отличалось в зависимости от применяемой схемы и составило 6 [4–18] нед. Симптоматические НЯ развились у 2 (13%) пациентов. Приостановка терапии ИКТИ из-за НЯ не потребовалась ни в одном случае. Факторы риска: для возраста моложе 61 года ОШ составило 4,4 (95% ДИ 1,198–16,242), для женского пола – ОШ 2,4 (95% ДИ 0,67–8,591), для наличия IV стадии заболевания – ОШ 2,4 (95% ДИ 0,689–8,362), для комбинированной терапии – ОШ 1,855 (95% ДИ 0,548–6,277), для эндокринной патологии в анамнезе – ОШ 0,813 (95% ДИ 0,152–4,356).

Выводы. Частота развития эндокринологических НЯ при применении ИКТИ составляет 23%. Чаще развиваются тиреоидит и гипофизит. Шанс НЯ выше у пациентов моложе 61 года. В большинстве случаев НЯ протекают бессимптомно и не требуют отмены терапии ИКТИ.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек иммунитета, гипофизит, тиреоидит, надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет, нежелательные явления.

Рубрики MESH:

ЯИЧНИКОВ НОВООБРАЗОВАНИЯ - ИММУНОЛОГИЯ - - ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ЛЕГКИХ НОВООБРАЗОВАНИЯ - ИММУНОЛОГИЯ - - ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ - ВРЕДНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ - - ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ БОЛЕЗНИ - ИММУНОЛОГИЯ - - ХИМИЧЕСКИ ВЫЗВАННЫЙ

Для цитирования: 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. DOI: 10.26442/22187332.2019.4.4-11

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Гурьянова Анастасия Андреевна, студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (927) 173-00-35

Е-mail: nt301@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 10.10.2019

Статья принята к печати: 25.11.2019

Endocrine adverse events of immune checkpoint inhibitors: results of a single-center study

Elena V. Poddubskaya, Marina I. Sekacheva, Anastasia A. Guryanova
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICPIs) agents can cause endocrine immune-related adverse events (irAEs).

Aim. Determine the incidence, time of onset and risk factors of endocrine irAEs in cancer patients treated with anti-PD1 and anti-CTLA-4 immunotherapy.

Materials and methods. This is a retrospective single-center study that included 61 patients aged 28 to 81 years with diagnosed cancer of the lungs, ovaries, esophagus, stomach, bladder, kidney, and pleural mesothelioma. 44 (72%) patients received anti-PDL1/anti-PD1 monotherapy and 17 (28%) received a combination of anti-PD1 + anti-CTLA-4. Calculated: odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

Results. The incidence of endocrine irAEs was 23% (14 patients): thyroiditis (13%), hypophysitis (8%), adrenal insufficiency and diabetes mellitus (2–3%). IrAEs occurred in 9 (20%) patients with monotherapy and in 5 (35%) patients when using a combination of drugs ($p=0.318$). The average time of onset of irAEs did not differ depending on the applied regimen and amounted to 6 [4–18] weeks. Symptomatic irAEs developed in 2 (13%) patients. Discontinuation of ICPI therapy due to irAE was not required in any case. Risk factors: age younger than 61 years old – OR 4.4 (95% CI 1.198–16.242), female – OR 2.4 (95% CI 0.67–8.591), presence of stage IV disease – OR 2.4 (95% CI 0.689–8.362), combination therapy – OR 1.855 (95% CI 0.548–6.277), previous endocrine pathology – OR 0.813 (95% CI 0.152–4.356).

Conclusions. The incidence of endocrine irAEs when using ICPI is 23%. Thyroiditis and hypophysitis develop more often. The odds are higher in patients younger than 61 years. In most cases, irAEs are not symptomatic and do not require discontinuation of ICPI therapy.

Keywords: immune checkpoint inhibitors, hypophysitis, thyroiditis, adrenal insufficiency, diabetes mellitus, adverse effects.

