

Н.В. Жукова^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, А.М. Малкова¹, Е.А. Каледина¹, Н.П. Беляк^{1,2}

Предиктивные маркёры развития иммуноопосредованных нежелательных явлений

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

² СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

Учитывая возрастающее количество показаний для иммунотерапии, и, соответственно, частоту применения чек-пойнт ингибиторов в клинической практике, а также фармакоэкономические аспекты, частоту возникновения и степень тяжести токсичности, возникает необходимость в использовании прогностических и предиктивных маркеров токсичности. В представленном обзоре суммированы данные литературы научных баз PubMed, MEDLINE, Google Scholar, Springer. Для поиска информации были использованы следующие ключевые слова: «предикторы токсичности», «иммунотерапия», «предикторы иммуноопосредованных явлений». Согласно проведенному анализу были выявлены клинические предиктивные маркеры (тип терапии и схема лечения), лабораторные показатели (генотипы HLA-DRB1/DQ1, высокое число лимфоцитов или низкий уровень соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, высокое число эозинофилов, высокий уровень IL-17, низкие концентрации IL-10, IL-6, появление различных аутоантител), а также микробиологические маркеры (нарушение состава микрофлоры с увеличением количества представителей Firmicutes).

Ключевые слова: обзор, иммунотерапия, чек-пойнт ингибиторы, иммуноопосредованные нежелательные явления (ИОНЯ), предиктивные маркеры, HLA-генотипы, IL-10, микробиом кишечника

Введение

Внедрение в клиническую практику современных иммунотерапевтических препаратов на основе моноклональных антител к антигену 4, ассоциированному с цитотоксическими Т-лимфоцитами (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4), белку 1 программируемой клеточной смерти (programmed cell death protein 1, PD-1) и лиганду 1 программируемой клеточной смерти (programmed cell death ligand 1, PD-L1) позволило изменить прогноз для многих больных с различными онкологическими заболеваниями.

Основной механизм действия ингибиторов контрольных точек (ИКТ) заключается в снижении иммуносупрессии, индуцируемой опухолевыми клетками. Тем самым данные препараты позволяют активировать иммунный ответ, осуществляемый цитотоксическими Т-лимфоцитами [1]. Однако подобная активация собственного иммунитета нередко сопровождается развитием побочных реакций, связанных с развитием аутоиммунного воспаления [2]. Иммуноопосредованные нежелательные явления (ИОНЯ) обычно возникают на 3–6 мес от начала лечения, однако есть данные, согласно которым описанные осложнения развиваются спустя год и более [3]. Наиболее частыми ИОНЯ являются поражения кожи (до 30%), желудочно-кишечного тракта [до 40%], различные эндокринопатии (до 9%), пульмониты (до 10%) [4].

ИКТ могут приводить к развитию тяжелых ИОНЯ у 3% пациентов, что требует назначения гормональной терапии и постоянного наблюдения. Чаще всего ИОНЯ возникают при комбинированной терапии: в 35% случаев у пациентов развивается желудочно-кишечная токсичность, в 25% — легочная токсичность и в 10% — печеночная или сердечная недостаточность [5].

На данный момент не существует клинически значимых маркеров, позволяющих оценить риск развития иммуноопосредованных осложнений. Поэтому целью данного обзора являлся анализ оригинальных и обзорных статей для выявления возможных маркеров, позволяющих предсказать развитие аутоиммунных осложнений при терапии ингибиторами контрольных точек, которые можно было бы использовать в реальной клинической практике.

Возможные предиктивные маркеры ИОНЯ

Клинические и анамнестические показатели. Наиболее простым способом оценки риска развития ИОНЯ является анализ планируемой терапии для конкретного пациента. Так, осложнения тяжелой степени чаще регистрируются при использовании комбинации препаратов, блокирующих CTLA-4 с анти-PD-1 или PD-L1.

