

ЭНДОКРИННАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.З. САФИНА¹, Г.К. МУХАМЕДЬЯРОВА¹, В.В. ДИМИТРИЕВА¹

¹ГАУЗ «РКОД имени профессора М.З. Сигала» МЗ РТ, Казань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность: В связи с регистрацией нового класса препаратов-ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) существенно изменилась терапия рака во всем мире. На основе клинических исследований было доказано увеличение выживаемости по сравнению с цитостатической терапией у пациентов, чувствительных к этому виду лечения. Ингибиторы контрольных точек проявляют свой эффект, регулируя иммунный ответ на злокачественные клетки, блокируя обычные тормозные пути регуляции Т-клеток. Рецепторы цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4) и белка запрограммированной гибели клеток (PD-1) или связанного с ним лиганда (PD-L1) являются мишенью ингибиторов. CTLA-4 действует на ранней стадии запуска антигенного ответа, а PD-1 и PD-L1 действуют, модулируя взаимодействие с периферической тканью.

Однако применение ИКТ сопровождается широким спектром иммуноопосредованных нежелательных явлений, связанных с активацией иммунной системы. Несмотря на положительное влияние на выживаемость, были отмечены побочные эффекты с эндокринными эффектами примерно у 10% пациентов.

Цель исследования – оценить частоту развития иммуноопосредованных нежелательных явлений со стороны щитовидной железы в условиях клинической практики у пациентов со злокачественными опухолями различной локализации в первой и последующих линиях терапии ИКТ.

Методы: Работа выполнена с использованием анамнестических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Лабораторный анализ включал определение уровней ТТГ, Т3, Т4, АКТГ и кортизола в крови. Анализ данных проводился с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты: Частота развития иммуноопосредованного тиреоидита на фоне терапии ИКТ в нашем наблюдении составила 29%. Дебют нарушений щитовидной железы диагностировался в первые 12-16 недель терапии, начинался с гипертиреоза на фоне деструкции щитовидной железы с последующим переходом в стойкий гипотиреоз через 1-3 мес.

Заключение: При анализе профиля безопасности ИКТ у пациентов в нашем исследовании иммуноопосредованные нежелательные реакции не отличались по частоте и спектру от мировой практики. Спектр токсичности не зависел от локализации опухоли.

Для оптимального и эффективного лечения необходима ранняя диагностика поражений щитовидной железы, которую возможно проводить методом лабораторного анализа.

Знание сроков развития нежелательных явлений во время терапии ИКТ позволяет своевременно диагностировать и корректировать осложнения со стороны щитовидной железы и продолжать эффективную терапию.

Ключевые слова: иммуноопосредованная эндокринопатия, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек (ИКТ).

Введение: Появление таких высокоэффективных препаратов как блокаторы мишеней контрольных точек обеспечило увеличение продолжительности безрецидивной жизни, но одновременно поставило новые задачи перед онкологами и эндокринологами [1]. Наиболее часто при терапии опухолей препаратами, ингибирующими контрольные точки передачи иммунного сигнала, поражается щитовидная железа, что обусловлено особенностями иммунного статуса данного органа [1, 2]. Было подтверждено, что нормальная ткань щитовидной железы экспрессирует PD-L1 и PD-L2 белки [3]. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) могут увеличить уровень существовавших до лечения антител [2] и, кроме того, снизить иммунную толерантность даже в нормальной ткани щитовидной железы, что приводит к развитию тиреоидита [3, 4]. Эндокринная ткань не восстанавливается и имеет очень маленький объем, поэтому иммунная деструкция имеет большие последствия для секреции основных гормонов [5]. При развитии клинически значимых иммуноопосредованных нежелательных реакций может потребоваться прекращение противоопухоле-

вой терапии и назначение иммунодепрессантов, в связи с чем ранняя диагностика и своевременная терапия осложнений служат важными критериями успешного проведения противоопухолевой терапии [6].

