

*Е.А. Дегтярёва, С.А. Проценко, А.Г. Ивлева, Е.Н. Имянитов*

## **Частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне анти-PD-1/PD-L1 терапии в реальной клинической практике**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Актуальность.** Спектр новообразований, при которых назначается терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа PD-1 и PD-L1, постоянно расширяется, при этом данный вид лечения может сопровождаться иммуноопосредованными нежелательными явлениями (иоНЯ). Частота и спектр иоНЯ у российских пациентов до сих пор систематически не оценивались.

Целью исследования стал анализ частоты и профиля фиксируемых у российских больных нежелательных явлений иммунотерапии.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование были включены больные различными солидными злокачественными новообразованиями, получавшие иммунотерапию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова или других онкологических учреждениях в период 2018–2021 гг. Использовались следующие схемы лечения: монотерапия анти-PD-1 моноклональным антителом (ниволумабом, пембролизумабом либо пролголимабом), анти-PD-L1 моноклональным антителом (атезолизумабом) или комбинированная терапия анти-PD-1 и анти-CTLA-4 антителами (ниволумабом и ипилимумабом). Оценивались частота и спектр побочных явлений в зависимости от применяемого режима лечения.

**Результаты.** Среди 178 проанализированных больных, получивших терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) за указанный период, у 58 (32,6%) развились иоНЯ любой степени тяжести, самыми частыми из которых стали дисфункция печени (11,2%) и щитовидной железы (10,1%). В 15,7% случаев наблюдались серьезные осложнения (3 степени тяжести и выше), при этом у 1 больного зарегистрирован смертельный исход ввиду печеночной недостаточности. Иммуноопосредованная токсичность значительно чаще наблюдалась при назначении комбинированной иммунотерапии (70,6%) по сравнению с монотерапией ингибиторами PD-1/PD-L1 (23,6%) ( $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** В проанализированной выборке российских пациентов, получавших терапию ингибиторами PD-1 и PD-L1, зафиксиро-

вана меньшая частота осложнений и иное, по сравнению с опубликованными данными, распределение нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** ингибиторы контрольных точек иммунного ответа; анти-PD-1/PD-L1 моноклональные антитела; анти-CTLA-4 моноклональные антитела; иммуноопосредованные нежелательные явления

### **Введение**

Терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) PD-1 и PD-L1 эффективна в отношении широкого спектра злокачественных новообразований. В то же время, применение анти-PD-1 и анти-PD-L1 препаратов часто ассоциируется с возникновением особого спектра нежелательных явлений, включающего аутоиммунное поражение разных органов, что может ограничивать последующее применение ИКТ [1, 2]. Большинство осложнений являются легкими или умеренными и носят обратимый характер, и при правильном алгоритме действий лечащего врача позволяют продолжить иммунотерапию, однако некоторые из них быстро прогрессируют до тяжелых, опасных для жизни состояний, вплоть до летального исхода. Важно отметить, что иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) также могут приводить к необратимому повреждению органов, что существенно отражается на качестве жизни больного.

Повышенная осведомленность онкологов и смежных специалистов о подобных состояниях чрезвычайно важна, т.к. неправильная оценка клинической ситуации приводит к некорректному или несвоевременному назначению иммуносупрессивной и другой сопроводительной терапии, что в конечном итоге влечет за собой неблагоприятные последствия для пациента и ухудшает прогноз заболевания.

Терапия с применением ИКТ относительно недавно внедрена в отечественную практику, и данные по частоте фиксируемых нежелательных явлений на фоне их приёма в нашей стране практически отсутствуют. Целью исследования стал анализ частоты и профиля токсичности иммунотерапии на основе базы данных НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

## Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены пациенты, получившие иммунотерапию по поводу различных солидных опухолей в период с января 2018 г. по август 2021 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России или других онкологических учреждениях. Для терапии использовались анти-PD-1 антитела (ниволумаб, пембролизумаб или пролголимаб), анти-PD-L1 антитела (атезолизумаб) в монорежиме либо комбинация анти-PD-1 и анти-CTLA-4 антител (ниволумаб и ипилимумаб). Пациенты с неполными клиническими данными были исключены. В итоговой выборке были проанализированы исходные характеристики больных, а также сведения о любых осложнениях проводимой иммунотерапии, зафиксированные лечащими врачами в историях болезни и амбулаторных картах. Проявления нежелательных явлений оценивались по общим критериям токсичности Национального Института Рака США (NCI CTCAE v5.0).

Обработка и анализ данных проводились в программе IBM SPSS Statistics (версия 28.0.0.0). Для сравнения базовых демографических и клинических характеристик пациентов с осложнениями и без них использовались U-критерий Манна—Уитни (для количественных переменных) и хи-квадрат Пирсона (для категориальных переменных). Статистически достоверными считались различия при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

Согласно электронной базе данных НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, в период с января 2018 г. по август 2021 г. иммунотерапию в общей сложности получили 207 пациентов. Ввиду неполной или недостоверной клинической информации, из анализа были исключены 29 пациентов. Таким образом, были проанализированы данные 178 больных (рисунок).

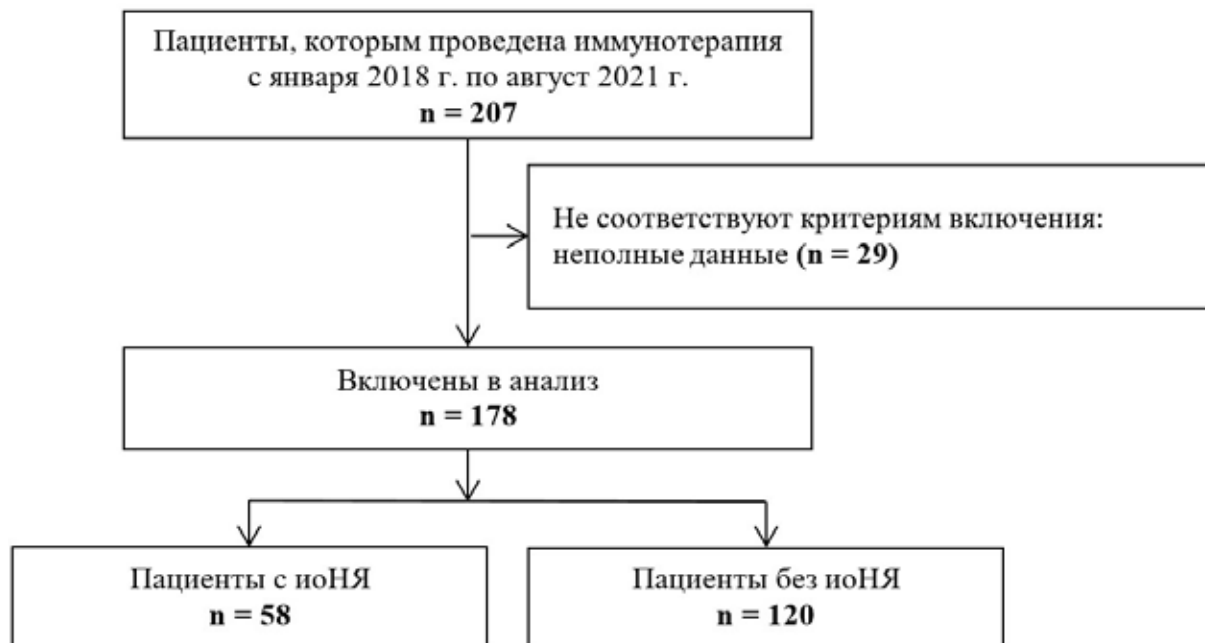
Основные демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Средний возраст больных составил 57,2 года. Основным показанием для назначения иммунотерапии была меланома (69,7%), а наиболее часто используемым режимом лечения — монотерапия ниволумабом (39,9%).

