



© Н.В. Жукова^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, П.А. Наймушина¹

Использование регрессионных деревьев для прогнозирования развития иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов, получающих терапию ингибиторами иммунных контрольных точек

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
²Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Natalia V. Zhukova^{1,2}, Rashida V. Orlova^{1,2}, Polina A. Naimushina¹

Using Regression Trees to Predict the Development of Immune-Mediated Adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy

¹St. Petersburg University, St. Petersburg, the Russian Federation
²St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Токсичность ингибиторов иммунных контрольных точек в ряде случаев может быть крайне тяжёлой и даже приводить к летальному исходу.

Цель. Поиск предиктивных маркеров токсичности иммунотерапии.

Материалы и методы. В данной работе проанализированы данные 60 пациентов с солидными опухолями, получавших терапию ингибиторами иммунных контрольных точек на базе Санкт-Петербургского городского онкологического диспансера с 2018 до 2021 гг. Проводилось построение деревьев классификации для прогнозирования развития любого иммуноопосредованного нежелательного явления (иНЯ) на основе анализа возраста, пола, индекса массы тела, ECOG, экспрессии PD-L1, вида терапии, наличия сопутствующих заболеваний и оценки фракций лейкоцитов.

Результаты. Построенное дерево решений позволяет прогнозировать риск иНЯ с чувствительностью 93 %, специфичностью — 66 %, положительной прогностической ценностью — 78,9 % и отрицательной ценностью — 73,3 %. Наиболее значимыми параметрами оказались экспрессия PD-L1 (на иммунных и опухолевых клетках) и возраст.

Выводы. Экспрессия PD-L1 и возраст могут иметь предиктивный вес при прогнозировании риска возникновения иНЯ у больных, получающих терапию с применением ингибиторов иммунных контрольных точек.

Ключевые слова: иммунотерапия; иммуноопосредованные нежелательные явления; регрессионные деревья классификации

Для цитирования: Жукова Н.В., Орлова Р.В., Наймушина П.А. Использование регрессионных деревьев для прогнозирования развития иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов, получающих терапию ингибиторами иммунных контрольных точек. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(4): 677-684.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-677-684

Introduction. The toxicity of immune checkpoint inhibitors can be severe and in some cases fatal.

Aim. We conducted the trial to find predictive markers for the toxicity of immune therapy.

Materials and methods. In this paper, we analyzed data from 60 patients with solid tumors who received therapy with immune checkpoint inhibitors at the St. Petersburg City Oncology Dispensary from 2018 to 2021. A classification tree method was used to predict immune-related adverse events (irAEs) development based on analysis of age, sex, BMI, ECOG, PD-L1 expression, type of therapy, leukocyte fractions, and concomitant diseases variables.

Results. The constructed decision tree allows for predicting the risk of irAE with a sensitivity of 93 %, specificity of 66 %, positive predictive value of 78.9 %, and negative predictive value of 73.3 %. The most significant parameters were found to be PD-L1 expression (on immune and tumor cells) and age.

Conclusion. PD-L1 expression and age may have predictive value in forecasting the risk of irAE in patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy.

Keywords: immunotherapy; immune-related adverse events; decision tree regression

For Citation: Natalia V. Zhukova, Rashida V. Orlova, Polina A. Naimushina. Using regression trees to predict the development of immune-mediated adverse events in patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(4): 677-684. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-677-684