MESH terms:

OVARIAN NEOPLASMS - IMMUNOLOGY - - DRUG THERAPY

LUNG NEOPLASMS - IMMUNOLOGY - - DRUG THERAPY

IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS - ADVERSE EVENTS - - THERAPEUTIC USE

ENDOCRINE SYSTEM DISEASES - IMMUNOLOGY - - CHEMICALLY INDUCED

For citation: Poddubskaya E.V., Sekacheva M.I., Guryanova A.A. Endocrine adverse events of immune checkpoint inhibitors: results of a single-center study. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (4): 4–11. DOI: 10.26442/22187332.2019.4.4-11

CONTACT INFORMATION:

Anastasia A. Guryanova, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

Tel.: +7 (927) 173-00-35

E-mail: nt301@yandex.ru

The article received: 10.10.2019

The article approved for publication: 25.11.2019

Список сокращений

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ДИ – доверительный интервал

ИКТИ – ингибиторы контрольных точек иммунитета

НЯ – нежелательные явления

ОШ – отношение шансов

ТЗ – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТТГ – тиреотропный гормон

anti-CTLA-4 (anti-Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) – антитела против цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4

anti-PD1/PDL1 (anti-Programmed cell death/anti-Programmed cell death ligand 1) – антитела против белка запрограммированной клеточной смерти 1 или его лиганда
CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) – общая терминология критериев нежелательных явлений

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование
Table 1. Initial characteristics of patients included in the study

| Локализация опухоли | Число, n (%) | TNM | Монотерапия anti-PDL1 или anti-PD1 | Комбинированная терапия anti-PD1 + anti-CTLA-4 |
|---------------------|--------------|-------|------------------------------------|--|
| Легкое | 28 (46) | II–IV | 17 | 11 |
| Яичник | 21 (34) | II–IV | 21 | – |
| Пищевод | 6 (10) | II–IV | 2 | 4 |
| Желудок | 2 (3) | IV | 1 | 1 |
| Мочевой пузырь | 2 (3) | I–II | 2 | – |
| Почка | 1 (2) | II | 1 | – |
| Плевра | 1 (2) | I | – | 1 |
| Всего | 61 | | 44 (72%) | 17 (28%) |

Ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) применяют для лечения злокачественных новообразований [1, 2]. Эти препараты обладают способностью ингибировать иммуносупрессивные молекулы CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4) и PD1/PDL1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1 и его лиганд), экспрессирующиеся главным образом на Т-лимфоцитах, стимулируя их, что приводит к активации противоопухолевого иммунного ответа. Препараты, представленные моноклональными антителами anti-CTLA-4 и anti-PD1/PDL1, обладают способностью активировать иммунную систему против опухолевых клеток, но также могут вызвать аутоиммунные побочные эффекты.

Контрольные точки иммунитета играют ключевую роль в поддержании иммунологической аутоотолерантности, их ингибирование может вызвать иммуноопосредованные нежелательные явления (НЯ).

В последнее время появляются сообщения о случаях возникновения эндокринной патологии на фоне лечения ИКТИ. Поражаются гипофиз, щитовидная железа, надпочечники, поджелудочная железа [3, 4]. Данные о среднем времени возникновения НЯ от начала терапии разнятся: от 4 до 12,2 нед для anti-PD1-препаратов [5–7] и от 7 до 20 нед – при anti-CTLA-4-терапии [8]. Эндокринологические НЯ обычно имеют 1–2-ю степень тяжести и часто проявляются неспецифическими симптомами, что затрудняет их диагностику [9]. Механизмы, лежащие в основе иммуноопосредованного повреждения органа-мишени отдельных пациентов, а также факторы риска развития НЯ остаются неопределенными. Известно, что патология эндокринной системы, предшествующая началу лечения ИКТИ, повышает риск развития НЯ [10]. Влияние пола, возраста и локализации опухоли на частоту развития НЯ изучено недостаточно. Нам не удалось найти опубликованных в Российской Федерации исследований по НЯ, связанных с терапией ИКТИ.

Цель исследования: определить частоту, время развития и факторы риска эндокринологических НЯ при терапии anti-PD1- и anti-CTLA-4-препаратами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены пациенты со злокачественными новообразованиями, получавшие лечение ИКТИ в центре проведения клинических исследований «ВитаМед» в период с 25.11.2016 по 30.09.2019.

