

# Ендокринні побічні ефекти імунотерапевтичних препаратів

О.С. Орлик<sup>1, 2</sup>, А.В. Гарницька<sup>1</sup>

1. Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

2. ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій» НАН України, м. Київ, Україна

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**ОБҐРУНТУВАННЯ.** Імунотерапія – це новаторський підхід до лікування, що змінює парадигму в онкології та дає змогу досягати значущих результатів у боротьбі зі злоякісними пухлинами, включаючи лейкемію, меланому, рак легенів, нирок та ін. Цей метод лікування використовує силу імунної системи організму для боротьби з раковими клітинами. Імунотерапія може сприяти тривалій ремісії або навіть повному зникненню пухлин у пацієнтів із певними видами раку. Успішність терапії залежить від багатьох чинників, включаючи тип раку й індивідуальні характеристики пацієнта.

Як і при будь-якому лікуванні, на тлі імунотерапії можуть виникати побічні явища. Унаслідок лікування пембролізумабом (та іншими імунотерапевтичними препаратами) в пацієнтів можуть розвинути порушення з боку ендокринної системи. До найпоширеніших ендокринних побічних ефектів належать тиреоїдит (що здатний призводити до гіпер- або гіпотиреозу), запалення паращитоподібних залоз, гіпофізит, цукровий діабет.

**МЕТА.** На основі даних літературних джерел дослідити можливі побічні ефекти імунотерапевтичних препаратів на ендокринну систему.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Об'єкт дослідження – ендокринні ускладнення внаслідок імунотерапії. Метод – огляд літературних джерел.

**РЕЗУЛЬТАТИ.** Серед проявів із боку ендокринної системи до найпоширеніших належать порушення функції щитоподібної залози та цукровий діабет. Важливим є моніторинг рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), вільного Т<sub>4</sub>, глюкози крові та глікованого гемоглобіну для вчасного виявлення ендокринної патології, запобігання небажаним ускладненням і покращення якості життя пацієнтів.

**ВИСНОВКИ.** Імунотерапія є життєво важливою для пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Враховуючи можливий розвиток різних побічних ефектів, у тому числі з боку ендокринної системи, пацієнтам слід моніторувати основні показники щитоподібної залози (ТТГ, вільний Т<sub>4</sub>) та вуглеводного обміну (глюкоза крові, глікований гемоглобін) як до початку імунотерапії, так і в процесі лікування. Варто наголосити на необхідності ретельнішого моніторингу пацієнтів зі вже наявними ендокринними захворюваннями. Не виключено, що в процесі імунотерапії пацієнтам може знадобитися корекція лікування: в разі цукрового діабету можливими варіантами можуть стати корекція доз таблетованих цукрознижувальних препаратів, зміна схеми терапії або інсулінотерапія; при захворюваннях щитоподібної залози лікар може запропонувати корекцію доз тиреоїдних препаратів, проведення ультразвукової діагностики та/або тонкоголкової аспіраційної біопсії вузлів щитоподібної залози.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** онкологія, імунотерапія, пембролізумаб, ендокринна система, гіпотиреоз, гіпертиреоз, цукровий діабет.

## Endocrine side effects of immunotherapeutic drugs

O.S. Orlyk<sup>1, 2</sup>, A.V. Garnytska<sup>1</sup>

1. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

2. SSI "Center for Innovative Medical Technologies" of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Conflict of interest:** none

**BACKGROUND.** Immunotherapy is an innovative approach to treatment that is changing the paradigm in oncology and is achieving significant results in the fight against malignant tumors including leukemia, melanoma, lung cancer, kidney cancer and many others. This treatment uses the power of the body's immune system to fight cancer cells. Immunotherapy can lead to long-term remission or even complete disappearance of tumors in patients with certain types of cancer. The success of therapy depends on many factors, including the type of cancer and individual patient characteristics.

