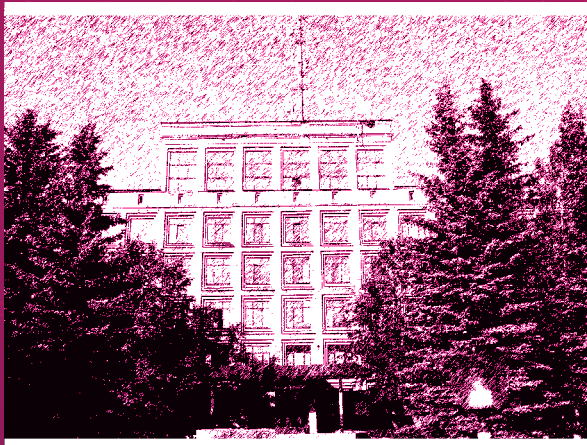




ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России

ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Руководство по коррекции иммуно-опосредованных нежелательных явлений при применении иммунотерапии

Проценко С.А., Новик А.В., Анохина Е.М.,
Семенова А.И., Берштейн Л.М., Телетаева Г.М.,
Латипова Д.Х., Оганесян А.П.,
Балдуева И.А., Семиглазова Т.Ю.

BIOSCAD
Biotechnology Company





СОДЕРЖАНИЕ

Список используемых сокращений3

Введение4

Обследование до начала иммунотерапии9

Обследование в процессе иммунотерапии11

Обследование больных с развившимися иоНЯ11

Алгоритм действия при частных иоНЯ12

Особенности купирования редких иоНЯ.....34

Принципы терапии.....42

Заключение45

Список литературы.....46

ГЛОССАРИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БАЛ	бронхоальвеолярный лаваж
ВГН	верхняя граница нормы
ГКС	глюкокортикостероиды
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИЛ	интерлейкин
ИНФ	интерферон
иоНЯ	иммуноопосредованные нежелательные явления
КТ	компьютерная томография
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МРТ	магнитно-резонансная томография
НЯ	нежелательное явление
ППТ	площадь поверхности тела
СРБ	С-реактивный белок
ССД	синдром Стивенса-Джонсона
ТЗ	трийодтиронин
Т4	тироксин
ТТГ	тиреотропный гормон
ТЭН	токсический эпидермальный некролиз
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФВД	функция внешнего дыхания
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФНО	фактор некроза опухоли
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	электрокардиограмма
GAD	титр антител к глютаматдекарбоксилазе