Всего в исследование включен 61 пациент в возрасте от 28 до 81 года: 24 (39%) мужчины, возраст 63 [59–68] года, и 37 (61%) женщин, возраст 60 [52–67] лет. Время наблюдения от начала терапии ИКТИ составило 42 [26; 72] нед.

Классификацию новообразований проводили согласно 8-й версии TNM-рекомендаций Американского объединенного комитета по раку (AJCC) [11].

Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. У большинства диагностирован рак легкого или рак яичника – 80%. Рак пищевода наблюдался только у 10%, еще реже – рак мочевого пузыря, почки, мезотелиома плевры. Монотерапию anti-PD1/PDL1 получили 44 (72%), комбинированную терапию anti-PD1 в сочетании с anti-CTLA-4 – 17 (28%) пациентов. При проведении монотерапии anti-PD1 назначался трехкратно в дозе 3 мг/кг каждый 1, 15, 29-й день цикла или однократно в дозе 200 мг в 1-й день цикла; anti-PDL1 в дозе 10 мг/кг – в каждый 1, 15, 29-й день цикла. Комбинированная терапия проводилась по схеме: anti-PD1 по 3 мг/кг в 1, 15, 29-й день цикла в сочетании с anti-CTLA-4 по 1 мг/кг в 1-й день цикла. Всего проведено 11 [5; 14] циклов.

Оценивались частота, степень тяжести, сроки развития и факторы риска развития эндокринологических иммуноопосредованных НЯ: гипофизита, тиреоидита, надпочечниковой недостаточности и сахарного диабета.

Диагноз гипофизита устанавливался на основании снижения уровней гормонов гипофиза – адренотропного гормона (АКТГ) и/или тиреотропного гормона (ТТГ) с одновременным снижением гормонов щитовидной железы (свободного трийодтиронина – Т3 и свободного тироксина – Т4). Тиреоидит подтверждался снижением уровня

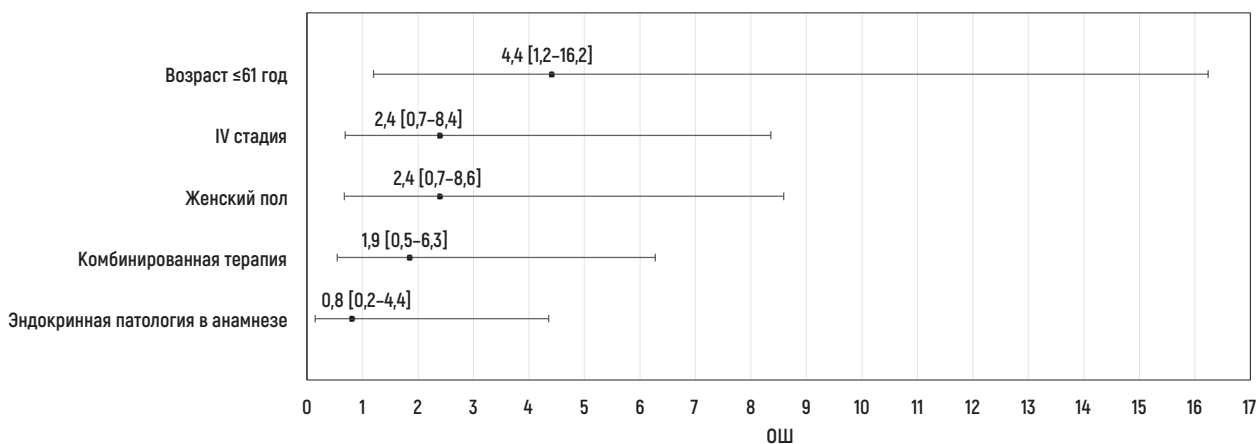


РИС. ОШ и 95% ДИ для изученных факторов риска.

FIGURE. Odds ratio and 95% confidence interval for the analyzed risk factors.