As with any treatment, patients with immunotherapy may experience side effects. As a result of treatment with pembrolizumab (and other immunotherapeutic drugs), patients may develop endocrine disorders. The most common endocrine side effects include thyroiditis (which can lead to hyper- or hypothyroidism), inflammation of the parathyroid glands, hypophysitis, and diabetes mellitus.

**OBJECTIVE.** Based on the literature data, to investigate the possible side effects of immunotherapeutic drugs on the endocrine system.

**MATERIALS AND METHODS.** Object: endocrine complications due to immunotherapy. Research method: review of literary sources.

**RESULTS.** Among the manifestations of the endocrine system, the most common are thyroid dysfunction and diabetes mellitus. It is important to monitor the levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free T<sub>4</sub>, blood glucose and glycated hemoglobin for timely detection of endocrine pathology, prevention of unwanted complications and improvement of patients' quality of life.

**CONCLUSIONS.** Immunotherapy is vital for cancer patients. Given the possible development of various side effects, including those from the endocrine system, patients should monitor the main indicators of the thyroid gland (TSH, free T<sub>4</sub>) and carbohydrate metabolism (blood glucose, glycated hemoglobin) both before starting immunotherapy and during treatment. Patients with pre-existing endocrine disorders require more careful monitoring. It is possible that such patients, in the process of immunotherapy, may require correction of hypoglycemic drugs: speaking of diabetes mellitus, a possible option may be a dose correction of tableted antidiabetic drugs, a change in the therapy regimen or insulin therapy; in diseases of the thyroid gland, the doctor may suggest dose adjustment of thyroid drugs, ultrasound diagnostics and/or fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules.

**KEY WORDS:** oncology, immunotherapy, pembrolizumab, endocrine system, hypothyroidism, hyperthyroidism, diabetes mellitus.

### Вступ

#### Значення імунотерапії в онкології

Імунотерапія в онкології – це новаторський підхід до лікування раку, який використовує силу імунної системи організму для боротьби з раковими клітинами. Цей метод лікування змінює парадигму в онкології та дає змогу досягати значущих результатів у боротьбі зі злоякісними пухлинами.

Існують певні переваги імунотерапії над іншими видами лікування. Серед них: можливість лікування різних видів раку, зниження ризику рецидиву захворювання, менша токсичність порівняно з хіміо- та радіотерапією. Імунотерапія може сприяти тривалій ремісії або навіть повному зникненню пухлин у пацієнтів із певними видами раку. Деякі імунотерапевтичні препарати можуть зменшити ризик повторного виникнення пухлини після закінчення первинного лікування. Імунотерапія показала ефективність у лікуванні різних видів раку, включаючи лейкемію, меланому, рак легенів, нирок та ін.

#### Механізми імунотерапії

- Імуномодуляція. Деякі імунотерапевтичні препарати стимулюють імунну систему, змушуючи її реагувати на ракові клітини.
- Блокування імунних «підтримувальних сигналів». Інші препарати блокують механізми, що пригнічують імунну відповідь, допомагаючи імунній системі ефективніше атакувати пухлину.
- Адаптивна терапія Т-клітинами. Цей метод включає в себе добування імунних клітин пацієнта, їх модифікацію, а потім повернення до організму з метою боротьби з раковими клітинами.

#### Успіхи імунотерапії в онкології

Імунотерапія має великий потенціал у лікуванні раку та є одним з інноваційних підходів до лікування в онкології.

Цей метод змінює стандарти терапії для багатьох пацієнтів і має перспективи для подальших досягнень у цій галузі.

Напрочуд ефективною імунотерапією, зокрема використання інгібіторів програмованої смерті-1 (PD-1), виявилася в лікуванні меланоми, що раніше вважалася надзвичайно агресивною формою раку. Імунотерапія також успішно використовується для лікування деяких форм раку легенів, зокрема недрібноклітинного раку легенів.

