Поражение желез внутренней секреции как осложнение иммунотерапии в практике онколога

© Н.Ф. Нуралиева*, Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

В представленном обзоре описаны поражения эндокринной системы, возникающие вследствие иммунотерапии онкологических заболеваний. Этот феномен связан с ингибированием препаратами моноклональных антител контрольных точек, которые не позволяют иммунной системе воздействовать на опухолевые клетки: CTLA4, PD-1 и PD-L1. Применение данной группы лекарственных средств позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов с онкологическими заболеваниями, однако может также приводить к развитию аутоиммунной надпочечниковой недостаточности (тиреоидиту, адреналиту, сахарному диабету, гипофизиту), которые нередко манифестируют жизнеугрожающими состояниями. С учетом вышесказанного обсуждается необходимость регулярного контроля функции органов-мишеней на фоне иммунотерапии злокачественных новообразований.

В то же время феномен развития аутоиммунных эндокринопатий на фоне терапии ингибиторами иммунологических контрольных точек представляет фундаментальный интерес для эндокринологов. Ятрогенные поражения эндокринной системы являются уникальными моделями инициации иммунной аутоагрессии. Так, развитие адреналита на фоне терапии ингибитором PD-1 предполагает, что PD-1 вовлечен в патогенез аутоиммунной надпочечниковой недостаточности и у больных, не получающих лечение данным препаратом. Таким образом, требуется уточнение роли PD-1 в развитии адреналита. Результаты подобных исследований позволят идентифицировать группы риска и соответственно своевременно диагностировать аутоиммунную надпочечниковую недостаточность и начать лечение.

Ключевые слова: осложнения иммунотерапии, сахарный диабет, адреналит, гипофизит, гипотиреоз, тиреотоксикоз, аутоиммунные полиэндокринопатии.

Lesions in endocrine glands as a complication of immunotherapy in the practice of oncologist

© Nurana F. Nuralieva*, Ekaterina A. Troshina, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

This review describes the lesions of the endocrine system that occur as a result of immunotherapy of cancer. This phenomenon is associated with the inhibition by monoclonal antibodies of checkpoints, which do not allow the immune system to affect tumor cells: CTLA-4, PD-1 and PD-L1. Immunotherapy by this group of drugs allows to increase the life expectancy of patients with cancer, but it also leads to the development of autoimmune endocrinopathies (thyroiditis, adrenalitis, diabetes mellitus, hypophysitis), which often manifest by life-threatening conditions. In view of the above, the necessity to carry out regular monitoring of the function of target organs in patients receiving immunotherapy for malignant tumors is discussed.

On the other hand, the phenomenon of developing the autoimmune endocrinopathies during therapy with immunological checkpoints inhibitors is of fundamental interest to endocrinologists. Iatrogenic lesions of the endocrine system are unique models of initiation of immune autoaggression. Thus, the development of adrenalitis in patients receiving treatment with a PD-1 inhibitor suggests that the PD-1 is involved in the pathogenesis of autoimmune adrenal insufficiency in patients not receiving treatment with this drug. Thus, clarification of the role of PD-1 in the development of adrenalitis is required. The results of such investigations will allow to identify the risk groups for the development of autoimmune adrenal insufficiency and, accordingly, timely diagnosing it and beginning treatment.

Key words: immunotherapy complications, diabetes mellitus, adrenalitis, hypophysitis, hypothyreosis, thyrotoxicosis, autoimmune polyendocrinopathies.

Введение

Аутоиммунное поражение двух эндокринных желез и более, приводящее к их недостаточности и сочетающееся с различными органоспецифическими неэндокринными аутоиммунными заболеваниями-

ми, представляет собой аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) [1, 2]. Выделяют АПС 1, 2 и 3 типа [3]. АПС 1 типа представляет собой редкое (1/500,000–1/25,000 [4]) заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное

мутацией в гене *AIRE*, который кодирует белок аутоиммунного регулятора. Основными компонентами синдрома являются: аутоиммунная надпочечниковая недостаточность (АНН), гипопаратиреоз, кандидоз кожи и слизистых оболочек [1, 2]. Гораздо чаще встречаются другие типы АПС, развитие которых обусловлено сложным взаимодействием предрасполагающих генетических факторов и факторов окружающей среды. Обязательным компонентом АПС 2 типа является АНН, которая развивается в сочетании с аутоиммунными тиреопатиями и/или сахарным диабетом 1 типа (СД1). В то же время АПС 3 типа представляет собой комбинацию различных аутоиммунных эндокринных и неэндокринных заболеваний, не включающую АНН. Наследственная предрасположенность к АПС 2 и 3 типов определяется генами, кодирующими молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA) II класса.