ТТГ с одновременным повышением свободного Т4 или свободного Т3 для гипертиреоидной фазы или повышением уровня ТТГ в сочетании со снижением уровня свободного Т4 для гипотиреоидной фазы заболевания. Для диагностики надпочечниковой недостаточности использовался уровень АКТГ. Сахарный диабет устанавливался на основании клинических симптомов (полиурия, полидипсия, потеря массы тела) и лабораторных данных – повышенная концентрация глюкозы натощак в плазме крови.

Изучение параметров гормонального статуса проводилось в рамках обязательного скрининга осложнений каждые 6 нед и внепланово – при появлении симптоматики.

Градации степени тяжести НЯ оценивались в соответствии с общей терминологией критериев НЯ (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE v5.0, November 27, 2017) [12].

Лабораторные исследования выполнены с помощью автоматических иммунохемилюминесцентных анализаторов: Access 2 (Beckman Coulter, США) и IMMULITE 2000xpi (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США). Принятые референсные значения: АКТГ (5–46 пг/мл), ТТГ (0,4–4,0 мЕд/л), Т4 свободный (11,5–22,7 пмоль/л), Т3 свободный (2,8–6,45 пмоль/л), глюкоза (4,1–5,9 ммоль/л).

Патология эндокринной системы, предшествующая началу лечения ИКТИ, оценена на основании анамнестических данных; она диагностирована у 10 (16%) пациентов. У 5 из них была затронута щитовидная железа: тиреоидит без клинической симптоматики выявлен у 2, у 1 – узловые образования щитовидной железы, не требовавшие назначения терапии, у 1 пациента в анамнезе была гемитиреоидэктомия по поводу узлового зоба (принимал анти-тиреоидный препарат тиамазол), еще 1 пациент перенес удаление щитовидной железы в связи с вы-

явленным новообразованием в 1999 г. и принимал левотироксин в суточной дозе 150 мкг. Сахарный диабет 2-го типа имели 2 пациента, обоим проводилась инсулинотерапия. У 1 пациента диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе. У 2 пациентов по данным магнитно-резонансной томографии выявлен синдром «пустого турецкого седла».

В качестве факторов риска оценены: пол, возраст, стадия заболевания, локализация опухоли, режим применения ИКТИ (монотерапия или комбинированная терапия), предшествующая патология эндокринной системы.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программ Excel (Microsoft, США) с применением методов описательной статистики; данные представлены как медиана и интерквартильный размах [25 и 75-й процентиля]. Оценку значимости различий в группах проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Для сравнения частот изученных признаков использовался критерий хи-квадрат; вычислены отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ). Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего за время наблюдения зарегистрировано 16 НЯ 1–2-го класса по CTCAE у 14 (23%) пациентов: 7 из 21 пациентки с раком яичников, 5 из 28 пациентов с раком легких и 2 из 6 пациентов с раком пищевода (табл. 2). Зависимости частоты развития НЯ от локализации опухоли не отмечено ($p = 0,7$). Медиана возраста пациентов с НЯ составила 55,5 [42,5; 61,5] года, у пациентов без НЯ – 63 [56,5; 67,5] года ($p = 0,025$).

При монотерапии anti-PD1/anti-PDL1 НЯ возникли у 9 (20%) пациентов, при использовании

Таблица 2. Характеристики пациентов с эндокринологическими иммуноопосредованными НЯ
Table 2. Characteristics of patients with endocrine immune related adverse events