Регистрация нового класса препаратов-ингибиторов ИКТ существенно изменила подход к терапии рака во всем мире. На основе клинических исследований было доказано увеличение выживаемости пациентов, чувствительных к этому виду лечения, по сравнению с цитостатической терапией.

ИКТ проявляют свой эффект, регулируя иммунный ответ на злокачественные клетки, блокируя обычные тормозные пути регуляции Т-клеток [7].

PD-1 – это гликопротеин, который впервые был идентифицирован японской группой в 1992 году, впоследствии была признана его ключевая роль в регуляции активности Т-клеток.

PD-L1 (B7-H1) был идентифицирован в 2000 г. двумя независимыми группами в лимфоидной ткани, включая Т-клетки, APC, дендритные клетки, макрофаги/моноциты и В-клетки. PD-L1 также обнаруживается в не лимфоид-

ных клетках, таких как эндотелиальные клетки сосудов, клетки щитовидной железы, мышечные клетки, гепатоциты, плацентарные клетки, мезенхимальные стволовые клетки и клетки островков поджелудочной железы [8]. В следующем году был идентифицирован PD-L2 [9].

Однако лечение с применением ИКТ сопровождается широким спектром иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ), связанных с активацией иммунной системы.

Побочные эффекты с эндокринными эффектами примерно у 10% пациентов [5]. Они включают гипофизит, дисфункцию щитовидной железы, инсулин дефицитный сахарный диабет и первичную надпочечниковую недостаточность. Сахарный диабет и первичная надпочечниковая недостаточность являются редкими эндокринными патологиями, связанными с терапией блокаторами мишеней контрольных точек, но могут быть фатальными, если их вовремя не выявить и не лечить [10]. Гипофизит, ведущий к центральной надпочечниковой недостаточности особенно связан с терапией анти-CTLA-4, тогда как дисфункция щитовидной железы часто связана с терапией анти-PD-1 [11].

В исследовании Yamauchi и др. [2] было проанализировано пять последовательных случаев дисфункции щитовидной железы, связанных с терапией ниволумабом. У всех пациентов тиреотоксикоз развился в течение четырех недель после первого приема ниволумаба и нормализовался в течение четырех недель после начала у трех из пяти пациентов. Двое пациентов прекратили терапию ниволумабом из-за сопутствующих нежелательных явлений.

Большинство эндокринопатий проявляются неспецифическими симптомами, что создает диагностическую проблему. Наиболее частым побочным эффектом ИКТ является утомляемость. Из-за этого симптомы могут не приниматься во внимание или приписываются другим причинам. Диагностика также осложняется широким применением кортикостероидов, противорвотных средств (совместно с ИКТ) и эпизодами тяжелого заболевания, вторичного по отношению к иммуносупрессии, что затрудняет диагностическое тестирование [5].

В нашем исследовании изучалась частота эндокринопатий при применении ИКТ у пациентов с различной локализацией злокачественной опухоли, проведено сравнение частоты развития иоНЯ со стороны щитовидной железы в условиях реальной клинической практики с данными исследований и медицинской статистикой.

Все данные были получены при анализе медицинской документации пациентов, получавших Пембролизумаб и Ниволумаб на базе РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала в период с мая 2019 года по май 2021. Данные актуальны по состоянию на 1 марта 2022 года.

Цель исследования – оценить частоту развития иммуноопосредованных нежелательных явлений со стороны щитовидной железы в условиях клинической практики у пациентов с со злокачественными опухолями в первой и последующих линиях терапии ИКТ.

Материалы и методы: Работа выполнена с использованием анамнестических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Лабораторный анализ включал определение уровней ТТГ, Т3,Т4, АКТ и кортизола в крови. Анализ данных проводился с помощью программы Microsoft Excel.

До начала лечения все пациенты прошли комплексное обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, КТ/МРТ органов грудной клетки и брюшной полости или ПЭТ-КТ всего тела, УЗИ органов шеи, оценка функциональности эндокринной системы проводилась по показателям гормонов в сыворотке крови. Другие методы (УЗИ, сцинтиграфия, консультация эндокринолога и т.д.) при обследовании больных с тиреоидной дисфункцией применяли по показаниям.