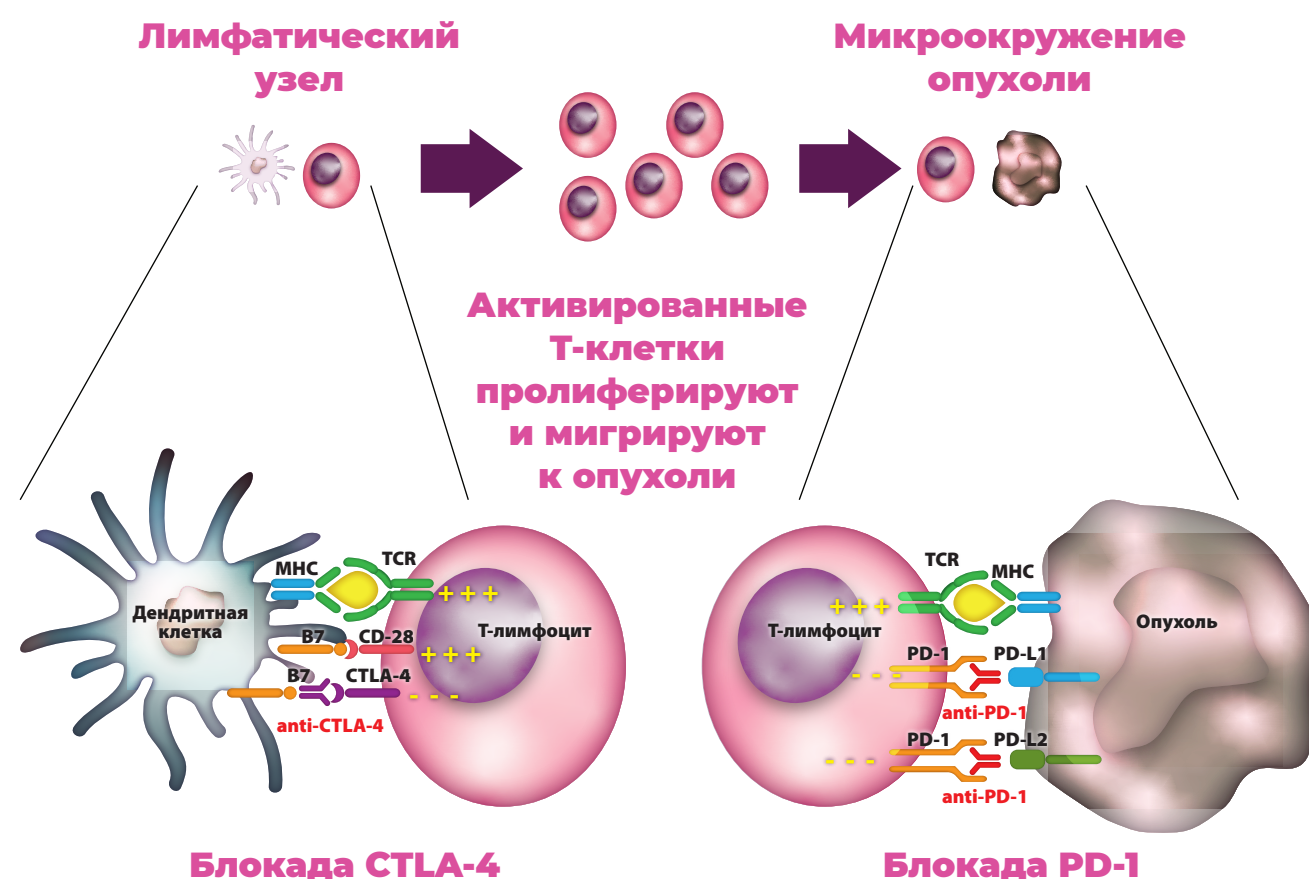
Введение

Иммунотерапия — лечение иммунологическими препаратами с целью воздействия на иммунную систему для получения лечебного эффекта при различных заболеваниях, в том числе злокачественных опухолях.

В последние годы иммунотерапия произвела революцию в области системного противоопухолевого лечения и вышла на первый план в лечении многих диссеминированных злокачественных заболеваний наряду с гормональной, таргетной терапией и химиотерапией, а также нашла свое место в адъювантном лечении агрессивных онкологических заболеваний с высоким риском прогрессирования.

После внедрения в клиническую практику нового класса иммунотерапевтических препаратов в благоприятную сторону изменился прогноз для многих онкологических больных. В 2015 году современная иммунотерапия была признана Американским Обществом Клинической Онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) главным достижением в области онкологии [5]. А в октябре 2018 года была присуждена James P. Allison и Tasuku Honjo Нобелевская премия за разработку новой иммунологической методики терапии злокачественных опухолей, которая основана на удалении факторов, угнетающих развитие иммунного ответа. Новый класс препаратов получил название блокаторов иммунного ответа или блокаторов контрольных точек.

Рис. 1. Механизм действия иммуноонкологических препаратов



В 2011 году арсенал лекарственной терапии метастатической меланомы кожи расширился за счет включения ипилимумаба — блокатора рецептора CTLA4, который впервые продемонстрировал увеличение показателей общей выживаемости, воздействуя исключительно на иммунную систему [13].

В результате дальнейшего изучения противоопухолевого иммунного ответа первые препараты из группы ингибиторов PD-1 пембролизумаб и ниволумаб были одобрены FDA для лечения больных диссеминированной меланомой кожи в сентябре и декабре 2014 года соответственно.

Новый класс иммуноонкологических препаратов на сегодняшний день подразделяется на 3 группы — антитела к антигену цитотоксических Т-лимфоцитов CTLA4 (ипилимумаб, тремелимумаб), блокаторы рецептора программируемой клеточной гибели PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб, цемиплимаб), блокаторы лиганда-1 белка программируемой гибели PD-L1 (дурвалумаб, атезолизумаб, авелумаб).

Важнейшей отличительной особенностью современной иммунотерапии является её универсальность, что подтверждается эффективностью препаратов при различных злокачественных опухолях.

Эффективность применения ингибиторов иммунологических контрольных точек была первоначально продемонстрирована у больных метастатической меланомой и немелкоклеточным раком легкого, в дальнейшем к этому списку добавился светлоклеточный рак почки, плоскоклеточный рак головы и шеи, уротелиальный рак, лимфома Ходжкина, рак желудка, гепатоцеллюлярный и колоректальный рак, все злокачественные опухоли с наличием микросателлитной нестабильности, и, по всей видимости, скоро появятся новые показания для применения данной группы препаратов. Успешность иммунотерапии в достижении противоопухолевого эффекта возродила интерес к этому лечебному подходу. В настоящее время активно изучаются различные направления иммунотерапии, такие как адоптивная клеточная терапия, применение цитокинов, антиблокирующая терапия. Разрабатываются также новые мишени и классы ингибиторов контрольных точек.

Терапия ингибиторами контрольных точек наряду с доказанной эффективностью обладает широким спектром нежелательных явлений (НЯ), получивших название иммуноопосредованных.

Иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) — особый класс нежелательных явлений, возникающих при иммунотерапии злокачественных новообразований и связанных с избыточной активацией иммунной системы.