| № п/п | Пол | Возраст | Локализация опухоли | Стадия | ИКТИ | НЯ | АКТГ, пг/мл | ТТГ, мЕд/л | T4 св., пмоль/л | T3 св., пмоль/л | Время от начала терапии, нед | Класс по СТСАЕ |
|-------|-----|---------|---------------------|--------|------|-----|-------------|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|----------------|
| 1 | ж | 35 | Яичник | IIIС | М | Г | <5 | 0,29 | 13,6 | | 7 | 1 |
| 2 | ж | 53 | Яичник | IIIС | М | Г | <5 | 0,17 | 13,5 | | 3 | 1 |
| 3 | ж | 60 | Яичник | IIIС | М | Г | <5 | – | – | | 16 | 1 |
| 4 | ж | 44 | Яичник | IIIС | М | Г | <5 | – | – | | 4 | 1 |
| 5а | ж | 50 | Яичник | IIIС | М | НН | 1012 | | | | 4 | 1 |
| 5б | ж | 50 | Яичник | IIIС | М | Г+Т | <5 | 19,5 | 7,9 | | 7 | Г1, Т2 |
| 6 | м | 75 | Легкое | IVа | К | Т | | 27,0 | 4,5 | 2,1 | 18 | 2 |
| 7 | ж | 41 | Яичник | IV | М | Т | | 52,1 | 6,3 | – | 34 | 2 |
| 8 | м | 57 | Легкое | IV | К | Т | | 26,6 | 6,5 | – | 6 | 2 |
| 9 | м | 77 | Легкое | IV | К | Т | | 9,3 | 6,4 | – | 33 | 2 |
| 10 | м | 42 | Пищевод | IV | К | Т | | 30,8 | 4,4 | 3,0 | 6 | 2 |
| 11 | м | 62 | Легкое | IV | К | Т | | 0,02 | 21,0 | 7,5 | 6 | 1 |
| 12 | ж | 67 | Пищевод | IIа | М | Т | | 0,01 | 5,2 | 26,0 | 6 | 1 |
| 13 | ж | 28 | Яичник | IIIС | М | НН | 53,2 | | | | 15 | 1 |
| 14 | м | 59 | Легкие | IIIА | М | СД | | Глюкоза 25,5, ммоль/л | | | 3 | 2 |

Примечание. ИКТИ: М – монотерапия anti-PD1/PDL1, К – комбинированная терапия – anti-PD1 в сочетании с anti-CTLA-4; НЯ: Г – гипофизит, Т – тиреоидит, НН – надпочечниковая недостаточность; 5а и 5б – одна и та же пациентка, имевшая 3 НЯ.
 Notes. ICPIs: М – monotherapy anti-PD1/PDL1, К – combination therapy with anti-PD1 and anti-CTLA-4;
 AEs – adverse events: Г – hypophysitis, Т – thyroiditis, NN – adrenal insufficiency; 5a and 5b is the same patient who had 3 AEs.

комбинации препаратов anti-CTLA-4 в сочетании с anti-PD1 – у 5 (35%): статистически значимой разницы не получено ($p=0,318$).

Среднее время возникновения НЯ от момента начала лечения не отличалось в зависимости от применяемой схемы и составило при монотерапии 6 [4–15] нед, при комбинированной терапии – 6 [6–18] нед ($p=0,492$).

Выявлено, что шанс развития НЯ статистически значимо выше у пациентов моложе 61 года: ОШ составило 4,4 (95% ДИ 1,198–16,242). Также отмечена тенденция к увеличению шанса развития НЯ у пациентов с IV стадией заболевания: ОШ 2,4 (95% ДИ 0,689–8,362), при терапии комбинацией препаратов – ОШ 1,855 (95% ДИ 0,548–6,277) и у женщин – ОШ 2,4 (95% ДИ 0,67–8,591). Для предшествующей эндокринной патологии, как возможного фактора риска НЯ, ОШ составило 0,813 (95% ДИ 0,152–4,356); см. рисунок.

Гипофизит зарегистрирован у 5 (8%) пациентов, тиреоидит – у 8 (13%), у 2 (3%) пациентов развилась надпочечниковая недостаточность и у 1 (2%) – сахарный диабет. У 1 пациентки наблюдались 3 эндокринопатии: на 4-й неделе развилась недостаточность надпочечников (АКТГ 1012 пг/мл), на 7-й неделе уровень АКТГ резко снизился (<5 пг/мл), что трактовалось как гипофизит, в это же время появились лабораторные признаки тиреоидита (5а и 5б в табл. 2)

Все 5 случаев гипофизита отнесены к 1-му классу СТСАЕ и зарегистрированы у женщин с раком яичников, стадия заболевания IIIС, принимавших anti-PDL1-препарат. При этом у 2 пациенток (1 и 2) затронуты надпочечники и щитовидная железа. У 3 пациентов (3, 4 и 5б) пострадала только функция надпочечников. Среднее время возникновения гипофизита от начала терапии ИКТИ составило 7 [4; 7] нед, средний возраст пациентов – 50 [44; 53] лет. Все случаи гипофизита протекали бессимптомно и обнаружены во время скрининга.