У 58 (32,6%) из 178 больных выявлены иоНЯ любой степени тяжести, самые частые из которых — отклонения от нормы уровня печеночных трансаминаз (11,2%) и гормонов щитовидной железы (10,1%) (табл. 2). Большинство иоНЯ носили легкий либо умеренный характер поражения. Лишь у 15,7% пациентов зарегистрированы осложнения 3 и более степени тяжести, среди которых чаще всего наблюдалась печеночная недостаточность (7,3%) с 1 случаем летального исхода вследствие терапии ниволумабом в сочетании с ипилимумабом.

Факторами риска возникновения иоНЯ являлись более молодой возраст ( $p=0,019$ ), предшествующее применение ИКТ ( $p=0,015$ ), а также комбинированная иммунотерапия ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 1). В частности, использование сочетания ниволумаба и ипилимумаба сопровождалось развитием осложнений в большинстве случаев (24/34, 70,6%), в то время как монотерапия ингибиторами PD-1/PD-L1 значительно реже приводила к появлению иоНЯ (34/144, 23,6%,  $p < 0,0001$ ).

При комбинированной иммунотерапии чаще всего регистрировались нежелательные явления со стороны печени (у 35,3% больных), желудочно-кишечного тракта (26,5%), кожных покровов (23,5%) или щитовидной железы (11,8%); у 11,8% больных отмечено возникновение лихорадки.



Блок-схема отбора пациентов для анализа. ИоНЯ — иммуноопосредованные нежелательные явления

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

| Параметры  | Наличие иоНЯ (n=58) | Отсутствие иоНЯ (n=120) | Значение p |
|--|---------------------|-------------------------|------------|
| Возраст, лет:  |                     |                         | 0,019      |
| медиана±СКО  | 54,2±14,2           | 59,6±13,1               |            |
| диапазон   | 21–80               | 22–94                   |            |
| Пол, n (%)   |                     |                         | 0,212      |
| мужчины  | 19 (32,8)           | 51 (42,5)               |            |
| женщины  | 39 (67,2)           | 69 (57,5)               |            |
| Гистотип опухоли, n (%)                              |                     |                         | 0,733      |
| меланома   | 45 (77,6)           | 79 (65,8)               |            |
| ПКР  | 3 (5,2)             | 12 (10,0)               |            |
| НМРЛ   | 3 (5,2)             | 5 (4,2)                 |            |
| РМП  | 2 (3,4)             | 5 (4,2)                 |            |
| рак тела/шейки матки                                 | 1 (1,7)             | 5 (4,2)                 |            |
| рак головы и шеи                                     | 1 (1,7)             | 4 (3,3)                 |            |
| другой <sup>1</sup>                                  | 3 (5,2)             | 10 (8,3)                |            |
| Предшествующие линии терапии <sup>2</sup> , n (%)    |                     |                         | 0,997      |
| 0  | 23 (39,7)           | 47 (39,2)               |            |
| 1  | 19 (32,8)           | 38 (31,7)               |            |
| 2  | 9 (15,5)            | 20 (16,7)               |            |
| ≥3   | 7 (12,1)            | 15 (12,5)               |            |
| Ранее проведенная иммунотерапия <sup>3</sup> , n (%) |                     |                         | 0,042      |
| да   | 22 (37,9)           | 28 (23,3)               |            |
| нет  | 36 (62,1)           | 92 (76,7)               |            |
| Ранее проведенная терапия ИКТ, n (%)                 |                     |                         | 0,015      |
| да   | 13 (22,4)           | 11 (9,2)                |            |
| нет  | 45 (77,6)           | 109 (90,8)              |            |
| ИКТ, n (%)   |                     |                         | <0,001     |
| ниволумаб+ипилиумаб                                  | 24 (41,4)           | 10 (8,3)                |            |
| ниволумаб  | 16 (27,6)           | 55 (45,8)               |            |
| пембролизумаб  | 14 (24,1)           | 34 (28,3)               |            |
| пролголимаб  | 2 (3,4)             | 14 (11,7)               |            |
| атезолизумаб   | 2 (3,4)             | 7 (5,8)                 |            |

Примечание. ИоНЯ — иммуноопосредованные нежелательные явления; СКО — среднее квадратичное отклонение; ИКТ — ингибитор контрольных точек иммунного ответа; ПКР — почечно-клеточный рак; НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; РМП — рак мочевого пузыря. 1 — другое (по 1 случаю): рак придатков кожи, пищевода, желудка, анального канала, надпочечника, полового члена, предстательной железы, гепатоцеллюлярный рак, плоскоклеточный рак кожи, нейроэндокринный рак легкого, карцинома тимуса; колоректальный рак (2 случая); 2 — включая (нео)адьювантную терапию; 3 — включая химиоиммунотерапию (ХИТ-5), терапию интерфероном-альфа, интерлейкином-2, аутологичной дендритно-клеточной вакциной, вакциной T-VEC или другими ИКТ.

Токсичность, связанная с терапией ниволумабом, выявлена в 16/71 (22,5%) случаев, при терапии пембролизумабом — у 14/48 (29,2%) пациентов. Оба препарата чаще всего приводили к развитию иммуноопосредованного тиреоидита в фазе гипо- или гипертиреоза (9,9% и 14,6% соответственно).

При терапии атезолизумабом в одном случае (1/9, 11,1%) наблюдалась дисфункция щитовидной железы, и ещё в одном — повышение печеночных трансаминаз. Пролголимаб продемонстрировал наилучшую переносимость: у 1 из 16 (6,3%) пациентов отмечено появление кожной

сыпи, у другого — обострение ревматоидного артрита.

Нежелательные явления 3-й степени тяжести и выше также чаще отмечались при комбинированной терапии анти-PD-1 и анти-CTLA-4 моноклональными антителами, в основном в виде аутоиммунного поражения печени (у 9 из 34 пациентов, 26,5%). Различные тяжелые осложнения на фоне проведения монотерапии ИКТ возникли в менее чем 10% случаев. Стоит отметить, что при терапии пролголимабом не было зарегистрировано ни одного тяжелого иоНЯ.