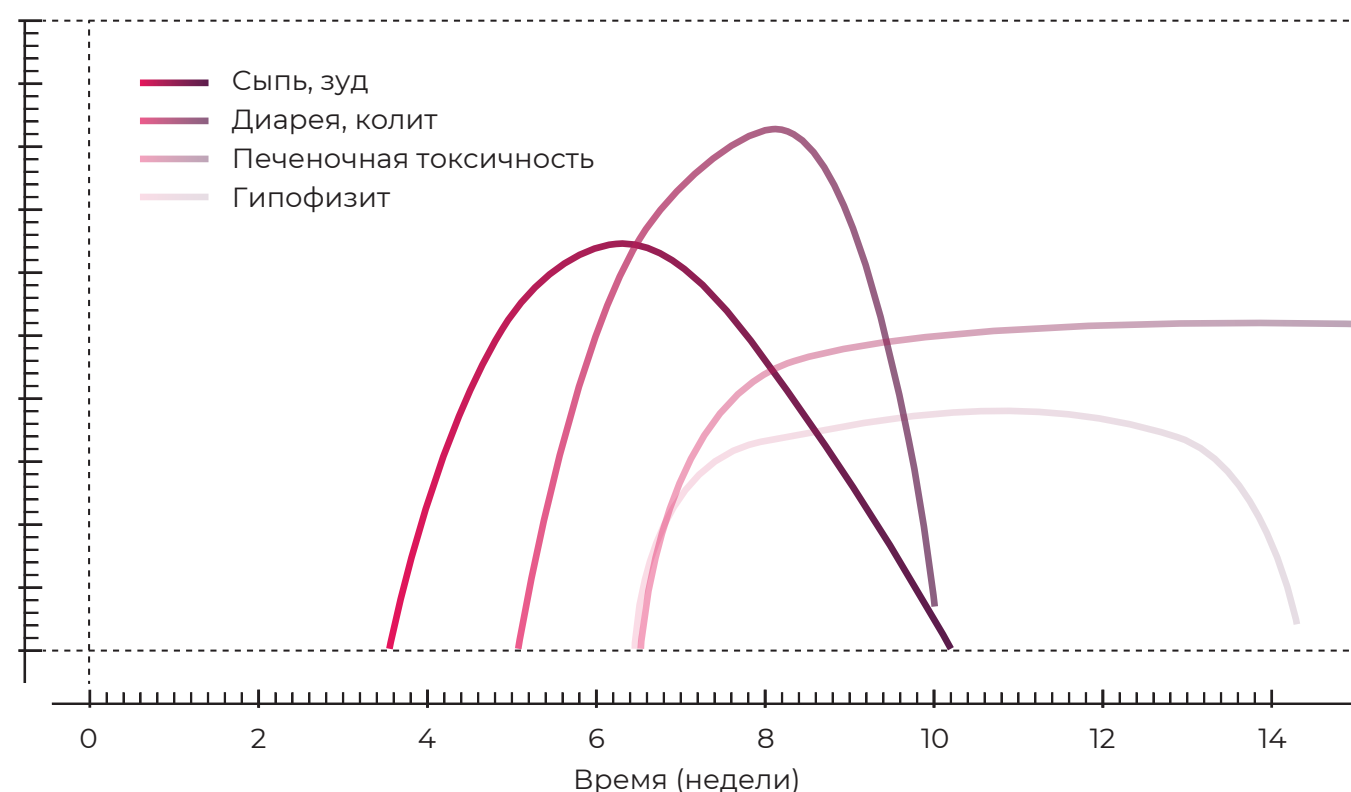
Для большинства видов иммунотерапии характерен схожий спектр иоНЯ. ИоНЯ могут возникать в разных органах-мишенях: коже, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), печени, почках, гипофизе, щитовидной железе, легких, органах зрения, нервной системе, миокарде и др. [16,7,17,14].

Развитие нежелательных явлений при терапии иммуноонкологическими препаратами тесно связано с их механизмом действия, а именно с подавлением процессов торможения иммунной системы, в результате чего может возникнуть аутоиммунное воспаление как проявление аутоагрессии против своих же клеток и тканей, которое не является целью иммунотерапии.

В исследовании A. Bertrand развитие иоНЯ различной степени тяжести наблюдалось у 72 % больных метастатической меланомой кожи, получавших терапию ипилимумабом, из них 24% имели тяжелую степень, отмечены летальные исходы [3]. Среднее время до развития иоНЯ 2–4 степени тяжести составляет 6.86 недель от начала лечения. Но стоит отметить вариабельность этого показателя, так как иоНЯ могут проявляться и через несколько месяцев после окончания лечения (рис.2) [19].