Простейшая модель инициации аутоиммунного поражения эндокринных органов включает, помимо генетической предрасположенности, воздействие триггерных факторов окружающей среды: инфекций, химических агентов, курения, социальных, психологических и других факторов [5], что приводит к потере иммунной толерантности (ИТ) к специфической молекуле органа-мишени [2]. Согласно последним данным, триггером развития данных заболеваний может также являться иммунотерапия онкологических процессов, в частности, препаратами, ингибирующими контрольные точки передачи иммунного сигнала.

Механизм действия моноклональных антител — ингибиторов контрольных точек передачи иммунного сигнала

За последние два десятилетия фармакологические подходы к лечению онкологических заболеваний существенно изменились. Если ранее основной целью терапии было нарушение пролиферации опухолевых клеток, то мишенью современных препаратов являются иммунологические контрольные точки: CTLA-4, PD-1 и PD-L1 [6, 7].

CTLA-4 (протеин-4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами) конститутивно экспрессируется Т-клетками, в том числе регуляторными Т-лимфоцитами, играя важную роль в их функционировании. Данные клетки обладают иммуносупрессивными свойствами и обеспечивают поддержание ИТ. CTLA-4 осуществляет захват и деградацию ко-стимуляторных молекул CD80 и CD86, участвующих в презентации антигенов клеток опухоли рецепторам наивных Т-лимфоцитов, нарушая тем самым активацию Т-клеточного звена иммунитета [5, 8–10].

Другой негативный регуляторный рецептор — PD-1 (рецептор программированной смерти) экспрессируется Т- и В-лимфоцитами и естественными киллерами. Экспрессия лигандов PD-1 — PD-L1 (на гемопоэтических, эндотелиальных и эпителиальных клетках) и PD-L2 (на дендритных клетках и макрофагах) — стимулируется действием провоспалительных цитокинов [8]. Взаимодействие PD-1 с PD-L1 и PD-L2 ингибирует пролиферацию активированных Т-лимфоцитов, блокирует продукцию ими цитокинов и их цитолитическую функцию [8, 11].

В норме обеспечивается баланс между ингибирующими и стимулирующими сигналами [12], однако при различных нарушениях в системе иммунитета развиваются, например, патологическая ИТ, приводящая к появлению злокачественных опухолей, или аутоагрессия, приводящая к аутоиммунным заболеваниям. При злокачественных новообразованиях вышеперечисленные молекулы (CTLA-4, PD-1 и PD-L1) осуществляют негативную регуляцию процессов активации, дифференцировки и эффекторной функции Т-лимфоцитов, необходимых для реализации противоопухолевого клеточного иммунитета [13, 14]. Моноклональные антитела к ингибиторам контрольных точек (check point inhibitors) иммунного ответа устраняют “блок” иммунной системы, не позволяющий ей воздействовать на опухолевые клетки. В зависимости от механизма действия эти лекарственные средства нарушают связывание CTLA-4 с CD80 и CD86 или PD-1 с PD-L1 и PD-L2, что приводит к активации (ингибиторы CTLA-4) и пролиферации (как ингибиторы CTLA-4, так и ингибиторы PD-1 и PD-L1) Т-лимфоцитов [15, 16]. Данные препараты применяются в лечении метастатической меланомы (ингибиторы CTLA-4 ипилимумаб и тремелиумаб, ингибиторы PD-1 ниволумаб и пембролизумаб, ингибитор PD-L1 атезолизумаб), карциномы из клеток Меркеля (ингибитор PD-L1 авелумаб), немелкоклеточного рака легкого (ингибитор PD-L1 дурвалумаб). Ниволумаб также назначается пациентам с лимфомой Ходжкина, пембролизумаб — больным со злокачественными новообразованиями легких и бронхов, а атезолизумаб — с раком мочевого пузыря. Препараты применяются в качестве монотерапии или в комбинации друг с другом [13] (например, ипилимумаб и ниволумаб могут назначаться совместно у больных с метастатической меланомой [17]).

Вышеперечисленные лекарственные средства изменили прогноз ряда онкологических заболеваний, таких как распространенные формы меланомы и немелкоклеточный рак легкого. Вместе с тем применение моноклональных антител может стать триггером развития аутоиммунных и воспалительных заболеваний эндокринных органов, желудочно-кишеч-

ного тракта, печени, кожи [6, 14]. В настоящее время нежелательные явления, связанные с вовлечением иммунной системы, выделяют в отдельный класс: IRAEs – immune-related adverse events [11]. Необходимо отметить, что, в отличие от других ятрогенных поражений, заболевания эндокринной системы являются необратимыми [13] и нередко манифестируют жизнеугрожающими состояниями.

Нежелательные явления со стороны эндокринной системы при моно- и комбинированной терапии ингибиторами контрольных точек иммунной системы

Развитие нежелательных явлений при применении вышеперечисленных препаратов обусловлено нарушением ИТ [18], однако точные механизмы не известны. Ограниченные клинические данные предполагают, что ингибиторы иммунологических контрольных точек могут увеличить уровень существовавших до лечения антител. Действительно, отмечается значительное увеличение предсуществующих антииреодных антител после комбинированного лечения ниволумабом и ипилимумабом [13].