Іноколи в пацієнтів розвивається резистентність до імунотерапії, що значно ускладнює лікування. Наразі дослідники розробляють комбінаційні види терапії, які поєднують імунотерапію з іншими методами лікування для збільшення ефективності та кращої переносимості [4, 5, 19, 27, 32, 38, 44, 46, 48, 49].

#### Аналіз літературних даних

Механізм дії імунних онкологічних препаратів полягає в підвищенні здатності природної протиракової імунної відповіді знищувати ракові клітини (Kamta et al., 2017). Виокремлюють пасивну й активну імунотерапію. Пасивна імунотерапія сприяє підвищенню власної імунної відповіді організму (наприклад, інгібіторів контрольних точок – ІКТ), активна – спрямовує імунні клітини на розпізнавання, атакування та пригнічення ракових клітин (наприклад, протиракові вакцини). Сьогодні успішнішим напрямом є пасивна імунотерапія, зокрема застосування ІКТ.

Імунні контрольні точки забезпечують природний захист організму від автоімунних механізмів для запобігання пошкодженню здорових клітин. Однак контрольні точки можуть перешкоджати розпізнаванню, атакуванню та руйнуванню ракових клітин.

У сучасній клінічній практиці застосовують два типи ІКТ: інгібітори білка-4, асоційованого з цитотоксичними Т-лімфоцитами (CTLA-4) й інгібітори білка/ліганду програмованої клітинної смерті-1 (PD-1/PD-L1). CTLA-4 – це протеїн, який синтезується Т-клітинами на ранніх стадіях імунної

відповіді в лімфоїдних органах. Він інактивує Т-клітини для запобігання надмірній імунній відповіді та небажаному автоімунному процесу. Блокування CTLA-4 дає змогу посилити протипухлинну імунну відповідь (Boutros et al., 2016). PD-1 – це спеціалізована молекула, що регулює активність Т-клітин уже після того, як вони досягли місця пухлинного ураження. Блокування зв'язування PD-1 («замок») із PD-L1 («ключ») подовжує, а інколи навіть може посилити протипухлинну імунну відповідь. PD-1/PD-L1 – це механізм, який дає змогу запобігти автоімунному пошкодженню власних клітин після того, як імунні клітини виконали своє завдання. Проте ракові клітини здатні обернути цей механізм на свою користь, пригнічуючи імунну відповідь (Boutros et al., 2016).

Пембролізумаб та інші інгібітори PD-1 використовуються для лікування різних видів раку, включаючи меланому, рак легенів, нирок, шийки матки та ін. Його успішність у боротьбі з пухлинами залежить від багатьох чинників, включаючи тип раку й індивідуальні характеристики пацієнта [38].

### Імунотоксичні побічні ефекти пембролізумабу

Імуноterapia із застосуванням пембролізумабу як інгібітора PD-1 виявилася значущим проривом у лікуванні різних видів раку. Проте вона може супроводжуватися імунотоксичними побічними ефектами, які здатні впливати на якість життя пацієнтів. Найпоширенішими імунотоксичними побічними ефектами пембролізумабу є такі:

1. Гостра вазоактивна побічна реакція – це група побічних ефектів, пов'язаних зі впливом імуноtherapiї на судинну систему. Може включати гіпертензію, головний біль, гіпотензію й інші прояви.

2. Подразнення шкіри, зокрема сухість, висипи, свербіж і почервоніння.

3. Порушення з боку травної системи, серед яких діарея, закреп, виразки шлунка та кишківника, а також болі в животі.

4. Реакції з боку дихальної системи, серед яких кашель, біль у грудях, певні зміни на рентгенограмі легенів.

5. Гепатит, що проявляється підвищенням рівнів печінкових ферментів, пожовтінням шкірних покривів і слизових оболонок, а також болями в правому верхньому квадранті живота.

6. У деяких пацієнтів можуть розвиватися гіпофізарні порушення, як-от гіпофізиту.