✉ Контакты: Жукова Наталья Владимировна, drnvz@yandex.ru

Таблица 1. Характеристики пациентов в исследовании

Характеристики пациентов	Количество (процент)
Пол	
Мужской	29 (48,3 %)
Женский	31 (51,6 %)
Возраст разброс (медиана)	35–80 лет (медиана — 61 год)
Гистологический диагноз	
Меланома кожи	41 (65 %)
Меланома слизистых	1 (1,6 %)
Метастазы меланомы без ВПО	3 (5 %)
НМРЛ	4 (8,3 %)
МРЛ	1 (1,6 %)
Плоскоклеточный рак легкого	3 (5 %)
Колоректальный рак	2 (3,3 %)
Рак мочевого пузыря	1 (1,6 %)
Рак желудка	3 (5 %)
Терапия	
Комбинированная иммунотерапия**	9 (15 %)
Моноиммунотерапия*	51 (85 %)
Линия терапии	
1-я	32 (53 %)
2-я	10 (17 %)
3-я и последующие	8 (13 %)
Адьювантное лечение	10 (17 %)
Токсичность	
Эндокринная токсичность	11 (18 %)
Кожная токсичность	11 (18 %)
Гепатотоксичность	3 (5 %)
Пневмонит	2 (3 %)
Периферическая нейропатия	2 (3 %)
Гастроинтестинальная токсичность	2 (3 %)
Иммуноопосредованный артрит	6 (10 %)

Примечания: * — ниволумаб, пембролизумаб или пролголимаб; ** — комбинация ниволумаба и ипилимумаба.

Table 1. Characteristics of patients enrolled in the study

Patients characteristics	Quantity (per cent)
Sex	
Male	29 (48,3 %)
Female	31 (51,6 %)
Age range (median)	35–80 лет (медиана — 61 год)
Histology	
Melanoma of the skin	41 (65 %)
Mucosal melanoma	1 (1,6 %)
Melanoma metastases without primary site	3 (5 %)
NSCLC	4 (8,3 %)
SCLC	1 (1,6 %)
Squamous cell lung cancer	3 (5 %)
Colorectal cancer	2 (3,3 %)
Bladder cancer	1 (1,6 %)
Gastric cancer	3 (5 %)
Therapy	
Combined immunotherapy**	9 (15 %)
Monoimmunotherapy*	51 (85 %)
Therapy line	
1-st	32 (53 %)
2nd	10 (17 %)
3+	8 (13 %)
Adjuvant treatment	10 (17 %)
Toxicity	
Endocrine toxicity	11 (18 %)
Skin toxicity	11 (18 %)
Hepatotoxicity	3 (5 %)
Pneumonitis	2 (3 %)
Peripheral neuropathy	2 (3 %)
Gastrointestinal toxicity	2 (3 %)
Immune-related arthritis	6 (10 %)

* — nivolumab, pembrolizumab or prolgolimab; ** — a combination of nivolumab and ipilimumab.

Введение

Иммунотерапия совершила настоящую революцию в лечении злокачественных новообразований и в 2013 г. была названа журналом *Cancer Immunotherapy* «прорывом года». Однако токсичность иммунопрепаратов стала новым вызовом для ученых и практикующих врачей, поскольку протекает по совершенно иным механизмам, нежели токсичность химиотерапевтических лекарственных препаратов. В некоторых случаях тяжёлая токсичность может привести к летальному исходу. В метаанализе Costa и соавт. (2017) изучалась токсичность ингибиторов иммунных контрольных точек (immune checkpoint inhibitors) — анти-PD-1-антител [1]. Было показано, что относительный риск смерти из-за токсичности, связанной с лечением, объединённый из 6 исследований, был оценен в 0,45 (95 % ДИ 0,19–1,09; $p = 0,076$). Абсолютный риск смерти из-за связанной с лечением токсичности среди этих пациентов составил 0,25 %. Тем не менее в том же исследовании было отмечено, что нежелательные явления 3–4 степени реже встречались среди пациентов, получавших иммунотерапию, по сравнению со стандартным лечением. Относительный риск составил 0,39 (95 % ДИ 0,29–0,53; $p < 0,001$) [1].