Частота ятрогенных поражений выше на фоне лечения анти-CTLA-4-антителами, которые активируют наивные Т-лимфоциты, в то время как анти-PD-1/PD-L1-антитела воздействуют локально на Т-лимфоциты периферических тканей [8, 18]. Так, у пациентов, получающих терапию ипилимумабом, IRAEs отмечаются более чем в 85% случаев (до 29% – с поражением эндокринной системы [8]), тогда как у пациентов, получающих терапию ингибиторами PD-1/PD-L1, – более чем в 70% случаев (14,4% – с поражением эндокринной системы [13]). Частота серьезных и жизнеугрожающих нежелательных явлений, в том числе с летальными исходами, также выше на фоне лечения ипилимумабом (до 40%) по сравнению с ниволумабом или пембролизумабом (<5%). При назначении комбинации препаратов риск развития ятрогенных поражений возрастает [6]. Так, поражение эндокринной системы при совместном применении ипилимумаба и ниволумаба выявлено у 14–50% пациентов, а при совместном применении ипилимумаба и пембролизумаба – у 28% [8].

Как правило, при лечении анти-CTLA-4-антителами нежелательные явления со стороны кожи развиваются в течение 2–3 нед, поражение желудочно-кишечного тракта – через 6–7 нед после инициации терапии, эндокринные осложнения – через 9 нед. Медиана времени дебюта кожных, желудочно-кишечных и эндокринных проявлений при лечении ниволумабом составляет 5, 7 и 10 нед соответственно. Однако развитие IRAEs также может быть отсрочен-

ным, что подчеркивает необходимость наблюдения в течение нескольких месяцев после завершения лечения [13].

Следует отметить, что при терапии анти-CTLA-4-антителами частота развития IRAEs зависит от дозы препарата. Например, при лечении пациентов с метастатической меланомой ипилимумабом в дозе 5 мг/кг развитие гипопаратиреоза (нежелательные явления 3-й и 4-й степени) отмечается в 13% случаев, в дозе 9 мг/кг – в 21%. При терапии анти-PD-1-антителами дозозависимый эффект не обнаружен. Не исключается, что помимо дозы препарата важную роль играет длительность его применения [13].

Поражение щитовидной железы

Наиболее часто при иммунотаргетной терапии опухолей поражается щитовидная железа, что обусловлено особенностями иммунного статуса данного органа (в частности, известно, что PD-L1 в норме экспрессируется в ткани железы [19]). Обзор J. Jaafar и соавт. (2018) [20] объединяет данные клинических исследований, включающих не менее 100 пациентов, по применению моноклональных антител PD-1/PD-L1 базы PubMed. Достаточно большое количество наблюдений позволяет оценить как частоту, так и клинические варианты течения поражений щитовидной железы. Суммируя имеющиеся данные по клиническим протоколам изучения этих препаратов, J. Jaafar и коллеги пришли к выводу, что на фоне терапии антителами к PD-1 гипотиреоз зафиксирован у 2–10,1% больных, а гипертиреоз – у 0,9–7,8%. При применении же антител к PD-L1 гипотиреоз был диагностирован у 0–10%, а тиреотоксикоз – у 0,5–2% участников исследования.

На фоне приема ипилимумаба гипотиреоз развивается в 6% случаев [21], также описаны случаи тиреотоксикоза [22, 23]. В ретроспективном исследовании N.M. Villa и соавт. (проанализированы данные обследования 388 пациентов, получавших ипилимумаб и/или пембролизумаб) ятрогенное поражение щитовидной железы отмечалось в 11,1% случаев: субклинический гипотиреоз – в 5,4%, манифестный гипотиреоз – в 2,6%, субклинический гипертиреоз – в 0,8%, манифестный гипертиреоз – в 2,3% [24]. У больных, уже получавших по поводу гипотиреоза тироксин, на фоне приема пембролизумаба вдвое увеличивалась потребность в заместительной терапии [25].

Кроме того, описаны случаи развития эутиреоидной болезни Грейвса (БГ) при лечении как анти-PD-1-антителами (ниволумабом) [26], так и анти-CTLA-4-антителами (ипилимумабом) [27]. Комбинация ипилимумаба с пембролизумабом увеличивает суммарный риск поражений щитовидной железы

до 24% [8], а комбинация ипилимумаба с ниволумабом — до 32,6% [20]. При применении ниволумаба тиреотоксикоз регистрируется через 23–45 дней от начала лечения, а гипотиреоз — через 2–3 мес [15]. При применении пембролизумаба тиреотоксикоз регистрируют через 1,5 мес, а гипотиреоз — через 3,5 мес.