Эффективность терапии оценивали каждые 6 курсов лечения или при возникновении клинических признаков прогрессирования. Максимальное количество курсов иммунотерапии составило 35 введений. Ответ на лечение оценивали с использованием критериев iRECIST 1.1.

Всего в анализ были включены 55 пациентов в возрасте от 24 до 79 лет (средний возраст 55,9); из них 13 (23,6%) были старше 65 лет, мужчин и женщин было примерно равное количество – 25 и 30 (45,4 % и 54,6 % соответственно).

Распределение пациентов по диагнозу: плоскоклеточный рак головы и шеи – 11, уротелиальный рак – 7, светлоклеточный рак почки – 2, плоскоклеточный рак шейки матки – 4, меланома – 14, мелкоклеточный рак легкого – 1, рак яичников (в рамках РКИ) – 7, плоскоклеточный рак легкого (в рамках РКИ) – 9 пациентов.

36 пациентов находились на терапии ИКТ в монорежиме, у 19 пациентов терапия ИКТ была дополнена химиотерапией (ХТ) по схемам: этопозид+цисплатин, паклитаксел+карбоплатин. ХТ проводили циклами согласно клиническим рекомендациям, от 4 до 6 курсов.

Медиана пребывания пациентов в стационаре составила 1 день.

Медиана наблюдения пациентов составила 13,5 мес. (от 1 до 27 мес. наблюдения). Средний период наблюдения после развития иоНЯ составил 90 дней.

Результаты: У 16 (29%) пациентов в исследовании наблюдалось развитие иммуноопосредованных эндокринопатий. В группе ИКТ + ХТ у пациентов отмечены нарушения работы щитовидной железы, у одного пациента развился иммуно-опосредованный гипофизит. Результаты отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Развитие эндокринопатий на фоне системной противоопухолевой терапии в рамках исследования

иоНЯ	Эндокринные нарушения в группе ИКТ (все) (n)	Эндокринные нарушения в группе ИКТ+ ХТ (все) (n)	Эндокринные нарушения в группе ИКТ (3-4 ст.) (n)	Эндокринные нарушения в группе ИКТ+ ХТ (3-4 ст.) (n)	Всего
Гипотиреоз	7	6	0	0	13
Гипертиреоз	2	0	0	0	2
Гипофизит	0	1	0	1	1
Всего	9	7	0	1	16

У 2 пациентов на 12 неделе терапии ИКТ развилась среднетяжелая степень гипертиреоза, потребовавшая медикаментозной коррекции. Клиническая картина проявилась в виде тахикардии, нестабильной гемодинамики и потребовала терапии β-блокаторами.

В одном случае наблюдалась вторичная надпочечниковая недостаточность вследствие гипопизита 3 степени

с ярко выраженной клинической картиной (гипотонией, нестабильной гемодинамикой, электролитными нарушениями), которая сочеталась с гипотиреозом 2 ст., пациенту потребовалась госпитализация.

В большинстве случаев (81,2%) отмечался гипотиреоз.

В основном в рамках исследования пациенты жаловались на слабость и утомляемость (таблица 2).

Таблица 2 – Жалобы на фоне терапии ИКТ в рамках исследования

Симптомы и признаки	Мужчины (n)	Женщины (n)
Головная боль	0	0
Усталость или слабость	3	4
Нарушение зрения	0	0
Тахикардия	1	1
Всего	4	5

У большинства пациентов гипотиреоз протекал бессимптомно либо имел проявления легкой степени и не требовал медикаментозной коррекции. Среднетяжелая степень гипотиреоза развилась у 2 пациентов с клинической картиной в виде слабости, утомляемости, после консультации эндокринолога пациентам назначена заместительная терапия L-тироксином.

При анализе осложнений у пациентов, получавших лечение в условиях РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала, медиана до развития иоНЯ имела примерно одинаковое среднее время – 12 недель (ДИ 95% 1-5), что соответствует данным литературы [4]. Результаты отражены в таблице 3.