Важливими є раннє виявлення та лікування цих імунотоксичних побічних ефектів, оскільки вони можуть впливати на якість життя пацієнта й потребувати призначення імуномодулювальних ліків або зниження дози пембролізумабу. Лікар має ретельно спостерігати за пацієнтом і вчасно реагувати на можливі побічні ефекти для забезпечення ефективного та безпечного лікування раку за допомогою пембролізумабу [2, 7, 8, 15, 16, 23, 27, 30, 32, 34, 47].

### Ендокринні побічні ефекти пембролізумабу

Поруч із вищепереліченими побічними ефектами внаслідок лікування пембролізумабом (та іншими імуноtherапевтичними препаратами) в пацієнтів можуть розвиватися порушення з боку ендокринної системи. До найпоширеніших

ендокринних побічних ефектів пембролізумабу належать тиреоїдит, запалення паращитоподібних залоз, гіпофізит, цукровий діабет.

- Тиреоїдит (запалення щитоподібної залози – ЩЗ). Пембролізумаб може спричинити запалення ЩЗ, а це, своєю чергою, здатне призвести до гіпертиреозу (підвищеної функції ЩЗ) або гіпотиреозу (зниженої функції ЩЗ). Симптоми можуть бути різноманітними, серед основних скарг переважає порушення частоти серцевих скорочень (за гіпотиреозу частіше трапляються брадикардія й набряки, за гіпертиреозу – тахікардія з можливим порушенням серцевого ритму). Із боку нервової системи при гіпотиреозі спостерігаються зниження настрою – апатія, млявість, сонливість, депресивні стани; при гіпертиреозі, навпаки, турбують емоційне збудження, неспокій, дратівливість, тремор пальців рук, емоційна лабільність.
- Гіпофізит (запалення гіпофіза). Пембролізумаб здатний впливати на гіпофіз і призводити до гіпофізиту. Це може вплинути на рівень гормонів, регульованих гіпофізом, і спричинити порушення функцій щитоподібної та надниркових залоз або статеві системи.
- При застосуванні пембролізумабу може виникати цукровий діабет або декомпенсація наявного діабету. Це потребує контролю рівня глюкози в крові та лікування інсуліном або іншими протидіабетичними засобами. Іноді в разі прийому пембролізумабу може виникати запалення прищитоподібних залоз, що призводить до гіперкальціємії й інших порушень метаболізму кальцію.

Пацієнти, які отримують пембролізумаб, мають бути ретельно обстежені щодо можливих ендокринних побічних ефектів, і за потреби лікар може призначити відповідну терапію, яка включає гормональні препарати або інші методи лікування [1, 3, 9, 13, 22, 24, 29, 42].

### Клінічні дослідження та перспективи

Огляд клінічних досліджень KEYNOTE-001, -002, -006 і -042, пов'язаних із пембролізумабом і його ендокринними побічними ефектами, відображає важливі аспекти безпеки й ефективності цього імуноtherапевтичного препарату. Нижче представлено загальний огляд деяких клінічних досліджень, які вивчали побічні ефекти пембролізумабу на ендокринну систему. За даними цих досліджень, найпоширенішими ускладненнями з боку ендокринної системи були гіпертиреоз і гіпотиреоз.

Дослідження KEYNOTE-001 було одним із перших, яке оцінювало ефективність і безпеку пембролізумабу (Keytruda) в лікуванні пацієнтів із різними видами раку, включаючи меланому, несуміжні доброякісні метастатичні зразки, рак печінки, голови та шиї, легенів, молочної залози й інші типи раку. У цьому дослідженні було виявлено ендокринні побічні ефекти, як-от гіпотиреоз і гіпертиреоз, у пацієнтів, які отримували пембролізумаб [12, 17, 18, 26, 37, 40, 41].