**Таблица 2. Профиль токсичности иммунотерапии**

| Вариант иоНЯ                         | Ниволумаб (n=71) |             | Пембролизумаб (n=48) |             | Пролголимаб (n=16) |             | Атезолизумаб (n=9) |             | Ниволумаб+ипилимуаб (n=34) |             | Всего (n=178)  |             |
|--------------------------------------|------------------|-------------|----------------------|-------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|----------------------------|-------------|----------------|-------------|
|                                      | Любая ст. тяж.   | ≥3 ст. тяж. | Любая ст. тяж.       | ≥3 ст. тяж. | Любая ст. тяж.     | ≥3 ст. тяж. | Любая ст. тяж.     | ≥3 ст. тяж. | Любая ст. тяж.             | ≥3 ст. тяж. | Любая ст. тяж. | ≥3 ст. тяж. |
| Всего случаев                        | 20               | 6           | 18                   | 2           | 2                  | –           | 2                  | 1           | 44                         | 19          | 84             | 28          |
| гепатит                              | 5 (7,0)          | 2 (2,8)     | 3 (6,3)              | 1 (2,1)     | –                  | –           | 1 (11,1)           | 1 (11,1)    | 12 (35,3)                  | 9 (26,5)    | 20 (11,2)      | 13 (7,3)    |
| гипо-/гипертиреоз/ тиреоидит         | 7 (9,9)          | –           | 7 (14,6)             | –           | –                  | –           | 1 (11,1)           | –           | 4 (11,8)                   | –           | 18 (10,1)      | –           |
| сыпь/зуд                             | 2 (2,8)          | 1 (1,4)     | 2 (4,2)              | –           | 1 (6,3)            | –           | –                  | –           | 8 (23,5)                   | 3 (8,8)     | 13 (7,3)       | 4 (2,2)     |
| колит/диарея                         | 1 (1,4)          | 1 (1,4)     | –                    | –           | –                  | –           | –                  | –           | 9 (26,5)                   | 3 (8,8)     | 10 (5,6)       | 4 (2,2)     |
| лихорадка                            | –                | –           | –                    | –           | –                  | –           | –                  | –           | 4 (11,8)                   | 2 (5,9)     | 4 (2,2)        | 2 (1,1)     |
| нефрит                               | 2 (2,8)          | 2 (2,8)     | 1 (2,1)              | –           | –                  | –           | –                  | –           | 1 (2,9)                    | –           | 4 (2,2)        | 2 (1,1)     |
| артралгия                            | 1 (1,4)          | –           | 1 (2,1)              | –           | –                  | –           | –                  | –           | 1 (2,9)                    | –           | 3 (1,7)        | –           |
| миалгия                              | 1 (1,4)          | –           | 1 (2,1)              | –           | –                  | –           | –                  | –           | 1 (2,9)                    | –           | 3 (1,7)        | –           |
| пульмонит                            | 1 (1,4)          | –           | –                    | –           | –                  | –           | –                  | –           | 1 (2,9)                    | –           | 2 (1,1)        | –           |
| сахарный диабет 2 типа               | –                | –           | 1 (2,1)              | –           | –                  | –           | –                  | –           | 1 (2,9)                    | –           | 2 (1,1)        | –           |
| гипофизит                            | –                | –           | –                    | –           | –                  | –           | –                  | –           | 1 (2,9)                    | 1 (2,9)     | 1 (0,6)        | 1 (0,6)     |
| надпочечниковая недостаточность      | –                | –           | –                    | –           | –                  | –           | –                  | –           | 1 (2,9)                    | 1 (2,9)     | 1 (0,6)        | 1 (0,6)     |
| обострение аутоиммунного заболевания | –                | –           | –                    | –           | 1 (6,3)            | –           | –                  | –           | –                          | –           | 1 (0,6)        | –           |
| синдром выброса цитокинов            | –                | –           | 1 (2,1)              | –           | –                  | –           | –                  | –           | –                          | –           | 1 (0,6)        | –           |
| местное воспаление                   | –                | –           | 1 (2,1)              | 1 (2,1)     | –                  | –           | –                  | –           | –                          | –           | 1 (0,6)        | 1 (0,6)     |

### Обсуждение

При сопоставлении результатов нашего исследования с опубликованными данными были выявлены некоторые расхождения в частоте и профиле нежелательных явлений (табл. 3). К примеру, если частота осложнений комбинированной иммунотерапии в нашей выборке (70,6%) примерно соответствовала таковой в крупном исследовании ипилимуаба и ниволумаба при НМРЛ (76,7%) [8], то при монотерапии ниволумабом или пембролизумабом в нашей когорте побочные эффекты отмечались значительно реже (22,5% и 29,2% соответственно), чем в клинических испытаниях этих препаратов при разных типах опухолей (58–97%) [3–6]. В основе подобных расхождений может быть целый ряд факторов. Во-первых, необходимо отметить отсутствие четкого определения понятия «иоНЯ» и возможные отличия в принципах фиксации побочных эффектов. Действительно, в нашем исследовании под иоНЯ подразумевались любые зафиксированные в медицинской документации осложнения, в то время как в некоторых зарубежных исследованиях принято регистрировать все наблюдаемые нежелательные явления и при

этом выделять в отдельную группу (иоНЯ) специфичные для ИКТ аутоиммунные нарушения (табл. 3). В качестве самостоятельных осложнений в современных клинических испытаниях могут фиксироваться как отдельные симптомы, включая отклонения лабораторных показателей от нормы (например, тошнота, рвота, повышение уровня трансаминаз), так и целые заболевания (например, гепатит). При этом зачастую невозможно учесть тот факт, что некоторые состояния являются следствием одного и того же патологического процесса, и наоборот, одни и те же симптомы могут быть проявлением различных заболеваний. Ряд состояний, схожих по клинической картине, зачастую рассматриваются как отдельные явления. Так, в исследовании PACIFIC при терапии дурвалумабом у больных НМРЛ в 33,9% случаев описан пульмонит, в 13,1% — пневмония и в 10,7% — иммуноопосредованный пульмонит [10]. Очень часто отдельно регистрируются такие неспецифические жалобы, как слабость, недомогание и утомляемость. Необходимо отметить, что в нашем исследовании данные симптомы не фиксировались врачами в качестве осложнений терапии ИКТ и поэтому не вошли в спектр проанализированных иоНЯ (см. табл. 2).