Основным различием оказалось время до разрешения явления: преходящее и быстрое течение отмечалось у ниволумаба (среднее время – 38 против 48 недель).

Таблица 3 – Длительность иммуноопосредованных эндокринопатий на фоне терапии ИКТ в сравнении с литературными данными [4]

Препарат	Кол-во пациентов (n)	Время до начала иоНЯ (недель)		Время до окончания иоНЯ (недель)	
		литературные данные	собственные данные	литературные данные	собственные данные
Пембролизумаб	10	12-16	17	48	59
Ниволумаб	6	12-16	12	38	28

В мировой практике процент любых нарушений функции щитовидной железы на фоне монотерапии анти PD-1 составляет 10% [7] и не влияет на проведение иммунотерапии в дальнейшем. Наши пациенты после регистрации иоНЯ продолжали противоопухолевую терапию, ни в одном случае не потребовалась отмена анти-PD-1-терапии.

Выводы:

Частота развития иммуноопосредованного тиреоидита на фоне терапии блокаторами контрольных точек иммунного пути в нашем исследовании составила 29%.

Дебют нарушений щитовидной железы диагностировался в первые 12-16 недель терапии, начинался с гипертиреоза на фоне деструкции щитовидной железы с последующим переходом в стойкий гипотиреоз через 1-3 мес.

Анализ профиля безопасности ИКТ продемонстрировал ожидаемый спектр нежелательных реакций.

Обсуждение: Как правило, гипотиреоз начинается с преходящей фазы, которая может не иметь симптомов или проявляется неспецифическими симптомами, сходными с таковыми при основном заболевании – слабость, снижение массы тела, тахикардия, изменения со стороны волос и ногтей [1, 12], за которой следует постоянный субклинический или явный гипотиреоз. Исходя из этого был определен спектр жалоб для последующего анализа.

При интерпретации лабораторных результатов необходимо помнить о возможности возникновения вторичного поражения щитовидной железы вследствие гипопизита [1, 4, 5].

Гипопизит в рамках исследования встречался нечасто – в 1,8% случаев, что коррелирует с данными других авторов: тах частота составляет от 1,2% до 0,9% [12]. Чувствительным и специфическим индикатором гипопизита является увеличение гипопизита на рентгенограммах, что может предшествовать клиническому диагнозу гипопизита на несколько недель.

Для обеспечения оптимального лечения и поддержания качества жизни рекомендуется привлекать многопрофильную команду врачей. Ценным членом такой команды является специалист-эндокринолог.

До начала системной противоопухолевой терапии и в процессе лечения необходимо контролировать функцию щитовидной железы.

Регулярный лабораторный скрининг функции щитовидной железы с помощью тестов рекомендуется на исходном уровне, перед каждой дозой иммунопрепаратов, каждые 6-12 недель в течение первых 6 месяцев после завершения лечения. При выявлении отклонений или нарастания симптомов требуется расширение объема обследования.

Лечение эндокринных нарушений не зависит от иммунного ингибитора, который вызывает эти события.

Заключение: При анализе профиля безопасности ИКТ у пациентов в нашем исследовании иммуноопосредованные нежелательные реакции не отличались по частоте и спектру от мировой практики. Спектр токсичности не зависел от локализации опухоли.

Для оптимального и эффективного лечения необходима ранняя диагностика поражения щитовидной железы, которую возможно проводить методом лабораторных анализов.

Знание сроков развития нежелательных явлений во время терапии ИКТ позволяет своевременно диагностировать и корректировать осложнения со стороны щитовидной железы и позволяет продолжать эффективную терапию.