Из 8 случаев тиреоидита у 6 НЯ проявилось как бессимптомный гипотиреоз (5б, 6, 7, 8, 9, 10) 2-го класса по СТСАЕ, у 2 – как гипертиреоз (11, 12) 1-го класса по СТСАЕ. Среднее время возникновения тиреоидита от начала терапии ИКТИ составило 7 [6; 22] нед и не отличалось от такового для гипофизита. Средний возраст пациентов с развившимся тиреоидитом составил 60 [48; 69] лет.

Всем пациентам с гипотиреозом назначена заместительная терапия левотироксином в дозе 50–75 мкг в день. У 1 пациентки наблюдалась нормализация функции щитовидной железы и через 20 нед заместительная терапия была завершена. У оставшихся сохранялись лабораторные признаки гипотиреоза, время приема левотироксина составило более 50 нед.

Развившийся гипертиреоз у 2 пациентов протекал бессимптомно и не требовал применения терапии β -блокаторами. У 1-го пациента он купиро-

вался спонтанно спустя 12 нед после манифестации, у 2-й пациентки наблюдался переход в гипотиреоидную фазу спустя 4 нед.

Два случая надпочечниковой недостаточности, расцененные как 1-й класс по СТСАЕ, развились у 2 пациенток (5а и 13), время возникновения от начала терапии составило 4 и 15 нед. У пациентки 5а отмечались неспецифические симптомы — тошнота и усталость, у пациента 13 клинических симптомов НЯ не отмечено.

Спустя 3 нед после начала терапии ИКТИ диагностирован 1 случай сахарного диабета 2-го класса по СТСАЕ с развитием астении, полиурии и полидипсии. Уровень глюкозы натощак в плазме крови составлял 25,5 ммоль/л, начата инсулинотерапия.

Приостановка терапии ИКТИ не потребовалась ни в одном из всех случаев НЯ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование ИКТИ ассоциировано с развитием НЯ: гипофизит, патология щитовидной железы, надпочечников, сахарный диабет. Частота развития эндокринных осложнений при терапии ИКТИ остается значимой, согласно данным нашего одноцентрового исследования, у 23% пациентов развиваются НЯ.

В ранних исследованиях сообщалось о том, что комбинация препаратов ассоциирована с большей частотой возникновения НЯ [13]; опубликованы данные о частоте возникновения НЯ при терапии anti-CTLA-4 в сочетании с anti-PD1, равной 16,7–50% [14–17] и 6,1–10% при терапии anti-PDL1 [18, 19].

Наши данные подтверждают эту тенденцию: НЯ среди пациентов, принимавших комбинацию anti-CTLA-4 в сочетании с anti-PD1, развивались чаще — у 35% пациентов против 20% у пациентов, принимавших монотерапию (anti-PDL1/anti-PD1). В целом частота развития НЯ при монотерапии оказалась выше, чем в других исследованиях, что, в частности, может быть обусловлено выполнением программы скрининга.

Установлена статистически значимая ассоциация между возрастом моложе 61 года и повышением шанса развития НЯ. Пол, схема терапии, стадия заболевания и предшествующая эндокринная патология не были статистически значимо ассоциированы с частотой развития НЯ. Имеются сообщения об увеличении риска развития НЯ у лиц с предшествующей патологией эндокринных органов, в частности щитовидной железы [10]. Отсутствие этой ассоциации в данном исследовании связано, вероятно, с ограниченным числом пациентов.

Медиана времени возникновения НЯ от начала лечения ИКТИ составила 6 нед: у 9 (64%) пациентов с НЯ сроки их развития составили от 3 до 7 нед, у 3 (22%) — от 15–18 нед и еще у 2 (14%) —

33–34 нед. Это подтверждает обоснованность исследования гормонального профиля каждые 2 цикла (6 нед).

Частота развития симптоматических НЯ в нашем исследовании составила 2 (13%), что согласуется с данными других исследований [20] и подчеркивает необходимость рутинного скрининга. Особенность тиреоидита в том, что симптомы, как правило, появляются у пациентов в гипертиреоидной фазе [21].