Во-вторых, причинами невысокой частоты иоНЯ в нашей выборке могли стать недооценка тяжести состояния больных лечащими врачами и/или неправильная интерпритация клинических проявлений и лабораторных показателей крови. Например, в нашем исследовании есть пациентка с увеальной меланомой, у которой после 3-х введений ниволумаба отмечено повышение активности печеночных трансаминаз в 16 раз выше нормы; данное состояние врачом

по месту жительства не было расценено как иоНЯ, хотя была назначена терапия преднизолоном в дозе 4 мг 2 раза в сутки на 5 дней, вместо 2 мг/кг/сутки с постепенным снижением дозы, и в то же время была запланирована дата следующего введения препарата без перерыва в лечении. Кроме того, часть пациентов могли не сообщать о побочных явлениях из-за опасений, что им придется прекратить противоопухолевую терапию.

**Таблица 3. Побочные эффекты, возникшие в  $\geq 5\%$  случаев в ходе клинических исследований ИКТ**

| Клиническое исследование         | Фаза исследования | Гистотип опухоли | ИКТ           | Количество пациентов | Вариант осложнения              | Частота осложнений, % |                       |
|----------------------------------|-------------------|------------------|---------------|----------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                  |                   |                  |               |                      |                                 | Любая степень тяжести | $\geq 3$ степень тяж. |
| <b>Анти-PD-1</b>                 |                   |                  |               |                      |                                 |                       |                       |
| KEYNOTE-042 [3]                  | III               | НМРЛ             | Пембролизумаб | 637                  | Всего                           | 62,7                  | 17,8                  |
|                                  |                   |                  |               |                      | Гипотиреоз                      | 10,8                  | 0,2                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Утомляемость                    | 7,9                   | 0,5                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Зуд                             | 7,2                   | 0,3                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Сыпь                            | 7,2                   | 0,5                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Повышение АЛТ                   | 7,0                   | 1,4                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Пулumonит                       | 6,7                   | 3,1                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Повышение АСТ                   | 6,4                   | 0,6                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Снижение аппетита               | 6,2                   | 0,8                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Гипертиреоз                     | 5,8                   | 0,2                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Анемия                          | 5,5                   | 0,6                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Диарея                          | 5,3                   | 0,8                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Всего иоНЯ                      | 27,8                  | 8,0                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Иммуноопосредованный гипотиреоз | 12,1                  | 0,2                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Иммуноопосредованный пулumonит  | 8,3                   | 3,5                   |
| Иммуноопосредованный гипертиреоз | 6,1               | 0,2              |               |                      |                                 |                       |                       |
| KEYNOTE-177 [4]                  | III               | КРР              | Пембролизумаб | 153                  | Всего                           | 97,4                  | 56,2                  |
|                                  |                   |                  |               |                      | Диарея                          | 44,4                  | 5,9                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Утомляемость                    | 37,9                  | 3,9                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Тошнота                         | 30,7                  | 2,6                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Абдоминальные боли              | 24,2                  | 5,2                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Снижение аппетита               | 23,5                  | 0                     |
|                                  |                   |                  |               |                      | Рвота                           | 21,6                  | 1,3                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Артралгия                       | 18,3                  | 0,7                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Лихорадка                       | 18,3                  | 0,7                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Анемия                          | 17,6                  | 5,2                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Запоры                          | 17,0                  | 0                     |
|                                  |                   |                  |               |                      | Кашель                          | 17,0                  | 0                     |
|                                  |                   |                  |               |                      | Зуд                             | 16,3                  | 0                     |
|                                  |                   |                  |               |                      | Повышение АСТ                   | 15,7                  | 2,6                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Повышение АЛТ                   | 14,4                  | 2,6                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Одышка                          | 13,7                  | 0,7                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Сыпь                            | 13,1                  | 0,2                   |
|                                  |                   |                  |               |                      | Астения                         | 12,4                  | 2,0                   |
| Гипертензия                      | 12,4              | 7,2              |               |                      |                                 |                       |                       |
| Гипотиреоз                       | 12,4              | 0                |               |                      |                                 |                       |                       |

| Клиническое исследование                               | Фаза исследования | Гистотип опухоли  | ИКТ  | Количество пациентов | Вариант осложнения                      | Частота осложнений, % |                 |
|--|-------------------|-------------------|--|----------------------|---|-----------------------|-----------------|
|  |                   |                   |  |                      |   | Любая степень тяжести | ≥3 степень тяж. |
|  |                   |                   |  |                      | Отеки                                   | 11,8                  | 0               |
|  |                   |                   |  |                      | Сухость во рту                          | 11,1                  | 0               |
|  |                   |                   |  |                      | Инфекция верхних дыхательных путей      | 10,5                  | 0               |
|  |                   |                   |  |                      | Инфекция мочеполового тракта            | 9,1                   | 0,2             |
|  |                   |                   |  |                      | Алоpecia                                | 7,1                   | 0               |
|  |                   |                   |  |                      | Стоматит                                | 6,5                   | 0               |
|  |                   |                   |  |                      | Диспепсия                               | 5,9                   | 0               |
|  |                   |                   |  |                      | Всего иоНЯ                              | 30,7                  | 9,2             |
|  |                   |                   |  |                      | Иммуноопосредованный гипотиреоз         | 12,4                  | 0               |
|  |                   |                   |  |                      | Иммуноопосредованный колит              | 6,5                   | 3,3             |
| СНЕСКМАТЕ-275 [5]                                      | II                | Уротелиальный рак | Ниволумаб  | 270                  | Всего                                   | 64,4                  | 17,8            |
|  |                   |                   |  |                      | Утомляемость                            | 16,7                  | 1,9             |
|  |                   |                   |  |                      | Зуд                                     | 9,3                   | 0               |
|  |                   |                   |  |                      | Диарея                                  | 8,9                   | 1,9             |
|  |                   |                   |  |                      | Снижение аппетита                       | 8,1                   | 0               |
|  |                   |                   |  |                      | Гипотиреоз                              | 7,8                   | 0               |
|  |                   |                   |  |                      | Тошнота                                 | 7,0                   | 0,4             |
|  |                   |                   |  |                      | Сыпь                                    | 5,9                   | 1,1             |
|  |                   |                   |  |                      | Астения                                 | 5,9                   | 1,5             |
|  |                   |                   |  |                      | Лихорадка                               | 5,6                   | 0               |
|  |                   |                   |  |                      | Всего иоНЯ                              | Нет данных            | Нет данных      |
|  |                   |                   |  |                      | Иммуноопосредованная кожная токсичность | 17,4                  | 1,5             |
|  |                   |                   |  |                      | Иммуноопосредованные эндокринопатии     | 14,4                  | 0,4             |
| Иммуноопосредованная гастро-интестинальная токсичность | 9,3               | 2,2               |  |                      |   |                       |                 |
| СНЕСКМАТЕ-017 [6]                                      | III               | НМРЛ              | Ниволумаб  | 135                  | Всего                                   | 58,0                  | 6,9             |
|  |                   |                   |  |                      | Утомляемость                            | 16,0                  | 0,8             |
|  |                   |                   |  |                      | Снижение аппетита                       | 10,7                  | 0,8             |
|  |                   |                   |  |                      | Астения                                 | 9,9                   | 0               |
|  |                   |                   |  |                      | Тошнота                                 | 9,2                   | 0               |
|  |                   |                   |  |                      | Диарея                                  | 7,6                   | 0               |
|  |                   |                   |  |                      | Артралгия                               | 5,3                   | 0               |
|  |                   |                   |  |                      | Всего иоНЯ                              | 32,1                  | 2,3             |
| Иммуноопосредованная диарея                            | 7,6               | 0                 |  |                      |   |                       |                 |
| Анти-PD-1 + анти-CTLA-4                                |                   |                   |  |                      |   |                       |                 |
| СНЕСКМАТЕ-040 [7]                                      | I/II              | ГЦР               | Ниволумаб 1 мг/кг + ипилиумаб 3 мг/кг 1 раз в 3 нед. (когорта А) | 50                   | Всего                                   | 93,9                  | 53,1            |
|  |                   |                   |  |                      | Зуд                                     | 44,9                  | 4,1             |
|  |                   |                   |  |                      | Сыпь                                    | 28,6                  | 4,1             |
|  |                   |                   |  |                      | Диарея                                  | 24,5                  | 4,1             |
|  |                   |                   |  |                      | Повышение АСТ                           | 20,4                  | 16,3            |
|  |                   |                   |  |                      | Гипотиреоз                              | 20,4                  | 0               |
|  |                   |                   |  |                      | Утомляемость                            | 18,4                  | 2,0             |
|  |                   |                   |  |                      | Повышение АЛТ                           | 16,3                  | 8,2             |
|  |                   |                   |  |                      | Повышение липазы                        | 14,3                  | 12,2            |
|  |                   |                   |  |                      | Надпочечниковая недостаточность         | 14,3                  | 2,0             |
|  |                   |                   |  |                      | Снижение аппетита                       | 12,2                  | 0               |
|  |                   |                   |  |                      | Недомогание                             | 12,2                  | 2,0             |