Среди возможных клинических вариантов тиреотоксикоза наиболее часто встречается деструктивный (как правило, с исходом в стойкий гипотиреоз), в то время как развитие БГ практически не наблюдается [19]. В этой связи для клиницистов очень важно понимать патогенез заболевания и назначить корректное лечение, так как терапия тиреостатиками при деструктивном тиреотоксикозе опасна и противопоказана.

Клинически патология щитовидной железы остается бессимптомной или проявляется неспецифическими симптомами, сходными с таковыми при основном заболевании, — слабость, снижение массы тела, тахикардия (которая может быть объяснена дегидратацией или лихорадкой), изменения со стороны волос и ногтей [28]. Информированность онкологов о возможности IRAEs, как правило, низкая. Так, описан случай госпитализации в микседематозной коме пациентки, получавшей ниволумаб, при этом нет сведений о контроле у нее уровней тиреоидных гормонов до начала лечения [29].

Возможно, вероятность развития аутоиммунной патологии щитовидной железы выше у носителей антител к ее ткани, в связи с чем некоторые авторы предлагают оценивать наличие антитиреоидных антител до начала терапии ингибиторами контрольных точек [30]. Кроме того, необходимо контролировать функцию щитовидной железы перед назначением противоопухолевых препаратов моноклональных антител и в процессе лечения. Тестом первого порядка является анализ крови на тиреотропный гормон (ТТГ), и, если его уровень вдвое ниже нижней границы референсных значений или вдвое превышает верхнюю границу, в том же образце определяется свободный T_4 [13]. При интерпретации лабораторных результатов необходимо помнить и о возможности возникновения вторичного поражения щитовидной железы вследствие гипофизита [13, 31]. Использование же инструментальных методов (УЗИ, сцинтиграфия) при обследовании больных с тиреоидной дисфункцией в составе IRAEs проводится по общим показаниям, принятым в тиреондологии.

Расчет дозы левотироксина натрия при терапии гипотиреоза не имеет каких-либо особенностей при наличии онкологических заболеваний (учитывая увеличение потребности в тироксине у пациентов, ранее его получавших, назначение препарата в меньших

начальных дозах не оправдано). Лечение основного заболевания не прерывают, однако при тяжелом гипотиреозе возможна временная отмена препарата [8].

При назначении заместительной терапии гипотиреоза очень важно исключить поражение надпочечников, так как антитела к ингибиторам контрольных точек могут вызывать и развитие адrenalита, а антагонизм между тиреоидными гормонами и гормонами коры надпочечников может вызвать резчайшее ухудшение состояния [13].

Поражение гипофиза

Поражение гипофиза у пациентов, получающих лечение ингибиторами иммунологических контрольных точек, впервые описано в 2003 г. [32]. Развитие гипофизита наиболее часто отмечается при терапии анти-CTLA-4-антителами (при лечении ипилимумабом — до 17,4% случаев [8]). Возможно, это обусловлено экспрессией CTLA-4 в нормальной ткани гипофиза [33]. Предполагается, что гипофизит, индуцированный анти-CTLA-4-терапией, опосредован Т-клеточной деструкцией [13]. Кроме того, у 7 пациентов с гипофизитом, индуцированным ипилимумабом, обнаружены антитела к ТТГ, фолликулосимулирующему гормону и аденокортикотропному гормону (АКТГ) [33]. Медиана времени манифестации заболевания на фоне терапии ингибиторами CTLA-4 — 11 нед, но сообщалось о развитии клинических проявлений уже через 4 нед после начала лечения [8]. На фоне лечения ниволумабом гипофизит встречается реже — в 2,9% случаев [34].

Клиническая картина и данные визуализации сходны с таковыми при первичном лимфоцитарном гипофизите. Симптомы обусловлены дефицитом гормонов и масс-эффектом из-за увеличения размеров железы. Наиболее часто отмечаются головная боль, тошнота, слабость, утомляемость, летаргия, эректильная дисфункция, потеря полового влечения [8, 33]. Зрительные нарушения встречаются редко. Дифференциальный диагноз следует проводить с метастазами в головной мозг, в связи с чем обязательно проведение визуализирующего исследования. Необходимо отметить, что метастазы в заднюю долю гипофиза проявляются несахарным диабетом вследствие нарушения продукции антидиуретического гормона. В то же время при CTLA-4-индуцированном гипофизите несахарный диабет встречается крайне редко [8]. Также следует исключить другие причины гипофизита, например инфильтрацию IgG4-плазмочитами (IgG4-ассоциированный гипофизит), саркоидоз [34, 35].

Развитие гипофизита не предполагает прекращения противоопухолевого лечения [8]. Требуется заместительная терапия вторичного гипокортициз-

ма, гипотиреоза и, если это возможно, гипогонадизма [8]; кроме того, может потребоваться коррекция несахарного диабета.