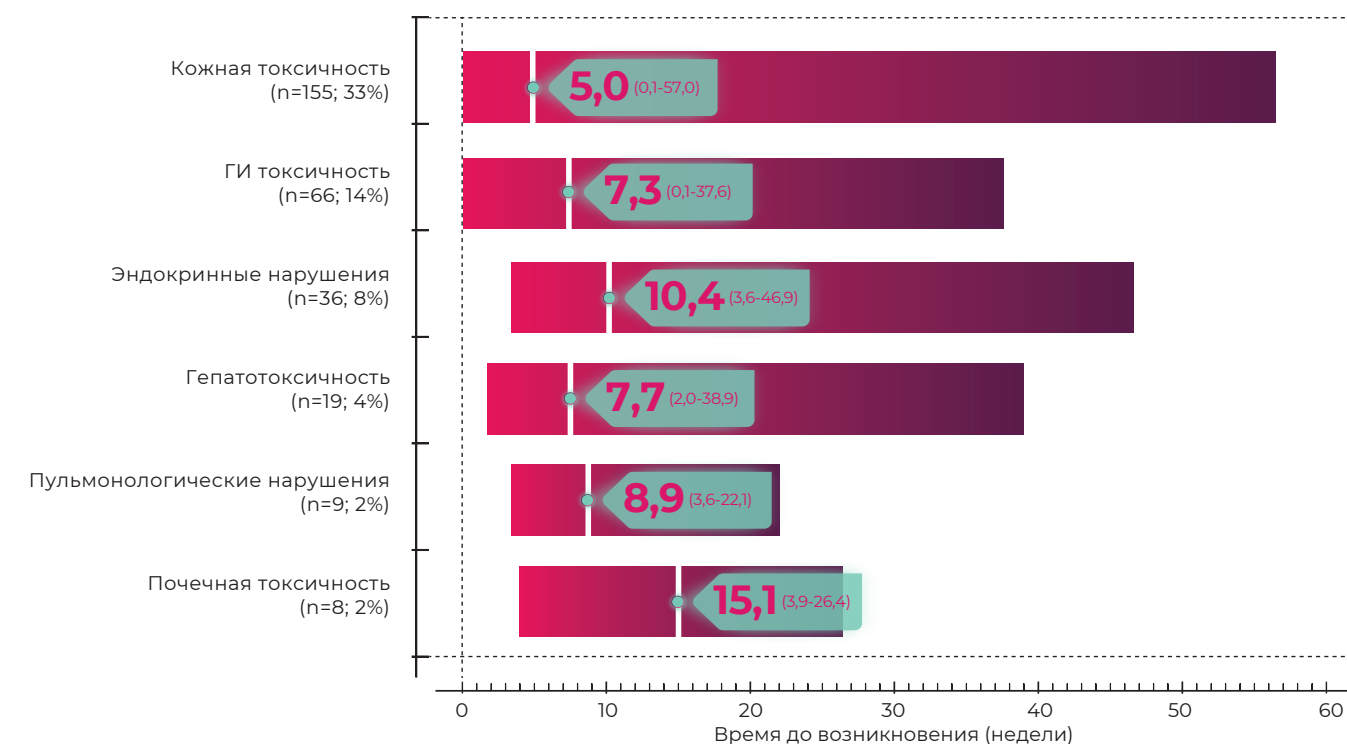
Рис. 2. Время наступления иммуноопосредованных нежелательных явлений от начала терапии ипилимумабом [21]



Наиболее частыми иоНЯ терапии анти-PD-1 моноклональными антителами являются слабость, кожная токсичность, кашель, диарея, снижение аппетита, обстипация, артралгии [18]. Среднее время манифестации иоНЯ любой степени тяжести при терапии анти-PD-1 (ниволумабом) варьируется от 5,0 до 15,1 недели с наиболее ранним началом кожной (5,0 недель) или гастроинтестинальной токсичности (7,3 недель) (рис. 2).

Эндокринные иоНЯ имеют наибольшее среднее время разрешения, так как даже при отсутствии клинических симптомов активности данных иммунологических осложнений сохраняется постоянная потребность в проведении заместительной гормональной терапии [20].

Рис. 3. Время начала иммуноопосредованных нежелательных явлений терапии ниволумабом



Частота развития иоНЯ 3-4 степени тяжести составила в исследованиях ниволумаба и пембролизумаба – 4–10%, в исследованиях комбинации ниволумаба и ипилимумаба – 54–55% [8]. В отличие от ипилимумаба, при терапии ингибиторами PD-1 реже отмечается развитие явлений гастроинтестинальной токсичности. Особенностью препаратов этой группы является возникновение пневмонитов (1-5% случаев). В литературе описаны случаи гибели пациентов от пневмонитов 3-4 степени тяжести [15]. В целом, смертность от осложнений лечения ингибиторами блокаторов иммунного ответа составляет менее 1% [3].