Учитывая тот факт, что в случае развития серьёзных иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) (степень 3–4 по СТСАЕ) многие международные организации рекомендуют прекратить использование иммунотерапевтических препаратов [2, 3], а также то, что тяжёлые побочные явления могут значительно ухудшать качество жизни пациента и даже представлять опасность для жизни, важность их предотвращения становится очевидной. Более того, в метаанализе Hussaini и соавт. было показано, что, по-видимому, существует тесная связь между возникновением и выраженностью иммуноопосредованных явлений и противоопухолевой эффективностью ингибиторов иммунных контрольных точек [4]. Поскольку показания к назначению этих препаратов постоянно расширяются, поиск предикторов эффективности и токсичности становится первоочередной задачей. Целью нашего исследования был поиск предиктивных маркеров токсичности иммунотерапии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 60 пациентов Городского Клинического Онкологического Диспансера, получавших лечение ингибиторами иммунных контрольных точек в период с 2018 по 2021 гг. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Наблюдались следующие нежелательные явления:

- со стороны кожи: сыпь, витилиго, буллезные дерматозы, синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром;
- со стороны пищеварительной системы: диарея, колит, гастрит, энтерит, панкреатит;
- со стороны печени: повышение уровня трансаминаз, гепатит;
- со стороны дыхательной системы: пневмонит, плеврит, саркоидоз;
- со стороны эндокринной системы: тиреоидит, гипопаратиреоз, сахарный диабет 1 типа;
- со стороны костно-мышечной системы: артрит, миозит, синдром полимиалгии;
- со стороны мочевыделительной системы: нефрит;
- со стороны нервной системы: миастения, синдром Гийена – Барре, периферическая невропатия, вегетативная невропатия, асептический менингит, энцефалит, поперечный миелит;
- со стороны системы кроветворения: аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитический уремический синдром, апластическая анемия, лимфопения, иммунная тромбоцитопения, приобретенная гемофилия.

Степень токсичности оценивалась по системе СТСАЕ [5].

Следующие переменные оценивались в качестве независимых переменных развития иНЯ:

- возраст;
- пол;
- индекс массы тела (ИМТ);
- состояние по шкале ECOG до начала терапии (0-1 против 2-3);
- CPS (combined predictive score);
- экспрессия PD-L1 на иммунных клетках;
- экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках;
- препарат (монотерапия ингибиторами PD(L)-1 или комбинация ингибитора PD(L)-1 с анти-CTLA-препаратом);
- сопутствующие заболевания (наличие или отсутствие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии);
- линия терапии;
- количество лейкоцитов (тыс/мкл);
- количество нейтрофилов (тыс/мкл);
- количество лимфоцитов (тыс/мкл);
- соотношение нейтрофилов к лимфоцитам;
- количество пораженных опухолью и/или метастазами органов.

Данные параметры были выбраны на основе литературных данных о возможных клинико-лабораторных предикторах токсичности иммунотерапии.

Критериями включения в исследование были:

- верифицированный гистологически диагноз онкологического заболевания;
- получение лечения иммунотерапевтически препаратами в адьювантном режиме;
- получение лечения иммунотерапевтически препаратами при метастатическом заболевании или рецидиве;
- возраст 18 лет и старше.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием программы SPSS v.26. Для поиска связи между исследуемыми количественными признаками использовался метод построения регрессионных деревьев решений.

Построение дерева классификации осуществлялось методом CRT. Для оценки качества классификации использовались показатели точности, чувствительности и специфичности с 95 % доверительными интервалами.

«Наилучшее» дерево удалось построить при следующих установках: метод ветвления — полный перебор вариантов для одномерных ветвлений по методу CRT (Classification and Regression Trees, деревья классификации и регрессии), критерий согласия — мера Джини; априорные вероятности — оцениваемые; цены ошибок классификации — равные; правило остановки — прямая остановка; условия остановки — доля неклассифицированных 0,05. Классификация осуществлялась на два класса: отсутствие или наличие иНЯ любой степени в процессе лечения.

Результаты

Схема построенного дерева решений представлена на рис. 1.

Данное дерево классификации состоит из 4 уровней и содержит 10 узлов. Точность клас-

сификации пациентов с применением данного дерева классификации составила 80 %. Эффективность предсказания развития иНЯ с использованием построенного дерева решений представлена в табл. 2.