Поражение надпочечников

Аутоиммунный аденолит наиболее часто встречается при терапии антителами к PD1/PD-L1 (заболеваемость до 4,3% при лечении пембролизумабом и до 3,3% при лечении ниволумабом) по сравнению с ингибиторами CTLA-4 [8] (ятрогенное поражение надпочечников отмечается у 0,8% пациентов, получающих ипилимумаб [12]).

Н. Treiner и соавт. (2016) [36] впервые описали развитие аденолита на фоне терапии ниволумабом по поводу метастазирующей меланомы. Через 4 нед после начала лечения препаратом в дозе 3 мг/кг было отмечено появление симптомов надпочечниковой недостаточности (НН): усталость, анорексия, потеря веса, еще через 4 нед зафиксирована гипонатриемия (уровень электролита составлял 127 ммоль/л). На основании данных теста с синтетическим аналогом АКТГ (при этом уровни ренина и АКТГ не исследовались) было диагностировано наличие глюкокортикоидной недостаточности, в связи с чем инициировано лечение пероральным гидрокортизоном в дозе 30 мг. Таким образом, авторы предположили, что гипокортицизм обусловлен изолированным дефицитом АКТГ вследствие гипопизита (данное ятрогенное поражение при иммунотерапии раков уже было хорошо известно клиницистам к 2016 г.). Однако по результатам МРТ головного мозга данных за гипопизит получено не было. Кроме того, на фоне терапии глюкокортикоидами сохранялась гипонатриемия, в связи с чем Н. Treiner и соавт. исследовали уровни ренина и АКТГ утром. По результатам анализов (значительное увеличение АКТГ и ренина) была диагностирована первичная НН (которая, как известно, проявляется дефицитом не только глюко-, но и минералокортикоидов); инициирована терапия флудрокортизоном. На фоне лечения показатели электролитного состава нормализовались; терапия ниволумабом была продолжена в течение года [36].

Данный клинический случай наглядно демонстрирует, что ранняя диагностика и коррекция даже жизнеугрожающих эндокринопатий позволяют продолжить эффективную терапию основного заболевания. Также необходимо отметить, что нередко при раках многих локализаций факт гипонатриемии рассматривают в первую очередь как проявление типичного для опухолей синдрома неадекватной продукции антидиуретического гормона. Поэтому авторы подчеркивают необходимость системного подхода при обследовании пациентов с низким уровнем натрия крови [36].

При подозрении на **острую надпочечниковую недостаточность** необходимо выполнить забор крови на электролиты, кортизол, АКТГ, альдостерон, ренин. Не дожидаясь результатов исследований, следует по **ургентным показаниям** начать заместительную терапию глюкокортикоидами [8].

Поражение эндокринной части поджелудочной железы

Как ипилимумаб [37], так и ниволумаб [38, 39] могут вызвать инсулит и острое развитие гипергликемии и кетоацидоза (фульминантный СД), требующих введения инсулина.

Быстрое развитие фульминантного диабета описывают Р. Tzoulis и соавт., наблюдавшие 56-летнюю женщину, у которой через 5 дней после третьего цикла лечения ниволумабом развились выраженная жажда и полиурия. Пациентка была госпитализирована через 48 ч после появления данных симптомов в состоянии дезориентации; при обследовании зафиксированы гипергликемия (47 ммоль/л) и кетоацидоз (рН 6,95), при этом антитела к глутаматдекарбоксилазе составили 12 Ед/мл (референсные значения 0–5 Ед/мл), гликированный гемоглобин — 8,2%, а С-пептид был неопределяемым. Необходимо отметить, что за неделю до манифестации заболевания самочувствие больной было удовлетворительным, уровень глюкозы в случайной точке на приеме составил 6,1 ммоль/л. Примечательно, что обычно развитие фульминантного диабета наблюдают у лиц азиатского происхождения, но описываемая Р. Tzoulis и соавт. больная не была азиаткой [38].

В данном случае диагноз был сформулирован как ниволумаб-индуцированный диабет 1 типа (однако с позиций классификации корректнее говорить о СД особого типа). Больной проводилось лечение диабетического кетоацидоза, а терапия ниволумабом была отменена на месяц. На фоне возобновления введения ингибитора PD-1 и базис-болюсной инсулинотерапии в течение года уровень гликированного гемоглобина составил 9% (с учетом прогноза основного заболевания нельзя говорить однозначно о целевом значении данного показателя) [38].

Таким образом, все пациенты, получающие лечение ниволумабом, должны быть обучены распознаванию симптомов гипергликемии. Кроме того, требуется регулярный контроль уровня глюкозы крови (минимум два раза в месяц) [38].