KEYNOTE-002 було спрямоване на оцінку пембролізумабу в лікуванні меланоми та дало змогу встановити ефективність цього препарату щодо метастатичних форм

меланоми. Пембролізумаб продемонстрував високий відгук на лікування й покращення якості життя в багатьох пацієнтів, включаючи тих, у кого раніше були невдалими спроби іншої імунотерапії. У дослідженні було виявлено випадки гіпо- та гіпертиреозу, а також автоімунних реакцій на ЩЗ [17, 32, 36, 37, 39, 41, 43].

KEYNOTE-006 також було спрямоване на вивчення пембролізумабу в лікуванні меланоми та сприяло затвердженню цього препарату для лікування меланоми в клінічній практиці. Результати цього дослідження зробили важливий внесок у розвиток імунотерапії в онкології. У ході випробування було виявлено побічні ефекти, пов'язані з порушенням функції ЩЗ, як-от гіпотиреоз і гіпертиреоз [17, 28, 37, 40, 43].

У дослідженні KEYNOTE-042 оцінювали пембролізумаб порівняно зі стандартними методами лікування (хіміотерапія на основі платини або інших препаратів) у пацієнтів із недрібноклітинним раком легенів із високим рівнем експресії біомаркера PD-L1 на пухлині. Перевага цього дослідження полягала у використанні імунотерапії (пембролізумабу) як можливої першої лінії лікування. У ході випробування було виявлено ендокринні побічні ефекти, включаючи гіпо- та гіпертиреоз. Водночас результати KEYNOTE-042 демонструють переваги пембролізумабу порівняно з хіміотерапією на основі платини в обраній цільовій популяції пацієнтів із недрібноклітинним раком легенів із високим рівнем PD-L1 [11, 12, 18, 26, 31, 35, 45].

Отже, дані досліджень KEYNOTE-001, -002, -006 і -042 свідчать про те, що пембролізумаб може спричиняти різні ендокринні побічні ефекти, як-от порушення функції ЩЗ. Важливо враховувати ці побічні ефекти під час лікування та проводити регулярний моніторинг стану ЩЗ пацієнта для своєчасної діагностики й лікування. Додаткові дослідження та клінічні спостереження допоможуть розширити розуміння побічних ефектів пембролізумабу й розробити оптимальні стратегії щодо їх контролю та лікування [9, 14, 20, 21, 25, 33].

### Діагностика й контроль ендокринних побічних ефектів

Діагностика та контроль побічних ефектів імунотерапевтичних препаратів є важливими складовими догляду за пацієнтами під час лікування раку й потребують співпраці між пацієнтом і медичним фахівцем. Важливо зазначити, що пацієнтам зі вже наявними ендокринними захворюваннями потрібно найперше проводити моніторинг основних показників (рівнів тиреотропного гормону – ТТГ, вільного  $T_4$  та глікованого гемоглобіну), адже в процесі імунотерапії може виникнути необхідність корекції дози тиреоїдних і цукрознижувальних препаратів.

- Скринінг перед лікуванням. Перед початком застосування пембролізумабу пацієнтам рекомендується виконати базовий скринінг ендокринних показників, як-от рівні гормонів (ТТГ, вільний  $T_4$ ), кортизолу та глюкози в крові. Це допоможе виявити потенційні ендокринні проблеми до початку терапії.
- Симптоми та моніторинг під час лікування. Пацієнти мають бути своєчасно поінформовані про можливість розвитку ендокринних побічних ефектів та їхні симптоми, включаючи загальну слабкість, утомлюваність,

зміни маси тіла (при гіпертиреозі – схуднення, при гіпотиреозі – збільшення ваги, набряки), тремор, біль у ділянці ЩЗ, біль у животі тощо. Лікар має проводити регулярний моніторинг стану пацієнта й аналізів.