Частота и сроки развития иммуноопосредованных нежелательных реакций при терапии ИКТ

Орган	Осложнение	Частота развития осложнений (%)			Время развития от начала лечения
		Анти-CTLA4	Анти-PD1	Комбинация	
Кожа	Зуд, витилиго, дерматит	37–70	17–42	48–71	25 дней
ЖКТ	Колит	13–54	<19	29	38 дней
	Гепатит	2–10	2–10	16–30	6–14 нед
	Панкреатит	0,9–3	0,5–1,6	1,2–2,1	4 мес
Эндокринная система	Гипотиреоз	4	6	13	73 дня
	Гипертиреоз	2	2–3	8	37 дней (14 дней при комбинации)
	Гипофизит	4	1	8	59 дней
	Сахарный диабет 1 типа	0,1	1	2,7	49 дней
Сердце	Миокардит	3,3	0,5–2,4	1–2,4	34 дня
Нервная система	Miastenia gravis	0,15	0,57	0,36	29 дней
	Менингоэнцефалит	0,43	0,64	1,26	61 день
Легкие	Пулмонит	<1	2,7	10	3 мес
Почки	Нефрит	1–2	1–2	4,5	91 день
Опорно-двигательная система	Артралгия	5	6–12	11	3 мес
	Миозит	<1	<1	<1	1 мес

В таблице представлены частота и сроки возникновения побочных реакций при лечении ИКТ солидных опухолей на основании данных мета-анализов [5].

Другим возможным предиктивным маркером токсичности является наличие аутоиммунных заболеваний в анамнезе. В течение некоторого времени существовали ограничения на включение таких пациентов в клинические исследования ввиду более частого развития тяжелых ИОНЯ [6]. Однако результаты ретроспективных анализов продемонстрировали безопасность и эффективность иммунотерапии (ИТ) у пациентов с ранее установленным диагнозом аутоиммунного заболевания [7].

В качестве предрасполагающего фактора развития иммуноопосредованных осложнений во время проведения ИТ рассматривался пол пациентов. Это связано с тем, что женщины являются более восприимчивыми к развитию аутоиммунных заболеваний [8], что объясняется иммуномодулирующими свойствами эстрогенов [9], наличием генов, расположенных на X-хромосоме [10, 11]. Однако в клинической практике были получены весьма неоднозначные данные. С одной стороны, в некоторых работах была показана более высокая частота развития ИОНЯ среди женщин [12, 13], тогда как результаты других исследований демонстрирует увеличение частоты развития гипофизита на фоне анти-CTLA-4 терапии среди мужчин [14].

Генетические маркеры (HLA). Изучение HLA-генотипов в качестве предиктивных маркеров развития ИОНЯ не выявило единого генетического паттерна. Однако исследователям удалось

найти значимую взаимосвязь между носительством HLA-DRB1*11:01 генотипа и возникновением кожной сыпи ($p<0,01$), HLA-DQB1*03:01 и колитом ($p=0,017$) среди пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого ($n=66$) и метастатической меланомой, которые получали анти-PD-1 и анти-CTLA4 препараты [15]. Также была обнаружена взаимосвязь между наличием генотипа HLA-DRB1*04 и высоким риском развития сахарного диабета [16].

Лабораторные маркеры. Одними из наиболее достоверных и доступных в рутинной практике маркеров развития аутоиммунной токсичности является абсолютное и относительное количество нейтрофилов (НФ) и лимфоцитов (ЛФ). Согласно исследованию Diehl и соавт., более высокий исходный уровень лимфоцитов ($>2000/\text{мл}$) ассоциирован с развитием аутоиммунных побочных явлений во время и после терапии ИКТ [17]. При анализе осложнений на фоне терапии пембролизумабом было обнаружено, что риск развития ИОНЯ ниже при соотношения НФ:ЛФ более 3:1 [18]. Подобные результаты были получены относительно развития поражений легких и желудочно-кишечного тракта 3 и 4 степени [19].