Поражение нескольких эндокринных желез

Необходимо также отметить, что нередко у пациента может быть зарегистрировано одновременное или последовательное поражение нескольких эндо-

кринных желез на фоне терапии ниволумабом [38, 39], ипилимумабом [37] или комбинацией этих препаратов. Так, в описанном F. Gunwan и соавт. случае больной 52 лет, получавший по поводу метастатической меланомы комбинацию ипилимумаба и ниволумаба, при обследовании перед третьим курсом лечения жаловался на слабость, миалгии и головные боли, причиной которых стал остро развившийся гипофизит с пангипопитуитаризмом. Пациенту была инициирована заместительная терапия гидрокортизоном, тироксином и тестостероном в виде геля. Однако через 2 нед развились летаргия, потеря массы тела и полиурия (хорошо известный феномен выявления после начала замещения дефицита гормонов аденогипофиза ранее скрытого несахарного диабета), в связи с чем был назначен десмопрессин в виде спрея. Через 3 нед вновь резко усилились жажда и полиурия; лабораторно определялись гипергликемия (20 ммоль/л), низкий уровень С-пептида и кетонемия. Таким образом, на основании клинко-лабораторных данных диагностирован СД (при этом не были обнаружены антитела ни к глутаматдекарбоксилазе, ни к островковым клеткам) [40].

IRAEs в практике российских онкологов

В нашей стране зарегистрированы атезолизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб. Результаты, полученные российскими учеными [41], подтвердили высокую эффективность ниволумаба в терапии рецидивирующей и рефрактерной классической лимфомы Ходжкина. Данные о развитии IRAEs на фоне лечения согласуются с результатами международных исследований: наиболее часто (в 14,9% случаев) отмечалось развитие гипотиреоза, реже (в 1% случаев) – гипофизита. При применении ниволумаба в терапии предлеченных пациентов с метастатической меланомой кожи [42] возникновение иммуноопосредованных нежелательных явлений наблюдалось у 58,5% пациентов, эндокринные ятрогенные поражения (гипотиреоз) отмечались у 7% больных.

Заключение

Суммируя вышесказанное, необходимо отметить, что появление высокоэффективных препаратов для лечения прогрессирующих онкологических заболеваний обеспечило увеличение продолжительности безрецидивной жизни [14] при многих еще недавно фатальных формах рака, но одновременно поставило новые задачи перед онкологами и эндокринологами – своевременное выявление аутоиммунных эндокринопатий как осложнений терапии основной патологии. Необходимо отметить, что развивающиеся на фоне лечения ингибиторами контрольных точек

эндокринные заболевания могут манифестировать тяжелыми жизнеугрожающими состояниями – микседематозной комой, аддисоническим кризом, кетоацидотической комой, в связи с чем требуется регулярный контроль функции органов-мишеней [8, 33]. Таким образом, эндокринологи должны входить в состав мультидисциплинарной команды, осуществляющей ведение пациентов с онкологической патологией, получающих иммунотерапию [8, 13].

В то же время феномен развития аутоиммунных эндокринопатий на фоне терапии антителами к иммунологическим контрольным точкам представляет фундаментальный интерес для эндокринологов [8]. В частности, индукция иммунной аутоагрессии ингибиторами CTLA-4 и PD-L1 подтверждает участие данных молекул в патогенезе аутоиммунных патологий: так, результаты ряда исследований предполагали, что полиморфизмы генов данных протеинов (*CTLA-4* и *PD-L1* соответственно) играют роль в наследственной предрасположенности к эндокринным заболеваниям, модулируя риск, определяемый генами HLA II класса [43]. Например, была выявлена ассоциация полиморфизмов *CTLA-4* с АПС 2 типа, аутоиммунными тиреопатиями, эндокринной офтальмопатией, АНН, СД1 [44, 45], а вариантов *PD-L1* – с АНН и БГ [46].

В отношении *PD-1* известно, что полиморфизмы данного гена предрасполагают к развитию СД1, ревматоидного артрита, системной красной волчанки [46]. Однако проводившееся изучение генов-кандидатов, вовлеченных в процесс формирования АНН – основного компонента АПС 2 типа, не обнаружило ассоциацию с вариантами *PD-1* [47]. Тем не менее развитие адrenalита у пациентов, получавших лечение ниволумабом, предполагает наличие подобной связи. Таким образом, требуется проведение дополнительных исследований, направленных на уточнение роли PD-1 в патогенезе АНН. Предполагается, что полученные результаты позволят идентифицировать группы риска по развитию этого жизнеугрожающего заболевания и соответственно своевременно диагностировать его и начать лечение.