Качество прогнозирования помогают оценить дополнительные параметры, такие, как чувствительность и специфичность модели, а также положительная и отрицательная прогностическая ценность. Чувствительность модели для выявления пациентов с развившимися иНЯ составляет 93 %, специфичность — 66 %. Положительная прогностическая ценность для данной модели составляет 78,9 %, отрицательная прогностическая ценность — 73,3 %.

Значимость анализированных переменных предсказания риска иНЯ представлена на рис. 2. В результате построения дерева классификации для определения наличия или отсутствия у пациентов иммуноопосредованных осложнений в математическую модель включено 4 наиболее значимых признака: экспрессия PD-L1 (на иммунных клетках), возраст, экспрессия PD-L1 (на опухолевых клетках) и CPS.

Обсуждение

Опубликованные на сегодняшний день исследования иммунотерапии в основном касаются показателей, позволяющих предсказывать её эффективность. Например, предикторами эффективности, согласно литературным данным, являются уровень экспрессии PD-L1 на иммунных и опухолевых клетках и значение CPS. В то же время в настоящее время существует ограниченное число работ, посвящённое предикторам токсичности терапии ИКТ. Поэтому в данной работе проанализированы не только описанные ранее предикторы токсичности (пол,

Таблица 2. Диагностическая эффективность модели прогнозирования иммуноопосредованных нежелательных явлений

Table 2. Diagnostic effectiveness of the model for predicting immune-mediated adverse events

Выявленные	Предсказанные		
	Отсутствие ИОНЯ	Наличие ИОНЯ	Доля правильных
Отсутствие ИОНЯ	20	10	66,70 %
Наличие ИОНЯ	2	28	93,30 %
Общая процентная доля	36,70 %	63,30 %	80,00 %

Revealed	Predicted		
	No IRAES	Presence of IRAES	Percent correct
No IRAES	20	10	66,70 %
Presence of IRAES	2	28	93,30 %
Total percentage	36,70 %	63,30 %	80,00 %