Обнаруженную закономерность можно объяснить тем, что основная роль в противоопухолевом ответе и собственно аутоиммунных реакциях принадлежит лимфоцитам. Известно, что опухолевые клетки способны ингибировать иммунный ответ не только с помощью экспрессии контрольных точек иммуносупрессии, но и за счет продукции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1-бета, ИЛ-6, фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor,

VEGF), которые индуцируют дифференцировку Т-клеток в регуляторные и макрофагов — в макрофаги 2-го типа и активируют миелоидные иммуносупрессивные клетки [20]. Количество лимфоцитов и степень экспрессии ингибирующих рецепторов отражают состояние иммунитета. Поэтому высокий уровень ЛФ до начала лечения может свидетельствовать как об активности противоопухолевого иммунитета, так и о низкой активности опухоли, а значит, может коррелировать с эффективностью лечения и развитием ИОНЯ [21].

Помимо нейтрофилов и лимфоцитов предиктивной значимостью обладает количество эозинофилов (ЭФ) в крови. Так, группа исследователей из Японии обнаружила взаимосвязь высокого уровня ЭФ с развитием эндокринопатий [22]. При лечении ипилимумабом также была выявлена корреляция между количеством ЭФ и развитием аутоиммунных осложнений [23]. А повышенное количество эозинофилов до лечения и спустя 1 месяц терапии коррелировало с более частым возникновением ИОНЯ >2 степени [17] и риском дерматологической токсичности [24, 25]. Точного объяснения их роли в развитии токсичности пока нет.

Цитокины. Среди цитокинов было обнаружено несколько молекул, ассоциированных с развитием токсичности на фоне иммунотерапии. Так, комплексный анализ выявил взаимосвязь низкого уровня интерлейкина (ИЛ) 10 и возникновения ИОНЯ на фоне анти-CTLA-4 терапии [26]. Подобные результаты можно объяснить иммунорегуляторными функциями ИЛ-10, который в норме подавляет эффекторные Т-клетки [27]. Поэтому снижение уровня ИЛ-10 может отражать активность Т-клеточного иммунного ответа и вероятность нарушения аутоотолерантности.

Другим цитокином, играющим важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, является ИЛ-17. Его высокий уровень характерен для многих аутоиммунных патологий и отражает наличие хронического аутореактивного воспаления. Согласно исследованию Tarhini и соавт., повышение уровня ИЛ-17 до лечения является предиктором развития ИОНЯ 3 степени у пациентов с меланомой при лечении ипилимумабом [28].

Еще одним из наиболее изученных цитокинов является ИЛ-6. В исследовании Valpione и соавт. была отмечена корреляция между низким уровнем ИЛ-6, развитием ИОНЯ и эффективностью терапии ингибиторами CTLA-4 [12]. Похожие результаты были описаны среди пациентов, получавших терапию ниволумабом, у которых чаще развивались колит и псориаз [29, 30].

Помимо вышеперечисленного, ИЛ-6 присутствует в микроокружении опухоли и участвует

в процессах ангиогенеза и иммуносупрессии, тем самым способствуя прогрессированию опухолевого процесса. Его синтез индуцируется активацией Nf-κappa B сигнального пути, в основном при воздействии на иммунокомпетентные клетки (ИЛ-1-бета, VEGF, др.), являющиеся частью врожденного иммунитета [31]. Как уже было показано, уменьшение количества нейтрофилов в микроокружении опухоли способствует противоопухолевому ответу, аналогично уровню ИЛ-6 в крови.

Другие возможные маркеры цитотоксического иммунного ответа — интерфероны (ИФН), фактор некроза опухоли (ФНО) пока сложно оценить в качестве предикторов развития аутоксичности. Согласно исследованиям на мышинных моделях, при развитии ИОНЯ 3–4 степени со стороны нескольких органов (печень, почки, прямая кишка) на фоне ИТ повышаются уровни ИФН, ФНО, IgG и IgM, появляются антинуклеарные и анти-двухцепочечные антитела к ДНК в сыворотке крови. Исследователи также продемонстрировали, что применение анти-ФНО терапии может снизить риск развития иммуноопосредованных явлений [32].