Опасность развития жизнеугрожающих иоНЯ, особенности их возникновения и развития требуют от врача, проводящего иммуноонкологическое лечение, дополнительного внимания к больному, его информирования о возможном развитии подобных осложнений как в процессе лечения, так и после окончания курса терапии. Практически все описанные на сегодня случаи летальных исходов от иоНЯ были связаны с поздним обращением больных или их отказом от своевременного и адекватного лечения. Важным моментом является достижение взаимопонимания между пациентом и лечащим врачом в основополагающих моментах лечебного процесса и динамического наблюдения, так как ранняя диагностика и адекватное лечение нежелательных явлений имеют решающее значение для сведения к минимуму вероятности развития жизнеугрожающих состояний на фоне терапии ингибиторами контрольных точек [4]. В настоящее время разработаны алгоритмы диагностики и лечения иоНЯ, которые дают поэтапные рекомендации по их выявлению и купированию [1,2,12].

На сегодняшний день спектр токсичности терапии ингибиторами контрольных точек по данным множества исследований признан приемлемым, а накопление опыта клинического применения иммуноонкологических препаратов способствует дальнейшему снижению частоты несвоевременно выявленных иоНЯ, что улучшает общие результаты лечения [9,11].

Данное методическое пособие посвящено более детальному разбору алгоритмов диагностики и лечения иоНЯ с целью адаптации к рутинному применению в клинической практике врача-онколога.

Обследование до начала иммунотерапии

Сегодня существует множество методов иммунотерапии, но лишь некоторые из них проводятся выраженными иоНЯ, требующими своевременного выявления и коррекции. К препаратам, ассоциированным со сравнительно частым возникновением иоНЯ, относятся ингибиторы иммунологических контрольных точек (CTLA-4 и PD-1 / PDL-1). Лечение иоНЯ регламентируется в рамках одних рекомендаций, так как иоНЯ имеют схожие механизмы развития. Многие симптомы могут появляться самостоятельно или в составе какого-либо синдрома, как правило, характеризующегося более тяжелым течением и разнообразием клинической картины.

Оценка степени тяжести иоНЯ проводится по общим критериям Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCAE, V 5.0).

Определение риска иоНЯ должно быть проведено до начала иммунотерапии. С целью выявления иоНЯ анализ клинических данных во время терапии должен проводиться на каждом визите пациента, лабораторные показатели оцениваются каждые 2–4 нед. в зависимости от риска развития того или иного иоНЯ. Пациент должен быть предупрежден о необходимости сообщать лечащему врачу о возникновении любых новых симптомов в начале, в процессе и после окончания лечения.

В план обследования входят:

- **сбор жалоб и анамнеза:** должен быть направлен на выявление хронических и иммуноопосредованных заболеваний, перенесенных инфекционных заболеваний, травм и оперативных вмешательств. Следует с особой тщательностью расспросить пациента о любой сопутствующей терапии (ГКС, иммунодепрессанты, препараты, действующие на тиреоидную функцию, стероидные контрацептивы, антидиабетические препараты), получаемой им до и в процессе иммунотерапии, а также о любых иоНЯ, отмечавшихся ранее;
- **физикальное обследование;**
- **клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой;**
- **биохимический анализ крови:** общий белок, альбумин, ЩФ, амилаза, АСТ, АЛТ, билирубин общий, электролиты (калий, натрий, кальций), креатинин, глюкоза, липаза, мочевины, мочевиная кислота, С-реактивный белок
- **эндокринологическое обследование: свТЗ, свТ4, ТТГ, АТА, кортизол, глюкоза** в плазме крови и моче. **При выявлении отклонений** в результатах эндокринологического обследования или симптомов, которые могут свидетельствовать о нарушениях в эндокринной системе, обязательна **консультация эндокринолога.**



- Могут быть использованы следующие лабораторные обследования при выявлении подозрений на нарушения в эндокринной системе: гликозилированный гемоглобин, С-пептид (подозрительным считается снижение менее 3,0 нг/мл), кетоновые тела в моче, КЩР; при попытке выявления сахарного диабета 1 типа – определение титра антител к глютаматдекарбоксилазе (GAD, или GADA; нормальное значение не выше 1 ЕД/мл). При несахарном мочеизнурении: оценка объема потребляемой и выделяемой жидкости, удельного веса мочи. Характер и степень тяжести нарушений в эндокринной системе должны быть установлены и скорректированы до начала иммунотерапии.
- УЗИ щитовидной железы;
- **общий анализ мочи;**
- оценка состояния органов грудной клетки;
- **ЭКГ;**
- **ФВЛЖ;**
- ФВД;
- SpO₂.

По показаниям проводятся дополнительные обследования:

- для женщин детородного возраста – тест на беременность;
- уровень ФСГ и ЛГ (при сохраненном менструальном цикле отмечать его день при взятии крови);
- для мужчин – уровень тестостерона;
- билирубин прямой в сыворотке крови;
- при меланоме обязательным является определение уровня ЛДГ;
- консультация гастроэнтеролога и ЭГДС при наличии хронических патологических процессов в ЖКТ с минимальной активностью или неактивных;

Выявление хронического сопутствующего заболевания в активной фазе, острого инфекционного процесса является противопоказанием для начала лечения иммунологическими препаратами.