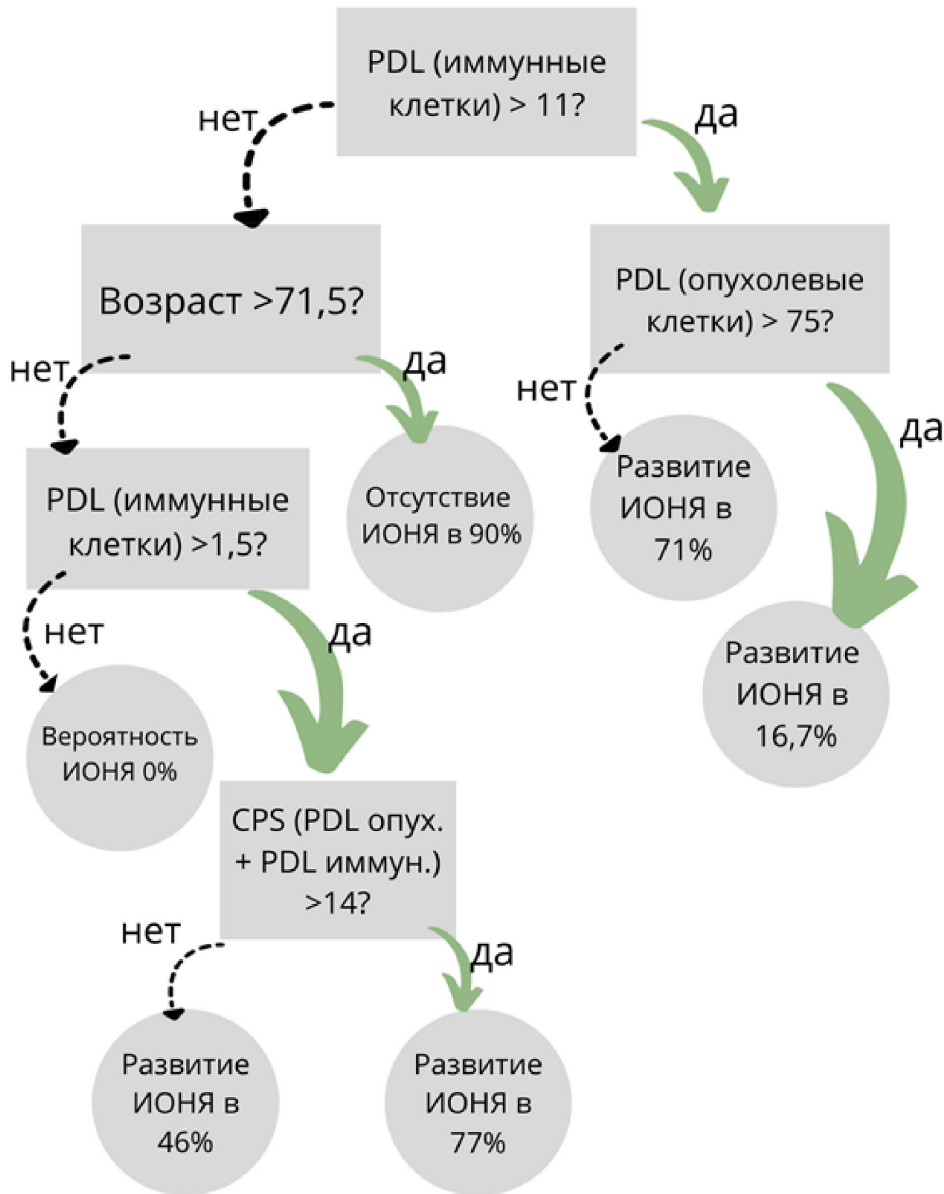


Рис. 1. Схематичное изображение дерева классификации. Корневые и внутренние узлы дерева обозначены прямоугольниками, конечные — кругами. Сплошной стрелкой обозначен утвердительный ответ на вопрос, пунктирной — отрицательный
 Fig. 1. Schematic representation of the classification tree. The root and internal nodes of the tree are depicted as rectangles, and the terminal nodes as circles. A solid arrow indicates a positive answer to the question, while a dashed arrow indicates a negative answer

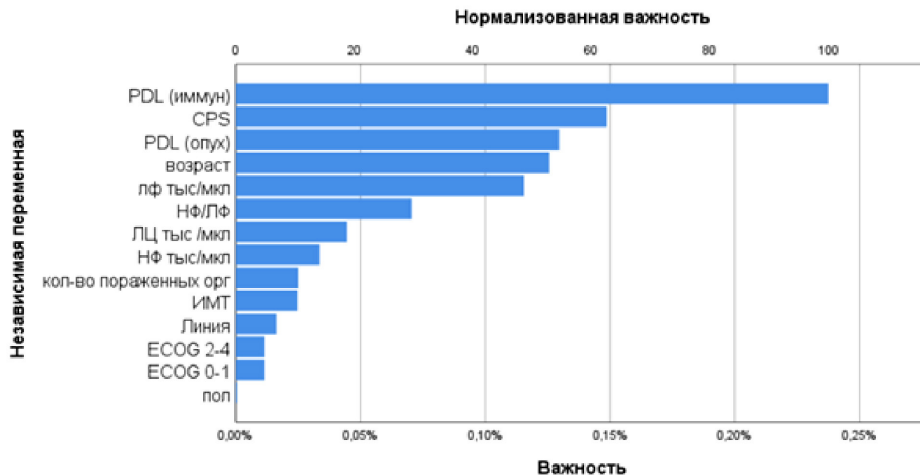


Рис. 2. Нормализованная важность предикторов токсичности
 Fig. 2. Normalized importance of toxicity predictors

количество лейкоцитов и лимфоцитов, отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов), но и те показатели, которые в литературе фигурируют как предикторы эффективности иммунотерапии. Такое решение принято, поскольку существуют данные о взаимосвязи между эффективностью и токсичностью терапии ИКТ. Например, в работе Hussaini и соавт. [4] показано, что развитие ИОНЯ напрямую связано с такими показателями, как общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования и частота объективного ответа, вне зависимости от локализации опухоли, используемого препарата и вида иммуноопосредованной токсичности.