- У разі виникнення змін в аналізах і наявності клінічних проявів ендокринних захворювань лікар може призначити відповідне лікування та діагностичні обстеження. Наприклад, для гіпертиреозу можуть бути рекомендовані антитиреоїдні препарати, для гіпотиреозу – замісна гормонотерапія левотироксином. У деяких випадках пацієнту може знадобитися проведення ультразвукової діагностики (УЗД) та/або тонкогोलкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) вузлів ЩЗ. Лікар може за потреби відкорегувати дозу пембролізумабу або тимчасово призупинити терапію.
- Заходи профілактики. Деяким ендокринним побічним ефектам можна запобігти або зменшити ризик їх розвитку. Наприклад, пацієнтам зі вже наявним цукровим діабетом або переддіабетом рекомендовано контролювати рівень глюкози в крові, дотримуватися здорового способу життя, що передбачає дієту з виключенням солодощів, зменшенням кількості легкозасвоюваних вуглеводів і достатню фізичну активність.
- Психологічна підтримка. Саме по собі онкологічне захворювання, а також ендокринні побічні ефекти імунотерапії можуть мати емоційний вплив на пацієнтів, тому психологічна підтримка є не менш важливою в процесі лікування.
- Спеціалізовані консультації. У разі потреби лікар може направити пацієнта на консультацію до ендокринолога чи іншого спеціаліста для глибшого аналізу та лікування.

### Майбутні перспективи щодо контролю побічних ефектів пембролізумабу й інших імунотерапевтичних препаратів

- Покращення стратегій моніторингу. Дослідження біомаркерів індивідуальної схильності до побічних ефектів допоможе визначити пацієнтів зі схильністю до розвитку побічних реакцій. Це дасть змогу налаштувати стратегії моніторингу та профілактики.
- Вивчення механізмів побічних ефектів. Більш розширене та поглиблене розуміння молекулярних механізмів, що лежать в основі побічних ефектів, сприятиме розробленню нових методів профілактики й лікування.
- Розвиток індивідуалізованих підходів на основі генетичних та імунологічних характеристик пацієнта може допомогти уникнути побічних ефектів або зменшити ступінь їх прояву.
- Комбінування з іншими видами терапії. Поєднання імунотерапії з іншими видами лікування, як-от хіміотерапії, може покращити ефективність лікування та знизити ризик побічних ефектів.
- Розроблення нових імунотерапевтичних препаратів. Медична наука стрімко розвивається, зростає інтерес до імунотерапії та побічних ефектів, пов'язаних із нею, стимулюючи дослідження й інновації в цій галузі. Майбутні покращення будуть спрямовані на зниження ризику розвитку побічних ефектів і покращення результатів лікування для пацієнтів, які отримують імунотерапію.

## ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

- Підтримка пацієнтів і збереження якості життя. Для пацієнтів, які отримують імунотерапію, важливо забезпечити підтримку та ресурси для покращення якості життя під час лікування й контролю побічних ефектів.

### Висновки

Пембролізумаб та інші імунотерапевтичні препарати використовуються для лікування різних видів раку, включаючи меланому, рак легенів, нирок, шийки матки та ін. Успішність імунотерапії залежить від багатьох чинників, включаючи тип раку й індивідуальні характеристики пацієнта. Як і при будь-якому лікуванні, на тлі імунотерапії в пацієнтів можуть виникати побічні явища. Серед проявів із боку ендокринної системи до найпоширеніших належать порушення функції

ЩЗ та цукровий діабет. Підсумовуючи все вищезгадане, слід наголосити на важливості моніторингу основних показників (рівнів ТТГ, вільного  $T_4$ , глюкози крові та глікованого гемоглобіну) пацієнтам зі вже діагностованими захворюваннями ЩЗ та порушеннями вуглеводного обміну. Такий підхід допоможе вчасно провести корекцію терапії й запобігти небажаним ускладненням і погіршенню якості життя пацієнтів. Не виключено, що в процесі імунотерапії пацієнтам зі вже діагностованими ендокринними захворюваннями може знадобитися корекція лікування: в разі цукрового діабету можливими варіантами можуть стати корекція доз таблетованих цукрознижувальних препаратів або інсулінотерапія; при захворюваннях ЩЗ лікар може запропонувати корекцію доз тиреоїдних препаратів, проведення УЗД та/або ТАПБ вузлів ЩЗ.