Обследование в процессе иммунотерапии

Частота обследований пациентов зависит от характера применяемой иммунотерапии и риска возникновения того или иного НЯ в процессе лечения. При проведении дискретного лечения (введение препаратов 1 раз в несколько недель, либо циклами терапии) обследование рекомендуется перед каждым введением/циклом лечения. При выявлении какого-либо иоНЯ наблюдение за больными должно быть интенсифицировано в соответствии с клинической ситуацией.

При подозрении на наличие иоНЯ необходимо, в первую очередь, исключить возможные альтернативные причины развития подобного НЯ.

Если по данным дообследования не выявлена другая этиология, симптомы НЯ должны быть расценены как иммуноопосредованные.

В спорных клинических ситуациях для окончательной верификации иоНЯ возможно рассмотрение целесообразности выполнения биопсии доступного очага с последующими цитологическим или гистологическим исследованиями (выявление лимфоцитарной инфильтрации) при условии наличия технической оснащенности, опыта хирурга в проведении подобных манипуляций, отсутствия риска для жизни пациента.

Обследование больных с развившимися иоНЯ

Частота обследования и интенсивность наблюдения за больными с развившимися иоНЯ определяется, прежде всего, тяжестью иоНЯ и эффективностью терапии.

После окончания иммунотерапии мониторинг за пациентом с целью оценки возможных иоНЯ должен проводиться не менее 3 мес. с использованием графика, аналогичного графику во время терапии.



Алгоритм действия при частых иоНЯ

По частоте возникновения иоНЯ могут быть разделены на:

Очень частые (> 10-20%)

- со стороны кишечника (колит, диарея)
- со стороны кожи (сыпь, зуд)

Частые (< 10-20%)

- со стороны печени (гепатит, повышение уровня ферментов печени АСТ и АЛТ)
- со стороны эндокринной системы (гипофизит, тиреоидит, недостаточность надпочечников)
- со стороны дыхательной системы (пульмонит)

Редкие (1-2%)

- нейротоксичность (периферическая сенсорная нейропатия, миастения, синдром Гийена-Барре)
- гематологическая токсичность (анемия, тромбоцитопения)
- сердечно-сосудистая (миокардиты, перикардиты, васкулиты)
- офтальмологическая (блефариты, конъюнктивиты, увеиты)
- почечная токсичность (нефриты)
- нарушение функции поджелудочной железы (эндокринной и экзокринной)
- синдром выброса цитокинов и др.

Для наиболее частых иоНЯ разработаны отдельные алгоритмы, которым следует отдавать предпочтение при лечении соответствующих НЯ.

Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны кожи

1. Диагностика до начала лечения

До начала терапии ингибиторами контрольных точек необходим осмотр и тщательной сбор анамнеза с целью выявления патологий кожи: псориаз, экзема, атопический дерматит, себорейный дерматит, аллергические реакции по типу крапивницы, наличие синдромов Стивена-Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН) в анамнезе, распространенные грибковые и паразитарные заболевания кожи и слизистых оболочек, злокачественные образования кожи.

При длительно существующих или впервые выявленных заболеваниях кожи необходимо получение консультации дерматолога на предмет определения этиологии и активности заболевания, выполнение соскобов и посевов с кожи, дерматоскопического исследования.

Кожные заболевания в фазе обострения или выявление ССД и ТЭН являются противопоказанием для начала лечения иммуноонкологическими препаратами.

При распространенных грибковых и паразитарных кожных патологиях специфическая терапия должна быть проведена до начала лечения препаратами контроля иммунных точек.

2. Симптомы иоНЯ со стороны кожи

Сыпь, шелушение, кожный зуд, волдыри на коже или язвы во рту или на других слизистых оболочках, повышение температуры тела, появление кожных геморрагий.

В течение терапии иммуноонкологическими препаратами могут возникнуть жизнеугрожающие иммуноопосредованные дерматиты, такие как генерализованное эксфолиативное, с поражением всех слоев изъязвление кожи, язвенный или буллезный некроз кожи, синдром Стивенса-Джонсона (ССД) или токсический эпидермальный некролиз (ТЭН).

Если не выявлена другая этиология, признаки и симптомы дерматита должны быть расценены как иммуноопосредованные.



Степень тяжести определяется по общим критериям Национального института рака, версии 5.0 (NCI CTCAE, v 5.0).