С увеличением количества локализаций и клинических ситуаций, при которых одобрено применение иммунотерапии, нарастает необходимость в определении предикторов эффективности и токсичности ИКТ, поскольку только грамотная стратификация пациентов и определение факторов риска может позволить получить максимальную клиническую пользу от лечения и предотвратить тяжелые осложнения. Было доказано, что прогностическими факторами противоопухолевой эффективности являются несколько биомаркеров, например, экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1), нагрузка опухолевых мутаций (TMB) и высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-H) / нарушения в системе репарации ДНК (дефицит MMR, dMMR). Тем не менее существует потребность в определении в эффективных биомаркеров, которые предсказывают токсичность лечения.

В обзоре Xu и соавт., опубликованном в 2020 г., были суммированы существующие данные о показателях и состояниях, которые потенциально могли бы сыграть роль предиктивных маркеров токсичности [6]. В статье проанализирован обширный перечень потенциальных предиктивных маркеров. Так, для ипилиумаба возможной предиктивной значимостью может обладать абсолютное число эозинофилов, абсолютное число нейтрофилов, уровень Tregs, ИЛ-17, ИЛ-6; для PD(L)-1-ингибиторов — абсолютное число лейкоцитов, относительное число лимфоцитов, ревматоидный фактор, АТ к тиреопероксидазе, АТ к тиреоглобулину и т. д.

В работе Valpione и соавт. была показана связь пола с возникновением иммуноопосредованной токсичности. У пациентов женского пола отмечалось большее количество иммуноопосредованных побочных эффектов (OR = 1,5, 95 % CI 1,06–2,16, p = 0,022) [7].

В работе Fujisawa и соавт. проводился однофакторный и многофакторный анализ показате-

лей крови. Отмечено, что увеличение количества лейкоцитов (WBC) и снижение относительного количества лимфоцитов (RLC) являются независимыми факторами легочной или гастроинтестинальной токсичности [8].

Также предиктивная роль таких показателей, как число лимфоцитов, эозинофилов и отношение нейтрофилов к лимфоцитам, описывается в работе Н.В. Жуковой, Р.В. Орловой и соавт. [9].

Как и в случае терапии анти-CTLA-4, у женщин наблюдалась более высокая вероятность развития всех степеней токсичности, связанных с PD-1 (в основном пневмонита и эндокринной токсичности). Интересно, что эндокринопатии чаще встречались у женщин в пременопаузе, чем у женщин в постменопаузе или мужчин (67 % против 60 % против 46 %) [10]. Женский пол известен как один из факторов риска аутоиммунных заболеваний, что позволяет сделать предположение о том, что различие в уровнях половых гормонов у пациентов могут быть ассоциированы с частотой развития ИОНЯ.

В данной работе удалось выявить предиктивную значимость таких показателей, как возраст и уровень экспрессии PD-L1 на иммунных и опухолевых клетках, а также значение CPS, в отношении токсичности иммунотерапии. Принимая во внимание описанную в работе Hussaini и соавт. [4] корреляцию между эффективностью и токсичностью можно заключить, что полученные результаты по большей части согласуются с литературными данными. Тем не менее в данной работе показана также связь возраста с вероятностью развития иммуноопосредованной токсичности, что можно объяснить тем, что распределение пациентов по возрасту сильно отличается от нормального, либо ограниченностью выборки. Связь количества лимфоцитов и лейкоцитов, а также отношения числа лейкоцитов к числу нейтрофилов с риском токсичности иммунотерапии в данной работе не выявлена, что может быть связано с недостаточной мощностью данного исследования.