Антитела. Роль аутоантител (аутоАТ) в качестве предикторов токсичности при лечении ИКТ, несмотря на многочисленные исследования, неоднозначна. Например, исследователи из Японии показали, что появление антител связано с ухудшением прогноза и не характеризует вероятность появления ИОНЯ [33], в то время как в других работах была продемонстрирована положительная взаимосвязь между появлением антинуклеарных аутоАТ, антител к экстрагируемым ядерным антигенам [ENA] и антител к гладкой мускулатуре [ASMA] и благоприятным прогнозом при лечении ниволумабом [34].

Важно отметить, что при развитии гипопифизита и пульмонита были обнаружены органоспецифичные антитела. Аутоантитела к белкам GNAL и ITM2B, ассоциированные с развитием гипопифизита, и аутоАТ к CD74, характерные для развития пульмонита, показали свою диагностическую значимость в качестве предиктивных маркеров во время лечения [35].

Определение ряда антител может быть рекомендовано при диагностике некоторых ИОНЯ. Так, например, антитела к тиреопероксидазе — при эндокринопатиях, ревматоидный фактор, антинуклеарные АТ, антитела к цитруллинированным циклическим пептидам (АЦЦП) — при ревматоидных осложнениях [36]. Однако антинуклеарные антитела являются неспецифичными маркерами аутоиммунного воспаления и обнаруживались у 11% пациентов с ИОНЯ, а пограничные значения антител — у 27% [37].

Определение высокого уровня антител к тиреоглобулинам до терапии оказалось взаимосвязанным с развитием тиреоидита на фоне анти-PD-1 терапии [38]. Среди пациентов, у которых был диагностирован аутоиммунный сахарный диабет 1 типа, при постановке диагноза у 40% были определены аутоАТ к глутаматдекарбоксилазе-2, островковым антигенам-2 и цинковому транспортеру [16].

Микробиом кишечника. Считается, что бактериальные антигены за счет перекрестной реактивности способствуют активации и длительному поддержанию противоопухолевого иммунного ответа, причем сами бактерии синтезируют различные цитокины, активирующие ассоциированные с опухолью Т-лимфоциты, а их продукты жизнедеятельности сами по себе могут обладать противоопухолевой активностью [39].

В ряде работ было продемонстрировано, что состав микробиоты кишечника взаимосвязан с риском развития ИОНЯ. Например, при увеличении количества *Faecalibacterium* и других *Firmicutes* чаще развивался колит на фоне анти-CTLA-4 терапии [34], в то время как преобладание *Bacteroidetes*, наоборот, оказывало протективную функцию [40].

Выводы

Среди клинических предиктивных маркеров на данный момент можно выделить тип терапии и схему лечения для конкретной патологии. Анализ лабораторных показателей выявил взаимосвязь развития иммуноопосредованных нежелательных явлений с различными генотипами HLA-DRB1/DQ1, высоким числом лимфоцитов или низким уровнем соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, высоким числом эозинофилов, высоким уровнем ИЛ-17, низкими концентрациями ИЛ-10, ИЛ-6, появлением различных аутоантител и нарушением состава микрофлоры с увеличением количества представителей *Firmicutes*.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование было поддержано грантом Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых в российских образовательных организациях высшего образования, научных учреждениях, подведомственных Федеральному агентству на-

учных организаций, и государственных научных центрах Российской Федерации, в рамках подпрограммы «Институциональное развитие научно-исследовательского сектора» государственной программы Российской Федерации «Развитие науки и технологии» на 2013-2020 годы, договор от 13.02.2017 № 14.W03.31.0009.