### Література/References

1. Barroso-Sousa R., Barry W.T., Garrido-Castro A.C., et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018 Dec 1; 4 (12): 173-182.
2. Brahmer J.R., Lacchetti C., Schneider B.J., et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol.* 2018 Jun 10; 36 (17): 1714-1768.
3. Byun D.J., Wolchok J.D., Rosenberg L.M., Girotra M. Cancer immunotherapy – immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017 Aug; 13 (8): 195-207.
4. Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017 Jan 26; 541 (7637): 321-330.
5. Chen L., Flies D.B. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat. Rev. Immunol.* 2013 Mar; 13 (4): 227-242.
6. Delivanis D.A., Gustafson M.P., Bornschlegl S., et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017 Nov 1; 102 (11): 2770-2780.
7. De Velasco G., Je Y., Bosse D., et al. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients. *Cancer Immunol. Res.* 2017 Oct; 5 (10): 312-318.
8. Eigentler T.K., Hassel J.C., Berking C., et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat. Rev.* 2016 Dec; 45: 7-18.
9. Faje A.T., Lawrence D., Flaherty K., et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer.* 2018 Jan 1; 124 (18): 3706-3714.
10. Faje A.T., Lawrence D., Flaherty K., Freedman C., Fadden R., Rubin K., Moses A.C. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer.* 2018; 124 (18).
11. Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (22): 2078-2092.
12. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (21): 2018-2028.
13. Girotra M., Hansen A., Farooki A., Byun D.J., Min L. Adrenal insufficiency after corticosteroid withdrawal in children receiving programmed cell death-1 inhibitor therapy. *J. Pediatr.* 2018 Oct; 201: 252-256.e1.
14. Gupta A., De Felice K.M., Loftus E.V., Khanna S., Swanson K.M. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2018; 47 (7): 719-729.
15. Haanen J., Carbone F., Robert C., et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2017 Oct 1; 28 (suppl. 4): iv119-iv142.
16. Haanen J., Carbone F., Robert C., et al. Colitis in patients treated with checkpoint inhibitors. *Eur. J. Cancer.* 2017 Oct; 82: 196-204.
17. Hamid O., Robert C., Daud A., et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (2): 134-144.
18. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10027): 1540-1550.
19. Hodi F.S., Day S.J., McDermott D.F., et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010 Aug 19; 363 (8): 711-723.
20. Hua C., Boussemart L., Mateus C., Routier E., Boutros C., Cazenave H.T., Ribas A. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatology.* 2016; 152 (1): 45-51.
21. Huang A.C., Postow M.A., Orlovski R.J., Mick R., Bengsch B., Manne S., Xu W. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature.* 2017; 545 (7652): 60-65.
22. Huang X., Venetucci L., Stockman A., et al. Regan m. Autoimmune endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nature Reviews Endocrinology.* 2018; 14 (4): 195-207.
23. Johnson D.B., Balko J.M., Compton M.L., et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N. Engl. J. Med.* 2016 Nov 3; 375 (18): 1749-1755.
24. Juszczak A., Gupta A., Karaviti N. Pembrolizumab-induced hypophysitis: a comprehensive review of an emerging immune-mediated endocrinopathy. *Endocrine.* 2019 Feb; 63 (2): 206-216.
25. Khoja L., Day D., Wei-Wu Chen T., Siu L.L., Hansen A.R. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Annals of Oncology.* 2017; 28 (10): 2377-2385.
26. Langer C.J., Gadgeel S.M., Borghaei H., et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (11): 1497-1508.
27. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015 Jul 2; 373 (1): 23-34.
28. Long G.V., Atkinson V., Cebon J.S., et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1B trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (9): 1202-1210.
29. Morganstein D.L., Lai Z., Spain L., et al. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2017 Dec; 87 (6): 673-679.
30. Naidoo J., Wang X., Woo K.M., et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1 / programmed death ligand 1 therapy. *J. Clin. Oncol.* 2017 Sep 1; 35 (7): 709-717.
31. Paz-Ares L., Luft A., Vicente D., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (21): 2040-2051.
32. Postow M.A., Sidlow R., Hellmann M.D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N. Engl. J. Med.* 2018 Jan 11; 378 (2): 158-168.

## ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

33. Puzanov I., Diab A., Abdallah K., Bingham III C.O., Brogdon C., Dadu R., Ernstoff M.S. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2017; 5 (1): 1-28.
34. 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 Nov 21; 5 (1): 95.
35. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (19): 1823-1833.
36. Ribas A., Hamid O., Daud A., et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA*. 2016; 315 (15): 1600-1609.
37. Ribas A., Puzanov I., Dummer R., et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (8): 908-918.
38. Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018 Apr 27; 359 (6382): 1350-1355.
39. Robert C., Long G.V., Brady B., et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (4): 320-330.
40. Robert C., Ribas A., Wolchok J.D., et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014; 384 (9948): 1109-1117.
41. Robert C., Schachter J., Long G.V., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (26): 2521-2532.
42. Ryder M., Callahan M., Postow M.A., Wolchok J., Fagin J.A. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr. Relat. Cancer*. 2014 Aug 21; 21 (2): 371-381.
43. Schachter J., Ribas A., Long G.V., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017; 390 (10105): 1853-1862.
44. Sharma P., Hu-Lieskovan S., Wargo J.A., Ribas A. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell*. 2017 Jan 12; 168 (4): 707-723.
45. Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F., et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (24): 2288-2301.
46. Topalian S.L., Taube J.M., Pardoll D.M. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science*. 2020 Feb 21; 367 (6477): eaax0182.
47. Wang D.Y., Salem J.E., Cohen J.V., et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018 Aug 1; 4 (12): 1721-1728.
48. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017 Oct 5; 377 (14): 1345-1356.
49. Zou W., Wolchok J.D., Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations. *Sci. Transl. Med.* 2016 Apr 13; 8 (328): 328.

### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

#### Орлик Ольга Сергіївна

Асистентка кафедри діабетології Інституту післядипломної освіти та безперервного професійного розвитку Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика; провідна наукова співробітниця відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України».

Канд. мед. наук.

22, вул. Вознесенський узвіз, м. Київ, 02000, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-0040-1579](https://orcid.org/0000-0003-0040-1579)

#### Гарницька Анна Володимирівна

Асистентка кафедри діабетології Інституту післядипломної освіти та безперервного професійного розвитку Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Канд. мед. наук.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-3554-8864](https://orcid.org/0000-0002-3554-8864)

#### Orlyk Olha Serhiivna

Assistant of the diabetology department of the Institute of postgraduate education and continuous professional development, Shupyk National Healthcare University of Ukraine; leading researcher of the department of diagnostics and treatment of metabolic diseases, SSI "Center for Innovative Medical Technologies" of the National Academy of Sciences of Ukraine.

PhD.

22, Voznesenskyi uzviz st., Kyiv, 02000, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-0040-1579](https://orcid.org/0000-0003-0040-1579)

#### Garnytska Anna Volodymyrivna

Assistant of the diabetology department of the Institute of postgraduate education and continuous professional development, Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

PhD.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-3554-8864](https://orcid.org/0000-0002-3554-8864)

### КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

#### Гарницька Анна Володимирівна

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

E-mail: [agarnytska@yahoo.com](mailto:agarnytska@yahoo.com)

DOI: [10.32902/2663-0338-2023-3-43-48](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2023-3-43-48)