Ограничениями данного исследования являются небольшой размер выборки (60 чел.) и её гетерогенность по нозологическим формам и проведённому лечению. Эти особенности могли вызвать определенные смещения в полученных нами результатах, что требует их проспективной валидации.

Выводы

Такие показатели, как возраст, экспрессия PD-L1 на иммунных и на опухолевых клетках

и CPS, по всей вероятности, могут иметь предиктивный вес при прогнозировании риска возникновения иммуноопосредованной токсичности терапии с применением ингибиторов иммунных контрольных точек.

Используя дерево классификации, построенное на основе точки отсечения перечисленных показателей, возможно создание калькулятора вероятности развития иммуноопосредованных осложнений, который может использоваться в ежедневной практике врача-онколога.

Благодарности

Авторы выражают благодарность А.В. Новикю за помощь в проведении математической обработки результатов исследования и оформлении полученных результатов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). All patients included in the study received treatment as part of routine practice after signing informed consent for treatment. Personal data of the patients were not used in the study.

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Орлова Р.В., Жукова Н.В. — идея публикации, редактирование статьи;
Жукова Н.В., Наймушина П.А. — отбор исследований;
Наймушина П.А., Жукова Н.В. — внесение информации об исследованиях и проведение анализа;
Наймушина П.А., Жукова Н.В. — написание текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Orlova R.V., Zhukova N.V. — conceived the concept of the publication, edited the manuscript;
Zhukova N.V., Naimushina P.A. — selected the studies;
Naimushina P.A., Zhukova N.V. — entered the data and conducted the analysis;

Naimushina P.A., Zhukova N.V. — wrote the manuscript.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Costa R., Carneiro B., Agulnik M., et al. Toxicity profile of approved anti-PD-1 monoclonal antibodies in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget*. 2016; 8(5): 8910-8920.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13315>.
- Puzanov I., Diab A., Abdallah K., et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017; 5(1): 95.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z>.
- Haanen J.B., Obeid M., Spain L., et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Elsevier*. 2017; 28: iv119-iv142.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>.
- Hussaini S., Chehade R., Boldt R., et al. Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors – A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev Elsevier*. 2021; 92.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102134>.
- Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., et al. Общие принципы проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли. 2023; 13: 28-41.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-28-41>. [Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M., et al. General principles of anti-tumour drug therapy. RUSSCO Practice Guidelines, Part 1. *Malignant Tumours*. 2023; 13: 28-41.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-28-41>. (in Rus)].
- Xu Y., Fu Y., Zhu B., et al. Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitors-Related Toxicities. *Front Immunol*. 2020; 11: 2023.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02023>.
- Valpione S., Pasquali S., Campama L., 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.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1467-x>.
- 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): 225-231.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.07.007>.
- Жукова Н., Орлова Р., Малкова А., et al. Предиктивные маркеры развития иммуноопосредованных нежелательных явлений. *Вопросы Онкологии*. 2022; 68(1): 29-33.-EDN: SQLIZN.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-1-29-33>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1335>. [Zhukova N.V., Orlova R.V., Malkova A.M., et al. Predictive biomarkers of immune-related adverse events. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022; 68(1): 29-33.-EDN: SQLIZN.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-1-29-33>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1335>].

voprosyoncologii.ru/index.php/journal/article/view/1335. (in Rus)].

10. Duma N., Abdel-Ghani A., Yadav S., et al. Sex differences in tolerability to anti-programmed cell death protein 1 therapy in patients with metastatic melanoma and non-small cell lung cancer: are we all equal? *The Oncologist*.

2019; 24(11): e1148-e1155.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0094>.

Поступила в редакцию / Received / 19.11.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 16.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Наталья Владимировна Жукова / Natalia V. Zhukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>, SPIN-code: 3480-2098.

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>, SPIN-code: 9932-6170.

Полина Андреевна Наймушина / Polina A. Naimushina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1830-9287>, SPIN-code: 7647-5850.