Список использованных источников:

1. Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. Поражение желез внутренней секреции как осложнение иммунотерапии в практике онколога // *Клин. Эксперимент. Тиреодология*. – 2018. – №14 (4). – С. 174-182 [Nuralieva N.F., Troshina E.A., Mel'nichenko G.A. Porazhenie zhelez vnutrennej sekrecii kak oslozhenie immunoterapii v praktike onkologa // *Klin. E'ksperiment. Tiroidologiya*. – 2018. – №14 (4). – S. 174-182 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/ket9875>
2. Yamauchi I., Sakane Y., Fukuda Y., Fujii T., Taura D., Hirata M., Hirota K., Ueda Y., Kanai Y., Kondo E., Sone M., Yasoda A., Inagaki N. Clinical Features of Nivolumab-Induced Thyroiditis: A Case Series Study // *Thyroid*. – 2017. – Vol. 27 (7). – P. 894-901. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0562>
3. Журтова И.Б., Эльгарова Л.В., Губачикова А.М. Иммуноопосредованные нежелательные эндокринные явления при лечении ингибиторами контрольных точек иммунного ответа: клинический случай ниволумаб-индуцированного тиреоидита // *Фарматека*. – 2022. – Т. 29, № 7. – С. 90-94 [Zhurtova I.B., El'garova L.V., Gubachikova A.M. Immunooposredovannyye nezhelelatel'nye endokrinnye yavleniya pri lechenii ingibitorami kontrol'nykh tochek immunnogo otveta: klinicheskij sluchaj nivolumab-inducirovannogo tireoidita // *Farmateka*. – 2022. – T. 29, № 7. – S. 90-94 (in Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2022.7.90-94>
4. Szoln M., Postow M. A., Davies M. J., Pavlick A.C., Plimack E. R., Shaheen M., Veloski C., Robert C. Endocrine-related adverse events

associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management // *Cancer Treat. Rev.* – 2017. – Vol. 58. – P. 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.06.002>

5. Higham C.E., Olsson-Brown A., Carroll P., Cooksley T., Larkin J., Lorigan P., Morganstein D., Trainer P. J., the Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy // *Endocrine Connect.* – 2018. – Vol. 7(7). – P. G1-G7. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0068>

6. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю., Каперко Д.А., Кутехова Г.В. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств // *Безопасность и риск фармакотер.* – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 9-22 [Shubnikova E.V., Bukatina T.M., Vel'c N.Yu., Kaperko D.A., Kutexova G.V. Ingibitory kontrol'nykh tochek immunnogo otveta: novye riski novogo klassa protivopukhoveykh sredstv // *Bezopasnost' i risk farmakoter.* – 2020. – T. 8, № 1. – S. 9-22 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22>

7. Faje A.T., Sullivan R., Lawrence D., Tritos N. A., Fadden R., Klibanski A., Nachtigall L. Ipilimumab-Induced Hypophysitis: A Detailed Longitudinal Analysis in a Large Cohort of Patients With Metastatic Melanoma // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2014. – Vol. 99 (11). – P. 4078-4085. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2306>

8. Hattersley R., Nana M., Lansdown A.J. Endocrine complications of immunotherapies: a review // *Clin. Med. J.* – 2021. – Vol. 21 (2). – P. e212-e222. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0827>

9. Paschou S.A., Stefanaki K., Psaltopoulou T., Lontos M., Koutsoukos K., Zagouri F., Lambrinouaki I., Dimopoulos M.-A. How we treat endocrine complications of immune checkpoint inhibitors // *ESMO Open*. – 2021. – Vol. 6 (1). – Art. no. 100011. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100011>

10. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death // *EMBO J.* – 1992. – Vol. 11. – P. 3887-3895. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x>

11. Chang L.-S., Barroso-Sousa R., Tolaney S.M., Hodi S.F., Kaiser U.B., Min L. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints // *Endocrine Rev.* – 2019. – Vol. 40 (1). – P. 17-65. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00006>

12. Agrawal L., Bacal A., Jain S., Singh V., Emanuele N., Emanuele M., Meah F. Immune checkpoint inhibitors and endocrine side effects: a narrative review // *Postgrad. Med.* – 2020. – Vol. 132 (2). – P. 206-214. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1709344>