Таким образом, IRAEs представляют собой уникальную модель аутоиммунных эндокринопатий, в том числе множественных. Не исключено, что детальное изучение механизмов этого феномена позволит предложить новую модель инициации аутоиммунного поражения и возможные мишени для персонализированного лечения, а также решить вопрос прогнозирования развития данных патологий.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи осуществлены при поддержке Российского научного фонда (грант № 17-75-30035).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

Список литературы [References]

- Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2014;383(9935):2152-2167. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61684-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61684-0).
- Bratland E, Husebye ES. Cellular immunity and immunopathology in autoimmune Addison's disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 336(1-2):180-190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.12.015>.
- Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):11-20. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0044>.
- Orpha.net [Internet]. Autoimmune polyendocrinopathy type 1 [cited 2019 Feb 10]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=3453.
- Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al, editors. *Autoimmunity From Bench to Bedside*. Bogota: El Rosario University Press; 2013.
- Kroschinsky F, Stolzel F, von Bonin S, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care*. 2017;21(1):89. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1678-1>.
- Реутова Е.В., Лактионов К.П., Бредер В.В., и др. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов. // Злокачественные опухоли. – 2016. – №4. – С. 68-76. [Reutova EV, Laktionov KP, Breder VV. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy. *Malignant Tumours*. 2016;(4):68-76. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4-68-76>.
- Gonzalez-Rodriguez E, Rodriguez-Abreu D, Spanish Group for Cancer I-B. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *Oncologist*. 2016;21(7):804-816. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0509>.
- Wolff AS, Mitchell AL, Cordell HJ, et al. CTLA-4 as a genetic determinant in autoimmune Addison's disease. *Genes Immun*. 2015;16(6):430-436. <https://doi.org/10.1038/gene.2015.27>.
- Klocke K. *The role of CTLA-4 in health and autoimmune disease* [dissertation]. Stockholm: Karolinska Institutet; 2017.
- Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev*. 2010;236:219-242. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x>.
- Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy – immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):195-207. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.205>.
- Sznol M, Postow MA, Davies MJ, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev*. 2017;58:70-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.06.002>.
- Боголюбова А.В., Ефимов Г.А., Друцкая М.С., Недоспасов С.А. Иммунотерапия опухолей, основанная на блокировке иммунологических “контрольных точек” (“чекпойнтов”). // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17. – №5. – С. 395-406. [Bogolyubova AV, Efimov GA, Drutskaya MS, Nedospasov SA. Cancer immunotherapy based on the blockade of immune checkpoints. *Meditinskaja immunologija*. 2015;17(5):395-406. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-395-406>.
- Tarhini A, Lo E, Minor DR. Releasing the brake on the immune system: ipilimumab in melanoma and other tumors. *Cancer Biother Radiopharm*. 2010;25(6):601-613. doi: <https://doi.org/10.1089/cbr.2010.0865>.
- Guo L, Zhang H, Chen B. Nivolumab as programmed death-1 (PD-1) inhibitor for targeted immunotherapy in tumor. *J Cancer*. 2017;8(3):410-416. doi: <https://doi.org/10.7150/jca.17144>.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>.
- Myers G. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a brief review. *Curr Oncol*. 2018;25(5):342-347. doi: <https://doi.org/10.3747/co.25.4235>.
- Yamauchi I, Sakane Y, Fukuda Y, et al. Clinical features of nivolumab-induced thyroiditis: a case series study. *Thyroid*. 2017;27(7):894-901. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0562>.
- Jaafar J, Fernandez E, Alwan H, Philippe J. Programmed cell death-1 and programmed cell death ligand-1 antibodies-induced dysthyroidism. *Endocr Connect*. 2018;7(5):R196-R211. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0079>.
- Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(2):371-381. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0499>.
- Yu C, Chopra IJ, Ha E. A novel melanoma therapy stirs up a storm: ipilimumab-induced thyrotoxicosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015;2015:140092. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-14-0092>.
- Azmat U, Liebner D, Joehlin-Price A, et al. Treatment of ipilimumab induced Graves' disease in a patient with metastatic melanoma. *Case Rep Endocrinol*. 2016;2016:2087525. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/2087525>.
- Villa NM, Farahmand A, Du L, et al. Endocrinopathies with use of cancer immunotherapies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(2):327-332. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13483>.
- Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegel S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(8):2770-2780. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00448>.
- Campredon P, Imbert P, Mouly C, et al. Severe inflammatory ophthalmopathy in a euthyroid patient during nivolumab treatment. *Eur Thyroid J*. 2018;7(2):84-87. doi: <https://doi.org/10.1159/000485742>.
- Min L, Vaidya A, Becker C. Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(2):303-307. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0833>.
- Illouz F, Briet C, Cloix L, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: essential crosstalk between endocrinologists and oncologists. *Cancer Med*. 2017;6(8):1923-1929. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.1145>.