При терапии ИКТИ чаще поражалась щитовидная железа. Тиреоидит проявлял себя как гипотиреоз (10%) или гипертиреоз (3%), что сопоставимо с данными Y. Zhai и соавт, которые приводят частоту 14 и 7,5% соответственно [22]. У 1 нашего пациента наблюдался тиреотоксикоз с исходом в гипотиреоз. Все случаи развившегося гипотиреоза потребовали назначения заместительной терапии, которая была прекращена только в одном случае в связи с нормализацией функции щитовидной железы.

На втором месте по частоте эндокринных НЯ выявлен гипофизит (8%); сахарный диабет и недостаточность надпочечников зарегистрированы реже (2–3%). Ранее опубликованы данные о частоте 11, 11,6% [22] и менее 1% [23] для гипофизита, недостаточности надпочечников и сахарного диабета соответственно. Уровень кортизола не изучался, что могло привести к снижению частоты выявления надпочечниковой недостаточности.

Средний возраст пациентов с гипофизитом составил 50 лет, что меньше, чем в ранних сообщениях (62–64,5 года) [24, 25]. Данные получены впервые и, вероятно, связаны с ограниченным числом пациентов.

Все развившиеся НЯ отнесены к 1–2-му классам по СТСАЕ и не потребовали отмены или корректировки доз применяемых препаратов ИКТИ.

Ни у одного из пациентов в нашем исследовании не развились тяжелые осложнения, такие как надпочечниковый криз (вследствие гипофизита или недостаточности надпочечников), описанные в других исследованиях [26].

Ограничениями исследования являются его ретроспективный характер и ограниченное число пациентов.

Насколько нам известно, это исследование является первым подробным описанием НЯ, связанных с терапией ИКТИ, и выполненным в России. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для определения факторов риска и оптимальных сроков проведения скрининга развития НЯ со стороны эндокринной системы.

Одним из путей поиска факторов риска развития НЯ может служить оценка биомаркеров токсичности ИКТИ в области взаимодействия опухоли с микроокружением, иммунной системой и геномом пациента [27]. Так генотип HLA может быть связан

с повышенным риском развития НЯ. Имеются сообщения о случае возникновения инсулинзависимого диабета после иммунотерапии у пациента, имевшего гаплотип HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01, наиболее ассоциированный с аутоиммунным диабетом 1 в Японии [28].

ВЫВОДЫ

Частота развития НЯ со стороны эндокринной системы при применении ИКТИ составляет 23%. Наиболее часто развиваются тиреодит (13%) и гипопаратиреоз (8%); сахарный диабет и недостаточность надпочечников встречаются реже (2–3%). Получен-