АНДАТПА

КЛИНИКАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕ ИММУНДЫҚ БАҚЫЛАУ НҮКТЕСІ ИНГИБИТОРЛАРЫНЫҢ ЭНДОКРИНДІК УЫТТЫЛЫҒЫ

С.З. Сафина¹, Г.К. Мұхамедьярова¹, В. В. Димитриева¹

¹«Профессор М.З. Сигал атындағы РКОД» ДСМ РТ, Қазан, Ресей Федерациясы

Өзектілігі: ингибиторлық препараттардың жаңа класын тіркеуге байланысты иммунологиялық бақылау нүктелері бүкіл әлдемі қатерлі ісік терапиясы айтарлықтай өзгерді. Клиникалық зерттеулерге сүйене отырып, емдеудің осы түріне сезімтал науқастарда цитостатикалық терапиямен салыстырғанда өмір сүрудің жоғарылауы дәлелденді. Бақылау нүктесінің ингибиторлары өздерінің әсерін қатерлі жасушаларға иммундық реакцияны реттеу, Т-жасушаларын реттеудің әдеттегі тежеу жолдарын блоктау арқылы көрсетеді. Цитотоксикалық т-лимфоцитарлық антиген-4 (CTLA-4) және бағдарламаланған жасуша өлімі ақуызының (PD-1) немесе онымен байланысты лигандтың (PD-L1) рецепторлары ингибиторлардың нысаны болып табылады. CTLA-4 антигендік реакцияны бастаудың ерте сатысында әрекет етеді, ал PD-1 және PD-L1 перифериялық тінмен өзара әрекеттесуді модуляциялау арқылы әрекет етеді.

Алайда, бақылау нүктесінің ингибиторларымен (акт) емдеу иммундық жүйенің белсендірілуіне байланысты иммундық жанама жағымсыз құбылыстардың (ион) кең спектрімен бірге жүреді. Өмір сүруге оң әсер еткеніне қарамастан, пациенттердің шамамен 10% - эндокриндік әсерлері бар жанама әсерлер байқалды.

Зерттеудің мақсаты – Бақылау нүктесінің ингибиторларымен емдеудің бірінші және кейінгі желілерінде қатерлі ісіктердің әртүрлі локализациясы бар емделушілерде клиникалық тәжірибе жағдайында қалқаниа безінің иммундық-делдалдық жағымсыз құбылыстарының даму жиілігін бағалау.

Әдістері: Жұмыс анамнездік, зертханалық және аспаптық зерттеу әдістерін қолдану арқылы орындалды. Зертханалық талдау қандағы TSH, T3, T4, АСТН, кортизол деңгейін анықтауды қамтиды. Мәліметтерді талдау Microsoft Excel бағдарламасы арқылы жүзегізілді.

Нәтижелері: иммундық жолдың бақылау нүктелерін блоктаулармен емдеу аясында иммундық тиреоидиттің даму жиілігі біздің бақылауымызда 29% құрады. Қалқаниа безінің бузылуының дебюті терапияның алашқы 12-16 аптасында диагноз қойылды, қалқаниа безінің бузылуы аясында гипертиреоздан басталды, содан кейін 1-3 айдан кейін тұрақты гипотиреозға көшті.

Қорытынды: Біздің зерттеуімізде пациенттердегі АКТ қауіпсіздік профилін талдау кезінде иммундық әсер ететін жағымсыз реакциялар жиілігі мен спектрі бойынша әлдемік тәжірибеден ерекшеленбеді. Уыттылық спектрі ісіктің локализациясына байланысты емес. Оңтайлы және тиімді емдеу үшін қалқаниа безінің зақымдануын ерте диагностикалау қажет, оны зертханалық зерттеулер арқылы жүзеге асыруға болады. АКТ терапиясы кезінде қолайсыз құбылыстардың даму уақытын білу қалқаниа безінің терапиясынан болатын асқынуларды уақтылы диагностикалауға және түзетуге мүмкіндік береді және тиімді терапияны жалғастыруға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: иммундық эндокринопатия, иммунотерапия, бақылау нүктесінің ингибиторлары (акт).