29. Khan U, Rizvi H, Sano D, et al. Nivolumab induced myxedema crisis. *J Immunother Cancer*. 2017;5:13. doi: <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0213-x>.
30. Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, et al. Patients with antithyroid antibodies are prone to develop destructive thyroiditis by nivolumab: a prospective study. *J Endocr Soc*. 2018;2(3):241-251. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2017-00432>.
31. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4078-4085. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2306>.
32. Iglesias P. Cancer immunotherapy-induced endocrinopathies: Clinical behavior and therapeutic approach. *Eur J Intern Med*. 2018;47:6-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.08.019>.
33. Girotra M, Hansen A, Farooki A, et al. The current understanding of the endocrine effects from immune checkpoint inhibitors and recommendations for management. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(3):pky021. doi: <https://doi.org/10.1093/jncics/pky021>.
34. Okano Y, Satoh T, Horiguchi K, et al. Nivolumab-induced hypophysitis in a patient with advanced malignant melanoma. *Endocr J*. 2016;63(10):905-912. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0161>.
35. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Нуралиева Н.Ф. Аутоиммунная IgG4-ассоциированная эндокринная патология. // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14. – №3. – С. 43-47. [Yukina MY, Troshina EA, Platonova NM, Nuralieva NF. The autoimmune IgG4-associated endocrine pathology. *Obesity and metabolism*. 2017;14(3):43-47. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017343-47>.
36. Trainer H, Hulse P, Higham CE, et al. Hyponatraemia secondary to nivolumab-induced primary adrenal failure. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2016;2016. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-16-0108>.
37. Tsiogka A, Jansky GL, Bauer JW, Koelblinger P. Fulminant type 1 diabetes after adjuvant ipilimumab therapy in cutaneous melanoma. *Melanoma Res*. 2017;27(5):524-525. doi: <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000384>.
38. Tzoulis P, Corbett RW, Ponnampalam S, et al. Nivolumab-induced fulminant diabetic ketoacidosis followed by thyroiditis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0111>.
39. Sakurai K, Niitsuma S, Sato R, et al. Painless thyroiditis and fulminant type 1 diabetes mellitus in a patient treated with an immune checkpoint inhibitor, nivolumab. *Tohoku J Exp Med*. 2018;244(1):33-40. doi: <https://doi.org/10.1620/tjem.244.33>.
40. Gunawan F, George E, Roberts A. Combination immune checkpoint inhibitor therapy nivolumab and ipilimumab associated with multiple endocrinopathies. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0146>.
41. Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Кондакова Е.В., и др. Эффективность и безопасность ниволумаба в лечении рецидивирующей и рефрактерной классической лимфомы Ходжкина: опыт ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. // Онкогематология. – 2018. – Т. 13. – №4. – С. 17-26. [Lepik KV, Mikhailova NV, Kondakova EV, et al. Efficacy and safety of nivolumab in the treatment of relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma: Pavlov First Saint Petersburg State Medical University experience. *Oncohematology*. 2018;13(4):17-26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-4-17-2>.
42. Самойленко И.В., Жуликов Я.А., Харкевич Г.Ю., и др. Опыт применения ниволумаба в терапии предлеченных пациентов с метастатической меланомой кожи. // Злокачественные опухоли. – 2018. – №3. – С. 78-85. [Samoylenko IV, Zhulikov YI, Kharkevich GY, et al. Nivolumab experience in the treatment of pre-treated patients with metastatic skin melanoma. *Malignant tumours*. 2018;(3):78-85. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3-78-85>.
43. Ghaderi M, Gambelungho G, Tortoioli C, et al. MHC2TA single nucleotide polymorphism and genetic risk for autoimmune adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):4107-4111. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0855>.
44. Ting WH, Chien MN, Lo FS, et al. Association of cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4) gene polymorphisms with autoimmune thyroid disease in children and adults: case-control study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154394. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154394>.
45. Kavvoura FK, Ioannidis JP. CTLA-4 gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2005;162(1):3-16. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwi165>.
46. Mitchell AL, Cordell HJ, Soemedi R, et al. Programmed death ligand 1 (PD-L1) gene variants contribute to autoimmune Addison's disease and Graves' disease susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):5139-5145. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1404>.
47. Sutherland A, Davies J, Owen CJ, et al. Genomic polymorphism at the interferon-induced helicase (IFIH1) locus contributes to Graves' disease susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3338-3341. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0173>.

Информация об авторах [Authors info]

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна [Nurana F. Nuralieva, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; eLibrary SPIN: 7373-2602; e-mail: Dr.NuralievaNF@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; e-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; e-mail: teofrast2000@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038

Как цитировать [To cite this article]

Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. Поражение желез внутренней секреции как осложнение иммунотерапии в практике онколога. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2018. – Т. 14. – №4. – С. 174-182. doi: <https://doi.org/10.14341/ket9875>

Nuralieva NF, Troshina EA, Melnichenko GA. Lesions in endocrine glands as a complication of immunotherapy in the practice of oncologist. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(4):174-182. doi: <https://doi.org/10.14341/ket9875>

Рукопись получена: 30.09.2018.

Рукопись одобрена: 28.01.2019.

Received: 30.09.2018.

Accepted: 28.01.2019.