НЯ	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяже- лые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожаю- щие)
Сыпь	Элементы сыпи покрывают <10% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью	Элементы сыпи покрывают 10-30% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, связаны с психологическим воздействием; ограничение работоспособности	Элементы сыпи покрывают >30% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, связаны с психологическим воздействием; ограничение обслуживания, показаны пероральные антибиотики при локальных суперинфекциях	Папулы и/или пустулы, покрывающие любой % площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, сопровождаются распространенной суперинфекцией, при которой показаны внутривенные антибиотики, жизнеугрожающие последствия.
Синдром Лайела, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	-	-	-	Шелушение кожных покровов, покрывающее > 30% площади поверхности тела, с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура или отслоение кожи)
Синдром Стивенса-Джонсона (ССД)	-	-	Отслоение кожи менее 10% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)	Отслоение 10-30% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)

Дополнительные обследования при наличии кожной токсичности:

- Оценка состояния слизистых оболочек
- Оценка функции печени и почек (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, мочевины)
- Определение уровня IgE, триптазы.
- Консультация дерматолога.

Рис. 4. Кожная токсичность 3 ст. на фоне анти-PD-L1 терапии: синдром Стивенса-Джонсона





Рис. 5. Осложнение Анти-PD-1 терапии: кожная сыпь 3 ст.



3. Лечение иоНЯ со стороны кожи

В качестве иммуносупрессивной терапии последовательно используются **системные ГКС в дозе 1 мг/кг, в случае неэффективности – 2 мг/кг** (по преднизолону). При отсутствии эффекта в течение 48 часов терапию усиливают. При неэффективности преднизолона в дозе 2 мг/кг возможно добавление к терапии инфликсимаба в дозе 5 мг/кг 1 раз в 2 нед. (повторное введение только при наличии клинического эффекта и сохраняющихся признаках сыпи ≥ 3 ст.), или циклофосфида в дозе 100 мг/сут. внутрь, или микофенолата мофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день.

Указанные препараты принимаются до купирования НЯ до уровня 2 ст. и далее отменяются полностью. Прием ГКС в дозе 2 мг/кг в это время продолжается с последующим медленным титрованием дозы вниз. Длительность снижения дозы ГКС должна быть не менее 1 мес. Необходимо отметить, что в случае сохранения иоНЯ со стороны кожи ≥ 2 ст. > 12 нед. иммунотерапевтический препарат, вызвавший данное иоНЯ, должен быть отменен полностью. При уменьшении токсичности до 1 ст. и менее в сроки до 12 нед., возможно продолжение терапии.

Таблица 1. Алгоритм действия при иоНЯ со стороны кожи

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1 ст., 2 ст. с улучшением в течение 7 дней	2 ст. без улучшения в течение 7 дней	3 или 4 ст.	Отсутствие улучшения в течение 48 ч. при 3 или 4 ст.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение лечения	Перерыв в лечении ¹	Перерыв в лечении ¹	Перерыв в лечении ¹
Симптоматическая терапия	Топические ГКС² ; при зуде — антигистаминные препараты внутрь	При зуде — антигистаминные препараты внутрь или топические ГКС ² III-IV класса	При зуде — антигистаминные препараты внутрь или полидоканол	При зуде — антигистаминные препараты или полидоканол; антибиотики широкого спектра, инфузионная терапия при необходимости
Иммуносупрессивные средства	Нет	ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут.)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут.)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут.) и либо инфликсимаб 5 мг/кг, либо циклофосфамид в дозе 100 мг/сут. внутрь либо микофенолата мофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день внутрь

1. Полная отмена терапии при отсутствии улучшения более 12 нед.
2. Топические ГКС III и IV класса (1) очень сильные: клобетазолапропионат, хальцинонид; 2) сильные: бетаметазон, будесонид, мометазонафурат, гидрокортизона 17-бутират, дексаметазон, триамцинолонаацетонид, метилпреднизолонаацетонат, флуметазонапивалат, флуоцинолонаацетонид, флутиказонапропионат).



При подозрении на ССД и ТЭН приостановить лечение и направить пациента в специализированное учреждение для обследования и лечения. Если диагноз ССД или ТЭН подтверждается, то терапия иммуноонкологическими препаратами полностью прекращается.

При появлении геморрагического кожного синдрома целесообразно добавление к терапии системной гемостатической терапии (Дицинон, Транексам).

Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны печени

1. Диагностика до начала лечения

До начала терапии иммуноонкологическими препаратами необходимо провести обследование гепатобилиарной системы, которое включает оценку биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин, прямой билирубин, ЛДГ), клинического анализа крови и коагулограммы, выполнение специфических анализов для выявления вирусных гепатитов (HBsAg, HCV), проведение рентгенологических исследований для исключения структурных изменений и вторичного поражения печени (УЗИ, КТ, МРТ органов брюшной полости), тщательный сбор анамнеза для выявления травм печени, оперативных вмешательств и интоксикаций в анамнезе.

При длительно существующих или впервые выявленных вирусных гепатитах В и С, циррозе печени необходимы консультации инфекциониста и/или гастроэнтеролога, врача-гепатолога на предмет определения активности заболевания.

Активная фаза вирусных гепатитов и цирроз печени в стадии декомпенсации, наличие синдромов печеночно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии, печеночной энцефалопатии являются противопоказанием для начала лечения ингибиторами контрольных точек.