ЛИТЕРАТУРА

1. Azoury S, Straughan D, Shukla V. Immune Checkpoint Inhibitors for Cancer Therapy: Clinical Efficacy and Safety // *Curr Cancer Drug Targets*. 2015;15(6):452–62.
2. Kumar V, Chaudhary N, Garg M et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy // *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8:49.
3. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy // *New England Journal of Medicine*. 2015;373(3):288–290.
4. Wang DY, Salem JE, Cohen JV et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721–8.
5. Jiang Y, Zhang N, Pang H et al. Risk and incidence of fatal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis // *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:293–302.
6. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders // *JAMA Oncology*. 2016;2(2):234–40.
7. Boland P, Pavlick AC, Weber J, Sandigursky S. Immunotherapy to treat malignancy in patients with pre-existing autoimmunity // *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2020;8(1):e000356.
8. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases // *Clin Immunol*. 2019;203:1–8.
9. Cutolo M, Capellino S, Sulli A et al. Estrogens and autoimmune diseases // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1089:538–47.
10. Invernizzi P, Pasini S, Selmi C et al. Female predominance and X chromosome defects in autoimmune diseases // *Journal of Autoimmunity*. 2009;33(1):12–6.
11. Desai-Mehta A, Lu L, Ramsey-Goldman R, Datta SK. Hyperexpression of CD40 ligand by B and T cells in human lupus and its role in pathogenic autoantibody production // *J Clin Invest*. 1996;97(9):2063–2073.
12. Valpione S, Pasquali S, Campana LG et al. Sex and interleukin-6 are prognostic factors for autoimmune toxicity following treatment with anti-CTLA4 blockade // *J Transl Med*. 2018;16(1):94.
13. Cortellini A, Buti S, Santini D et al. Clinical Outcomes of Patients with Advanced Cancer and Pre-Existing Autoimmune Diseases Treated with Anti-Programmed Death-1 Immunotherapy: A Real-World Transverse Study // *Oncologist*. 2019;24(6):e327–37.
14. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: A detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(11):4078–85.