| Клиническое исследование                             | Фаза исследования | Гистотип опухоли | ИКТ   | Количество пациентов | Вариант осложнения                                     | Частота осложнений, % |                 |
|--|-------------------|------------------|---|----------------------|--|-----------------------|-----------------|
|  |                   |                  |   |                      |  | Любая степень тяжести | ≥3 степень тяж. |
|  |                   |                  |   |                      | Тошнота  | 10,2                  | 0               |
|  |                   |                  |   |                      | Всего иоНЯ   | Нет данных            | Нет данных      |
|  |                   |                  |   |                      | Иммуноопосредованная сыпь                              | 34,7                  | 6,1             |
|  |                   |                  |   |                      | Иммуноопосредованный гепатит                           | 20,4                  | 20,4            |
|  |                   |                  |   |                      | Иммуноопосредованный гипотиреоз                        | 20,4                  | 0               |
|  |                   |                  |   |                      | Иммуноопосредованная надпочечниковая недостаточность   | 18,4                  | 4,1             |
|  |                   |                  |   |                      | Иммуноопосредованная диарея/колит                      | 10,2                  | 6,1             |
|  |                   |                  |   |                      | Иммуноопосредованный пульмонит                         | 10,2                  | 6,1             |
|  |                   |                  |   |                      | Иммуноопосредованный гипертиреоз                       | 10,2                  | 0               |
| СНЕСКМАТЕ-040 [7]                                    | I/II              | ГЦР              | Ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг 1 раз в 3 нед. (когорта Б) | 49                   | Всего  | 71,4                  | 28,6            |
|  |                   |                  |   |                      | Зуд  | 32,7                  | 0               |
|  |                   |                  |   |                      | Сыпь   | 22,4                  | 4,1             |
|  |                   |                  |   |                      | Повышение АСТ  | 20,4                  | 8,2             |
|  |                   |                  |   |                      | Повышение АЛТ  | 14,3                  | 6,1             |
|  |                   |                  |   |                      | Диарея   | 12,2                  | 2,0             |
|  |                   |                  |   |                      | Утомляемость   | 12,2                  | 0               |
|  |                   |                  |   |                      | Повышение липазы                                       | 12,2                  | 6,1             |
|  |                   |                  |   |                      | Гипотиреоз   | 8,2                   | 0               |
|  |                   |                  |   |                      | Снижение аппетита                                      | 8,2                   | 0               |
|  |                   |                  |   |                      | Тошнота  | 8,2                   | 0               |
|  |                   |                  |   |                      | Лихорадка  | 8,2                   | 0               |
|  |                   |                  |   |                      | Надпочечниковая недостаточность                        | 6,1                   | 0               |
|  |                   |                  |   |                      | Недомогание  | 6,1                   | 0               |
|  |                   |                  |   |                      | Всего иоНЯ   | Нет данных            | Нет данных      |
|  |                   |                  |   |                      | Иммуноопосредованная сыпь                              | 28,6                  | 4,1             |
|  |                   |                  |   |                      | Иммуноопосредованный гепатит                           | 12,2                  | 10,2            |
| Иммуноопосредованный гипотиреоз                      | 10,2              | 0                |   |                      |  |                       |                 |
| Иммуноопосредованный гипертиреоз                     | 8,2               | 0                |   |                      |  |                       |                 |
| Иммуноопосредованная надпочечниковая недостаточность | 6,1               | 0                |   |                      |  |                       |                 |
| Иммуноопосредованный тиреоидит                       | 6,1               | 0                |   |                      |  |                       |                 |
| СНЕСКМАТЕ-227 [8]                                    | III               | НМРЛ             | Ниволумаб + ипилимумаб  | 396                  | Всего  | 76,7                  | 32,8            |
|  |                   |                  |   |                      | Диарея   | 17,0                  | 1,7             |
|  |                   |                  |   |                      | Сыпь   | 17,0                  | 1,6             |
|  |                   |                  |   |                      | Утомляемость   | 14,4                  | 1,7             |
|  |                   |                  |   |                      | Снижение аппетита                                      | 13,2                  | 0,7             |
|  |                   |                  |   |                      | Тошнота  | 9,9                   | 0,5             |
|  |                   |                  |   |                      | Всего иоНЯ   | Нет данных            | Нет данных      |
|  |                   |                  |   |                      | Иммуноопосредованная кожная токсичность                | 34,0                  | 4,2             |
|  |                   |                  |   |                      | Иммуноопосредованные эндокринопатии                    | 23,8                  | 4,2             |
|  |                   |                  |   |                      | Иммуноопосредованная гастро-интестинальная токсичность | 18,2                  | 2,4             |
|  |                   |                  |   |                      | Иммуноопосредованная печеночная токсичность            | 15,8                  | 8,2             |
|  |                   |                  |   |                      | Иммуноопосредованная легочная токсичность              | 8,3                   | 3,3             |
| Анти-PD-L1   |                   |                  |   |                      |  |                       |                 |