ABSTRACT
ENDOCRINE TOXICITY OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN CLINICAL PRACTICE

S.Z. Safina¹, G.K. Mukhamed'yarova¹, V.V. Dimitrieva¹

¹«State Autonomous Institution of Health «Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan», Kazan, Russian Federation

Relevance: Immunological control points significantly changed cancer therapy worldwide after a new class of inhibitor drugs was registered. Based on clinical studies, this type of treatment was associated with better survival in sensitive patients than cytostatic therapy. Checkpoint inhibitors exert their effect by regulating the immune response to malignant cells, blocking the usual inhibitory pathways of T-cell regulation. The receptors of cytotoxic T-lymphocytic antigen-4 (CTLA-4) and programmed cell death protein (PD-1) or its associated ligand (PD-L1) are the target of inhibitors. CTLA-4 acts at an early stage of triggering an antigenic response, and PD-1 and PD-L1 act by modulating interaction with peripheral tissue

However, treatment with checkpoint inhibitors (ICTs) is accompanied by a wide range of immune mediated adverse events associated with the activation of the immune system. Despite the positive effect on survival, side effects with endocrine effects were noted in about 10% of patients.

The study aimed to assess the incidence of immune mediated adverse events from the thyroid gland in clinical practice in patients with different localization of malignant tumors in the first and subsequent lines of therapy with checkpoint inhibitors.

Methods: The study utilized anamnestic, laboratory, and instrumental tests. Laboratory analysis included determining the blood levels of TSH, T3, T4, ACTH, and cortisol. Data analysis was carried out using the Microsoft Excel program.

Results: The frequency of development of immune mediated thyroiditis against the background of therapy with blockers of control points of the immune pathway in our observation was 29%. The debut of thyroid disorders was diagnosed in the first 12-16 weeks of therapy, beginning with hyperthyroidism against the background of thyroid destruction, followed by a transition to persistent hypothyroidism after 1-3 months.

Conclusion: When analyzing the safety profile of ICTs in patients in our study, immune mediated adverse reactions did not differ in frequency and spectrum from world practice. The spectrum of toxicity did not depend on the localization of the tumor. Early diagnosis of thyroid lesions necessary for optimal and effective treatment can be carried out using laboratory tests. Knowing the timing of the development of adverse events during ICT therapy allows timely diagnosing and correcting complications from the thyroid to continue effective therapy.

Keywords: immune mediated endocrinopathy, immunotherapy, checkpoint inhibitors (ICTs).

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Сафина С.З., Мухамедьярова Г.К.; научный дизайн – Сафина С.З.; исполнение заявленного научного исследования – Димитриева В.В., Мухамедьярова Г.К.; интерпретация заявленного научного исследования – Сафина С.З., Мухамедьярова Г.К., Димитриева В.В.; создание научной статьи – Сафина С.З., Мухамедьярова Г.К., Димитриева В.В.

Сведения об авторах:

Сафина Суфия Зыевна – к.м.н., зав. отд. химиотерапии №3, руководитель клиники химиотерапии ГАУЗ «РКОД МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала», Казань, Российская Федерация, тел. +7(843)2022340, e-mail: ksafin@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5309-8406;

Мухамедьярова Гульнара Камиловна – врач-онколог отд. химиотерапии №3, нач. отдела научного развития и телемедицинских технологий ГАУЗ «РКОД МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала», Казань, Российская Федерация, тел. +7(843)2022337, e-mail: mukhamediarova.gk@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5913-1051;

Димитриева Виктория Валерьевна (корреспондирующий автор) – врач-онколог отд. химиотерапии №3 ГАУЗ «РКОД МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала», Казань, Российская Федерация, тел. +77(843)2022337, +79003326962, e-mail: vikusik_dimitrieva@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4126-0661.

Адрес для корреспонденции: Димитриева В.В., ул. Г. Ахунова, д. 18, кв. 92, г. Казань, Республика Татарстан 420064, Россия.