15. Hasan Ali O, Berner F, Bomze D et al. Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors // *Eur J Cancer*. 2019;107:8–14.
16. Bluestone JA, Anderson M, Herold KC et al. Collateral damage: Insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors // *Diabetes*. 2018;67(8):1471–1480.
17. Diehl A, Yarchoan M, Hopkins A et al. Relationships between lymphocyte counts and treatment-related toxicities and clinical responses in patients with solid tumors treated with PD-1 checkpoint inhibitors // *Oncotarget*. 2017;8(69):114268–80.
18. Eun Y, Kim IY, Sun JM et al. Risk factors for immune-related adverse events associated with anti-PD-1 pembrolizumab // *Sci Rep*. 2019;9(1):14039.
19. Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A et al. Fluctuations in routine blood count might signal severe immune-related adverse events in melanoma patients treated with nivolumab // *J Dermatol Sci*. 2017;88(2):225–31.
20. Apte RN, Krelin Y, Song X et al. Effects of micro-environment- and malignant cell-derived interleukin-1 in carcinogenesis, tumour invasiveness and tumour-host interactions // *Eur J Cancer*. 2006;42(6):751–9.
21. He QF, Xu Y, Li J et al. CD81 T-cell exhaustion in cancer: Mechanisms and new area for cancer immunotherapy // *Brief Funct Genomics*. 2019;18(2):99–106.
22. Nakamura Y, Tanaka R, Maruyama H et al. Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies // *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(5):431–7.
23. Schindler K, Harmankaya K, Kuk D et al. Correlation of absolute and relative eosinophil counts with immune-related adverse events in melanoma patients treated with ipilimumab // *J Clin Oncol*. 2014;49(5):431–7.
24. Shi VJ, Rodic N, Gettinger S et al. Clinical and histologic features of lichenoid mucocutaneous eruptions due to anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 immunotherapy // *JAMA Dermatology*. 2016;152(10):1128–36.
25. Jaber SH, Cowen EW, Haworth LR et al. Skin reactions in a subset of patients with stage IV melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 monoclonal antibody as a single agent // *Archives of Dermatology*. 2006;142(2):166–72.
26. Reuben JM, Lee BN, Li C et al. Biologic and immunomodulatory events after CTLA-4 blockade with ticilimumab in patients with advanced malignant melanoma // *Cancer*. 2006;106(11):2437–44.
27. Mannino MH, Zhu Z, Xiao H et al. The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer // *Cancer Letters*. 2015;367(2):103–7.
28. Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF- β 1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma // *J Immunother Cancer*. 2015;3:39.
29. Chaput N, Lepage P, Coutzac C et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab // *Ann Oncol*. 2017;28(6):1368–79.
30. Tanaka R, Okiyama N, Okune M et al. Serum level of interleukin-6 is increased in nivolumab-associated psoriasisiform dermatitis and tumor necrosis factor- α is a biomarker of nivolumab reactivity // *Journal of Dermatological Science*. 2017;86(1):71–73.
31. Grivennikov SI, Greten FR KM. Immunity, inflammation, and cancer // *Cell*. 2010;140(6):883–899.
32. Liu J, Blake SJ, Harjunpää H et al. Assessing immune-related adverse events of efficacious combination immunotherapies in preclinical models of cancer // *Cancer Res*. 2016;76(18):5288–301.
33. Yoneshima Y, Tanaka K, Shiraishi Y et al. Safety and efficacy of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients positive for antinuclear antibodies // *Lung Cancer*. 2019;130:5–9.
34. Giannicola R, D'arrigo G, Botta C et al. Early blood rise in auto-antibodies to nuclear and smooth muscle antigens is predictive of prolonged survival and autoimmunity in metastatic-non-small cell lung cancer patients treated with PD-1 immune-check point blockade by nivolumab // *Mol Clin Oncol*. 2019;11(1):81–90.
35. Tahir SA, Gao J, Miura Y et al. Autoimmune antibodies correlate with immune checkpoint therapy-induced toxicities // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(44):22246–51.
36. Myers G. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: A brief review // *Curr Oncol*. 2018;25(5):342–7.
37. Head L, Gorden N, Van Gulick R et al. Biomarkers to predict immune-related adverse events with checkpoint inhibitors // *J Clin Oncol*. 2019;37(8_suppl):131–131.
38. Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S et al. Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab // *Cancer Sci*. 2018;109(11):3583–90.
39. Zitvogel L, Ayyoub M, Routy B, Kroemer G. Microbiome and Anticancer Immunosurveillance // *Cell*. 2016;165(2):276–87.
40. Dubin K, Callahan MK, Ren B et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis // *Nat Commun*. 2016;7:10391.

Поступила в редакцию 01.07.2021 г.

*N.V. Zhukova^{1,2}, R.V. Orlova^{1,2}, A.M. Malkova¹,
E.A. Kaledina¹, N.P. Belyak^{1,2}*

Predictive biomarkers of immune-related adverse events

¹ St Petersburg State University, Russia

² SPb SBiH «City Clinical Oncology Dispensary», Russia

Taking into account widespread use of check-point inhibitors in real clinical practice, pharmaco-economic issues, the incidence and grade of immune-related adverse events, there is an urgent need for using prognostic and predictive biomarkers of toxicity of immunotherapy. This review presents a literature review of the databases such as PubMed, MEDLINE, Google Scholar, Springer. Articles were searched using the keywords: «predictive biomarkers of toxicity», «immunotherapy», «predictive markers of immune-related adverse events». Subsequently the information obtained was analyzed in order to define possible predictive biomarkers of immune-related toxicity that could be used in real clinical practice.

Key words: review, immunotherapy, check-point inhibitors, immune-related adverse events (IRAEs), predictive biomarkers, HLA-genotypes, IL-10, gut microbiota