| Клиническое исследование        | Фаза исследования | Гистотип опухоли  | ИКТ          | Количество пациентов | Вариант осложнения                 | Частота осложнений, % |                 |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|----------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------|
|                                 |                   |                   |              |                      |                                    | Любая степень тяжести | ≥3 степень тяж. |
| IMpower110 [9]                  | III               | НМРЛ              | Атезолизумаб | 205                  | Всего                              | 90,2                  | 30,1            |
|                                 |                   |                   |              |                      | Анемия                             | 15,4                  | 1,7             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Снижение аппетита                  | 15,4                  | 0,7             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Тошнота                            | 13,6                  | 0,3             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Астения                            | 12,9                  | 0,7             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Утомляемость                       | 12,9                  | 0,7             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Запоры                             | 12,2                  | 1,0             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Гипонатриемия                      | 5,9                   | 2,1             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Всего иоНЯ                         | 40,2                  | 6,6             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Иммуноопосредованный гепатит       | 16,1                  | 4,2             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Иммуноопосредованная сыпь          | 15,4                  | 1,0             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Иммуноопосредованный гипотиреоз    | 9,4                   | 0               |
| PACIFIC [10]                    | III               | НМРЛ              | Дурвалумаб   | 473                  | Всего                              | 96,8                  | 29,9            |
|                                 |                   |                   |              |                      | Кашель                             | 35,4                  | 0,4             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Пневмонит                          | 33,9                  | 3,4             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Утомляемость                       | 23,8                  | 0,2             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Одышка                             | 22,3                  | 1,5             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Диарея                             | 18,3                  | 0,6             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Лихорадка                          | 14,7                  | 0,2             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Снижение аппетита                  | 14,3                  | 0,2             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Тошнота                            | 13,9                  | 0               |
|                                 |                   |                   |              |                      | Пневмония                          | 13,1                  | 4,4             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Артралгия                          | 12,4                  | 0               |
|                                 |                   |                   |              |                      | Зуд                                | 12,2                  | 0               |
|                                 |                   |                   |              |                      | Сыпь                               | 12,2                  | 0,2             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Инфекции верхних дыхательных путей | 12,2                  | 0,2             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Запоры                             | 11,8                  | 0,2             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Гипотиреоз                         | 11,6                  | 0,2             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Головная боль                      | 10,9                  | 0,2             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Астения                            | 10,7                  | 0,6             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Боль в спине                       | 10,5                  | 0,2             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Миалгия                            | 8,2                   | 0,6             |
| Анемия                          | 7,6               | 2,9               |              |                      |                                    |                       |                 |
| Всего иоНЯ                      | 24,2              | 3,4               |              |                      |                                    |                       |                 |
| Иммуноопосредованный пневмонит  | 10,7              | 1,7               |              |                      |                                    |                       |                 |
| Иммуноопосредованный гипотиреоз | 9,3               | 0,2               |              |                      |                                    |                       |                 |
| JAVELIN Merkel 200 [11]         | II                | Карцинома Меркеля | Авелумаб     | 88                   | Всего                              | 77,3                  | 11,4            |
|                                 |                   |                   |              |                      | Утомляемость                       | 25,0                  | 0               |
|                                 |                   |                   |              |                      | Диарея                             | 12,5                  | 0               |
|                                 |                   |                   |              |                      | Тошнота                            | 12,5                  | 0               |
|                                 |                   |                   |              |                      | Сыпь                               | 9,1                   | 0               |
|                                 |                   |                   |              |                      | Астения                            | 8,0                   | 0               |
|                                 |                   |                   |              |                      | Снижение аппетита                  | 8,0                   | 0               |
|                                 |                   |                   |              |                      | Гипотиреоз                         | 6,8                   | 1,1             |
|                                 |                   |                   |              |                      | Зуд                                | 6,8                   | 0               |
| Артралгия                       | 5,7               | 0                 |              |                      |                                    |                       |                 |



| Клиническое исследование        | Фаза исследования | Гистотип опухоли  | ИКТ      | Количество пациентов | Вариант осложнения              | Частота осложнений, % |                 |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|----------|----------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------|
|                                 |                   |                   |          |                      |                                 | Любая степень тяжести | ≥3 степень тяж. |
|                                 |                   |                   |          |                      | Повышение АСТ                   | 5,7                   | 0               |
|                                 |                   |                   |          |                      | Повышение КФК                   | 5,7                   | 3,4             |
|                                 |                   |                   |          |                      | Озноб                           | 5,7                   | 0               |
|                                 |                   |                   |          |                      | Всего иоНЯ                      | 21,6                  | 4,5             |
|                                 |                   |                   |          |                      | Иммуноопосредованный гипотиреоз | 5,7                   | 1,1             |
|                                 |                   |                   |          |                      | Иммуноопосредованная сыпь       | 5,7                   | 0               |
| JAVELIN Bladder 100 [12]        | III               | Уротелиальный рак | Авелумаб | 350                  | Всего                           | 98,0                  | 47,4            |
|                                 |                   |                   |          |                      | Утомляемость                    | 17,7                  | 1,7             |
|                                 |                   |                   |          |                      | Зуд                             | 17,2                  | 0,3             |
|                                 |                   |                   |          |                      | Инфекция мочевыводящих путей    | 17,2                  | 4,4             |
|                                 |                   |                   |          |                      | Диарея                          | 16,6                  | 0,6             |
|                                 |                   |                   |          |                      | Артралгия                       | 16,3                  | 0,6             |
|                                 |                   |                   |          |                      | Астения                         | 16,3                  | 0               |
|                                 |                   |                   |          |                      | Запоры                          | 16,3                  | 0,6             |
|                                 |                   |                   |          |                      | Тошнота                         | 15,7                  | 0,3             |
|                                 |                   |                   |          |                      | Лихорадка                       | 14,8                  | 0,3             |
|                                 |                   |                   |          |                      | Снижение аппетита               | 13,7                  | 0,3             |
|                                 |                   |                   |          |                      | Кашель                          | 12,8                  | 0,3             |
|                                 |                   |                   |          |                      | Рвота                           | 12,5                  | 1,2             |
|                                 |                   |                   |          |                      | Гипотиреоз                      | 11,6                  | 0,3             |
|                                 |                   |                   |          |                      | Сыпь                            | 11,6                  | 0,3             |
|                                 |                   |                   |          |                      | Анемия                          | 11,3                  | 3,8             |
| Гематурия                       | 10,5              | 1,7               |          |                      |                                 |                       |                 |
| Всего иоНЯ                      | 29,4              | 7,0               |          |                      |                                 |                       |                 |
| Иммуноопосредованный гипотиреоз | 10,2              | 0,3               |          |                      |                                 |                       |                 |

Примечание. ИКТ — ингибитор контрольных точек; иоНЯ — иммуноопосредованные нежелательные явления; НМРЛ — мелкоклеточный рак легкого; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; КРР — колоректальный рак; ПКР — почечно-клеточный рак; КФК — креатинфосфокиназа.