ные нами данные говорят об увеличении шанса НЯ у пациентов моложе 61 года и отсутствии статистически значимого влияния пола, стадии заболевания, схемы терапии и предшествующей эндокринной патологии на частоту развития НЯ. В большинстве случаев НЯ протекают бессимптомно, что требует проведения скрининга всех пациентов каждые 6 нед.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Paz-Ares L, Urban L, Audigier-Valette C et al. Safety of flat-dose nivolumab plus weight-based ipilimumab for the first-line (1L) treatment of advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018; 10 (13): 493. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.08.635
2. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018; 378 (2): 158–68. DOI: 10.1056/NEJMra1703481
3. Kumar V, Chaundary N, Garg M et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol* 2017; 8 (8): 49. DOI: 10.3389/fphar.2017.0004
4. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocr Rev* 2019; 40 (1): 17–65. DOI: 10.1210/er.2018-00006
5. Remon J, Mezquita L, Corral J et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors in thoracic malignancies: focusing on non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis* 2018; 10 (Suppl. 13): 1516–33. DOI: 10.21037/jtd.2017.12.52
6. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627
7. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643
8. Weber JS, Dummer R, de Pril V et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer* 2013; 119: 1675–82. DOI: 10.1002/cncr.27969
9. Sznoł M, Postow MA, Davies MJ et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev* 2017; 58: 70–6. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.06.002
10. Presotto EM, Rastrelli G, Desideri I et al. Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study. *J Endocrinol Invest* 2020; 43 (3): 337–45. DOI: 10.1007/s40618-019-01112-8
11. AJCC (American Joint Committee on Cancer) cancer staging manual, eighth edition. Published: June 5, 2018. <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Cancer%20Staging%20Form%20Supplement.pdf>
12. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Published: November 27, 2017. https://ctep.cancer.gov/protocol-development/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
13. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35 (7): 785–92. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1389
14. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030
15. Sampson JH, Vlahovic G, Sahebjam S et al. Preliminary safety and activity of nivolumab and its combination with ipilimumab in recurrent glioblastoma (GBM): CHECKMATE-143. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl. 15): 3010a. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.3010
16. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 122–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1302369
17. Hammers HJ, Plimack ER, Sternberg C et al. CheckMate 214: A phase III, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl. 15): TPS4578a. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.tps4578
18. Kelly AK, Infante JR, Taylor MH et al. Safety profile of avelumab in patients with advanced solid tumors: A pooled analysis of data from the phase 1 JAVELIN solid tumor and phase 2 JAVELIN Merkel 200 clinical trials. *Cancer* 2018; 124: 2010–7. DOI: 10.1002/cncr.31293
19. Gulley JL, Spigel D, Kelly K et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in advanced NSCLC patients: A phase 1b, open-label expansion trial in patients progressing after platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl. 15): 8034a. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8034
20. Ryder M, Callahan M, Postow M et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21 (2): 371–81. DOI: 10.1530/ERC-13-0499
21. Scott ES, Long GV, Guminski A et al. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. *Eur J Endocrinol* 2018; 178 (2): 173–80. DOI: 10.1530/EJE-17-0810
22. Zhai Y, Ye X, Hu F et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: a real-world study leveraging US Food and Drug Administration adverse events reporting system. *J Immunother Cancer* 2019; 7 (1): 286. DOI: 10.1186/s40425-019-0754-2
23. Venetsanaki V, Boutis A, Chrisoulidou A, Papakotoulas P. Diabetes mellitus secondary to treatment with immune checkpoint inhibitors. *Curr Oncol* 2019; 26(1): e111–e114. DOI: 10.3747/co.26.4151

24. *Lin CH, Chen KH, Chen KY et al.* Immune checkpoint inhibitor therapy-induced hypophysitis – a case series of Taiwanese patients. *J Formos Med Assoc* 2019; 118 (1 Pt 3): 524–29. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.07.014
25. *Wei KZ, Baxter M, Casasola R.* Hypophysitis induced by immune checkpoint inhibitors in a Scottish melanoma population. *Melanoma Manag* 2019; 6 (1): MMT13. DOI: 10.2217/mmt-2018-0009
26. *Cukier P, Santini FC, Scaranti M et al.* Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24 (12): 331–47. DOI: 10.1530/ERC-17-0358
27. *Havel JJ, Chowell D, Chan TA.* The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2019; p. 133–50. DOI: 10.1038/s41568-019-0116-x
28. *Fujisawa R, Haseda F, Tsutsumi C et al.* Low programmed cell death-1 (PD-1) expression in peripheral CD4 + T cells in Japanese patients with autoimmune type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2015; 3: 452–7. DOI: 10.1111/cei.12603

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Поддубская Елена Владимировна, канд. мед. наук, зам. директора Клинического центра по онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6476-6337>

Секачева Марина Игоревна, д-р мед. наук, профессор, директор Института персонализированной медицины, руководитель Центра персонализированной онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0015-7094>

Гурьянова Анастасия Андреевна, студентка 5-го курса Международной школы «Медицина будущего» Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6589-2164>

Elena V. Poddubskaya, PhD, Deputy Director of Clinical Center for Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6476-6337>

Marina I. Sekacheva, DMSc, Professor, Director of the Institute for Personalized Medicine, Director of the Center for Personalized Oncology Sechenov OncoTarget, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0015-7094>

Anastasia A. Guryanova, 5th year Student of the International School "Medicine of the Future" of Biomedical Science & Technology Park, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6589-2164>