Если рассматривать иоНЯ исключительно как органоспецифические аутоиммунные нарушения, то наиболее частым таким осложнением считается кожная токсичность, которая может развиваться в 30–40% случаев при терапии PD-1/PD-L1 ингибиторами и до 70% — при назначении анти-CTLA-4 моноклонального антитела [13–15]. Как правило, данное осложнение проявляется в виде сыпи или зуда, реже встречаются витилиго, синдром Стивена-Джонса, синдром Лайела, буллезный пемфигоид, повышенная фоточувствительность и др. [15–17]. Согласно мета-анализу, проведенному Мемориальным онкологическим центром им. Слоуна-Кеттеринга (MSKCC), частота развития иммуноопосредованной сыпи любой степени тяжести на фоне терапии ниволумабом и пембролизумабом достигает 16,7% и 14,3% соответственно, а кожного зуда — 20,2% и 13,2% соответственно [15]. В нашем исследовании кожная токсичность (сыпь и зуд любой степени выраженности) были зафиксированы с заметно меньшей частотой —

у 13/178 (7,3%) пациентов, и заняли 3 место в общей структуре нежелательных явлений. Частота этих осложнений составила 23,5% у больных, получавших комбинированную терапию, и 1,4–6,3% при монотерапии разными ИКТ.

Вторыми по частоте специфическими аутоиммунными побочными эффектами являются гастроинтестинальные нарушения, встречаемость которых, по некоторым данным, достигает 50% [18, 19]. Риск развития подобных осложнений, как и осложнений 3 и более степени тяжести, повышается при назначении инфузий ипилимумаба или комбинированной иммунотерапии по сравнению с монотерапией. Так, по данным рандомизированного исследования III фазы, среди 945 больных диссеминированной меланомой, получивших иммунотерапию ниволумабом, ипилимумабом или ниволумабом в сочетании с ипилимумабом, колиты любой степени тяжести развились в 2,2%, 11,3% и 12,8% случаев соответственно, а 3–4 степени тяжести — в 1%, 7,7% и 8,3% соответственно [19]. В нашей выборке

колит или диарея были отмечены у 10 больных (5,6%), 9 из которых получали комбинированное лечение ниволумабом и ипилимумабом.

Иммуноиндуцированные гепатиты чаще встречаются при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией CTLA-4 или PD-1 ингибиторами (13–30%, 7–9% и 2–6% соответственно) [20, 21]. Как правило, данные осложнения протекают благоприятно и лишь в 1–11% случаев требуют госпитализации ввиду угрожающего состояния [20, 21]. Согласно нашим результатам, гепатотоксичность стала самым частым наблюдаемым иоНЯ (20/178, 11,2%), при этом у 13/20 (65,0%) пациентов отмечалось повышение трансаминаз  $\geq 3$  степени. В соответствии с ожиданиями, комбинированная иммунотерапия значительно чаще приводила к данному осложнению (35,3%), чем монотерапия анти-PD-1/PD-L1 препаратами (7–11,1%).

Другими клинически значимыми иммуноопосредованными нарушениями являются эндокринопатии, которые подразумевают развитие патологии щитовидной железы, гипопаратиреоза, сахарного диабета или надпочечниковой недостаточности [22]. Среди дисфункций щитовидной железы описываются случаи гипо-, гипертиреоза и/или тиреоидитов, которые, в свою очередь, могут проявляться как гипотиреоз или тиреотоксикоз. Чаще всего данные осложнения развиваются на фоне терапии PD-1 ингибиторами и комбинированной иммунотерапии, чем при терапии анти-CTLA-4 или анти-PD-L1 препаратами [23, 24]. Так, частота иммуноиндуцированного гипотиреоза достигает 13% при комбинированном лечении, 7% — при изолированном использовании анти-PD-1 препаратов и около 4% — при анти-CTLA-4 и анти-PD-L1 терапии [23]. Тиреотоксикоз фиксируется несколько реже (около 3%) [22]. Другие эндокринопатии, в частности сахарный диабет и надпочечниковая недостаточность, развиваются в менее чем 1% случаев [24]. В настоящем исследовании наиболее частой обнаруженной эндокринопатией стала патология щитовидной железы, выявленная у 18/178 (10,1%) больных.

Иммуноопосредованные пневмониты относятся к нечастым осложнениям, однако ввиду риска развития жизнеугрожающего состояния их следует исключать у каждого пациента, у которого развились новые респираторные расстройства. Согласно мета-анализу, посвящённому анализу частоты фатальных иоНЯ, 35% смертельных случаев на фоне терапии PD-1/PD-L1 ингибиторами связаны с развитием пневмонитов [25]. Риск пневмонитов повышен у больных НМРЛ; также он выше у пациентов, получающих PD-1 ингибиторы, чем у больных на терапии анти-PD-L1 препаратами: 3,6% и 1,3%

соответственно [26, 27]. В исследуемой нами выборке пневмонит был диагностирован у двух больных (1,1%), получавших ниволумаб и комбинированную иммунотерапию соответственно.

Выполненное исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, учитывая ретроспективный характер работы, нельзя исключить, что медицинские карты содержали неполную информацию относительно возникших иоНЯ. Во-вторых, поскольку электронная база данных содержала информацию о больных, получающих лечение в разных медицинских учреждениях, вероятны некоторые отличия в использованных диагностических критериях иоНЯ. Наконец, часть пациентов на момент исследования продолжала получать иммунотерапию, поэтому не исключается более позднее развитие иоНЯ.

### Заключение

В проанализированной выборке российских пациентов, получавших терапию ингибиторами PD-1 и PD-L1, зафиксирована меньшая частота осложнений и иное, по сравнению с опубликованными данными, распределение нежелательных явлений. Эти отличия могут свидетельствовать о недостаточной осведомлённости практических онкологов в отношении специфичных для иммунотерапии осложнений.

#### *Вклад авторов:*

Проценко С.А., Имянитов Е.Н. — концепция и дизайн исследования;

Дегтярёва Е.А. — сбор и обработка клинического материала;

Дегтярёва Е.А., Иевлева А.Г., Проценко С.А., Имянитов Е.Н. — анализ результатов, подготовка и редактирование рукописи.

#### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### *Финансирование:*

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 20-15-00244.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Connolly C, Bambhania K, Naidoo J. Immune-Related Adverse Events: A Case-Based Approach // *Front Oncol.* 2019;9:530. doi:10.3389/fonc.2019.00530
2. Karimian Z, Mavoungou S, Salem JE et al. The quality of reporting general safety parameters and immune-related adverse events in clinical trials of FDA-approved immune checkpoint inhibitors // *BMC Cancer.* 2020;20(1):1128. doi:10.1186/s12885-020-07518-5
3. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung

- cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial // *Lancet*. 2019;393(10183):1819–1830. doi:10.1016/S0140-6736(18)32409-7
4. André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Unstable High Advanced Colorectal Cancer // *N Engl J Med*. 2020;383(23):2207–2218. doi:10.1056/NEJMoa2017699
  5. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. 2017;18(3):312–322. doi:10.1016/S1470-2045(17)30065-7
  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(2):123–35. doi:10.1056/NEJMoa1504627
  7. Yau T, Kang YK, Kim TY et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol*. 2020;6(11):e204564. doi:10.1001/jamaoncol.2020.4564
  8. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020–2031. doi:10.1056/NEJMoa1910231
  9. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC // *N Engl J Med*. 2020;383(14):1328–1339. doi:10.1056/NEJMoa1917346
  10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919–1929. doi:10.1056/NEJMoa1709937
  11. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial // *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000674. doi:10.1136/jitc-2020-000674
  12. Powles T, Park SH, Voog E et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma // *N Engl J Med*. 2020;383(13):1218–1230. doi:10.1056/NEJMoa2002788
  13. 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. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2015.06.06
  14. Kumar V, Chaudhary N, Garg M et al. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy // *Front Pharmacol*. 2017;8:49. doi:10.3389/fphar.2017.00049
  15. Belum VR, Benhuri B, Postow MA et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor // *Eur J Cancer*. 2016;60:12–25. doi:10.1016/j.ejca.2016.02.010
  16. Almutairi AR, McBride A, Slack M et al. Potential Immune-Related Adverse Events Associated With Monotherapy and Combination Therapy of Ipilimumab, Nivolumab, and Pembrolizumab for Advanced Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Oncol*. 2020;10:91. doi:10.3389/fonc.2020.00091
  17. Patel AB, Pacha O. Skin Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors // *Adv Exp Med Biol*. 2018;995:117–129. doi:10.1007/978-3-030-02505-2\_5
  18. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review // *World J Clin Cases*. 2019;7(4):405–418. doi:10.12998/wjcc.v7.i4.405
  19. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma // *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345–1356. doi:10.1056/NEJMoa1709684
  20. Malnick SDH, Abdullah A, Neuman MG. Checkpoint Inhibitors and Hepatotoxicity // *Biomedicines*. 2021;9(2):101. doi:10.3390/biomedicines9020101
  21. Grover S, Rahma OE, Hashemi N, Lim RM. Gastrointestinal and Hepatic Toxicities of Checkpoint Inhibitors: Algorithms for Management // *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:13–19. doi:10.1200/EDBK\_100013
  22. 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
  23. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173–182. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3064
  24. de Filette J, Andreescu CE, Cools F et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors // *Horm Metab Res*. 2019;51(3):145–156. doi:10.1055/a-0843-3366
  25. 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):1721–1728. doi:10.1001/jamaoncol.2018.3923
  26. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H et al. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1607–1616. doi:10.1001/jamaoncol.2016.2453
  27. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials // *Chest*. 2017;152(2):271–281. doi:10.1016/j.chest.2017.04.177

Поступила в редакцию 12.11.2021 г.

*E.A. Degtiareva, S.A. Protsenko, A.G. Iyevleva,  
E.N. Imyanitov*

### **Real-world data on the incidence of immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment in Russia**

NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia

Background. PD-1 and PD-L1 immune checkpoint inhibitors (ICIs) show efficacy in many tumor types, and the indications for their use continue to expand. Meanwhile, treatment with ICI is often accompanied by specific immune-related adverse events (irAEs). The real-world data of the incidence of irAEs in Russian patients is lacking.

Objectives. The study aimed to characterize the frequency and profile of irAEs registered in Russian patients.

**Materials and methods.** The retrospective study included patients with various solid malignancies who received immunotherapy in N.N. Petrov National Research Institute of Oncology or other oncological institutions of St. Petersburg during 2018–2021. The following treatment regimens were used: monotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody (nivolumab, pembrolizumab or prolgolimab), anti-PD-L1 monoclonal antibody (atezolizumab) or combination therapy with anti-PD-1 and anti-CTLA-4 antibodies (nivolumab and ipilimumab). The frequency and spectrum of irAEs were evaluated depending on the treatment regimen.

**Results.** Any-grade irAEs were registered in 58 out of 178 (32.6%) analyzed patients. The most common adverse events

were liver toxicity (11.2%) and thyroid dysfunction (10.1%). Severe irAEs ( $\geq 3$  grade) occurred in 15.7% of cases. There was one fatal outcome due to grade 5 immune-mediated hepatitis. Combined immunotherapy was associated with a higher frequency of immune-related toxicity compared to monotherapy anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies (70.6% vs 23.6%, respectively,  $p < 0.0001$ ).

**Conclusions.** The reported frequency of adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in Russian patients was lower than in the majority of the foreign studies.

**Key words:** immune checkpoint inhibitors; anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies; anti-CTLA-4 monoclonal antibodies; immune-related adverse events

### Сведения об авторах

*Дегтярёва Екатерина Александровна*, врач-онколог, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, [degtyarevaekaterina@mail.ru](mailto:degtyarevaekaterina@mail.ru)

*Проценко Светлана Анатольевна*, д-р мед. наук, проф., зав. отделением химиотерапии и инновационных технологий, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, [s.protsenko@list.ru](mailto:s.protsenko@list.ru)

*Иевлева Аглая Геннадиевна*, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, [aglayai@inbox.ru](mailto:aglayai@inbox.ru)

*Имянитов Евгений Наумович*, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, [evgeny@imyanitov.spb.ru](mailto:evgeny@imyanitov.spb.ru)

*Degtiareva Ekaterina Aleksandrovna*, oncologist, postgraduate student of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68, Leningradskaya str., p. Pesochny, St.-Petersburg, 197758, Russian Federation, [degtyarevaekaterina@mail.ru](mailto:degtyarevaekaterina@mail.ru)

*Protsenko Svetlana Anatolievna*, MD, DSc, prof., Head of the Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68, Leningradskaya str., p. Pesochny, St.-Petersburg, 197758, Russian Federation, [s.protsenko@list.ru](mailto:s.protsenko@list.ru)

*Iyevleva Aglaya Gennadiyevna*, MD, PhD, senior researcher, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68, Leningradskaya str., p. Pesochny, St.-Petersburg, 197758, Russian Federation, [aglayai@inbox.ru](mailto:aglayai@inbox.ru)

*Imyanitov Evgeny Naumovich*, MD, DSc, prof., corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumor Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68, Leningradskaya str., p. Pesochny, St.-Petersburg, 197758, Russian Federation, [evgeny@imyanitov.spb.ru](mailto:evgeny@imyanitov.spb.ru)