Длительно существующее повышение уровня общего и прямого билирубина в анамнезе без выявленной патологии печени, не корректируемое диетой и проведением гепатотропной терапии, требует проведения специфического исследования для исключения синдрома Жильбера

2. Симптомы иоНЯ со стороны печени

Повышение уровня трансаминаз, общего и прямого билирубина, эктеричность кожи и склер, выраженные тошнота и рвота, снижение аппетита, боль в правом подреберье, сонливость, апатия, потемнение мочи, светлый кал, кожный зуд без явлений сыпи, повышение температуры тела, повышение кровоточивости, появление экхимозов и гематом.

Необходимо исключить инфекционную этиологию и рассмотреть необходимость проведения дообследования с применением рентгенологических исследований. Если не выявлена другая этиология, то характерные для гепатита изменения лабораторных показателей должны быть расценены как иммуноопосредованные.

Степень тяжести определяется по общим критериям Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCAE, V 5.0).

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
АЛТ	ВГН - 3 x ВГН	3 x ВГН - 5 x ВГН	5 x ВГН– 20,0 x ВГН	>20 x ВГН
АСТ	ВГН - 3 x ВГН	3 x ВГН - 5 x ВГН	5 x ВГН– 20,0 x ВГН	>20 x ВГН
Общий билирубин	ВГН - 1,5 x ВГН	1,5 x ВГН - 3 x ВГН	3 x ВГН – 10,0 x ВГН	>10 x ВГН

При подтверждении диагноза синдрома Жильбера и метастатическом поражении печени лабораторные показатели, которые были повышены до 2 степени тяжести до начала терапии без тенденции к повышению уровня, не расцениваются как иоНЯ.

Дополнительные обследования при наличии нарушения функции печени:

- Определение HBsAg, HCV
- Определение CMV
- Оценка прямого и непрямого билирубина
- Оценка наличия опухолевых очагов в печени, признаков портальной гипертензии, тромбоза вен печени (КТ с контрастированием, МРТ с контрастированием, УЗИ печени).



3. Лечение иоНЯ со стороны печени

Таблица 2. Алгоритм действия при иоНЯ с поражением печени

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению ступени лечения	1 ст.	2 ст.	3 и 4 ст.	Неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 72 ч.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ¹	Постоянная отмена терапии	Постоянная отмена терапии
Симптоматическая терапия	Диета ³ , оральная гидратация >2 л/сут., гепатотропные препараты ⁴	Диета ³ , оральная гидратация >2 л/сут, инфузионная терапия > 1 л/сут., гепатотропные препараты ⁴	Диета ³ , оральная гидратация >2 л/сут, инфузионная терапия > 1 л/сут., гепатотропные препараты ^{4,7}	Диета ³ , оральная гидратация >2 л/сут, инфузионная терапия > 1 л/сут., гепатотропные препараты ⁴ , антибиотики широкого спектра ⁷
Иммуносупрессивные средства	Не показаны	ГКС ⁵ в дозе 1 мг/кг в сутки внутрь	ГКС ⁵ в дозе 2 мг/кг в сутки	ГКС ⁵ в дозе 4 мг/кг в сутки, рассмотреть вопрос о добавлении других иммуносупрессивных средств (микофенолата мофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день, при неэффективности в течение 5-7 дней – смена на такролимус 0,1-0,15 мг/кг в день) ^{2,6}

1. При самостоятельном снижении показателей до 1 степени или исходного уровня в течение 5-7 дней возможно возобновление терапии.
2. При дальнейшей неэффективности терапии в качестве терапии отчаяния возможно однократное введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг. Введение инфликсимаба необходимо, по возможности, избегать из-за риска дальнейшего повреждения печени, вызванного данным препаратом.
3. Используется стол №5 по Певзнеру.
4. Возможно использование любых препаратов, направленных на улучшение функции печени: адеметионин по 800 мг 2 раза в день внутрь или 1 раз в день в/в, эссенциале (эссенциальные фосфолипиды или Эссенциале Форте Н) по 2 капс. 3 раза в день.
5. Дозы по преднизолону.
6. Указанные препараты принимаются до купирования иоНЯ до уровня 2 ст. и далее отменяются полностью. Прием ГКС в дозе 2 мг/кг в это время продолжается с последующим медленным титрованием дозы вниз.
7. Оценка функции печени (АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин) каждый день, при достижении улучшения – 1 раз в нед. до 1 ст.

При выявлении симптомов печёочно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии, повышении кровоточивости, появлении экхимозов и гематом, нарушений со стороны системы свертывания крови, появлении неврологической симптоматики, симптомов угнетения сознания в виде сопора, комы требуется проведение системной гемостатической и интенсивной терапии в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации.

Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны ЖКТ (мукозиты, колит, диарея)

1. Диагностика до начала лечения

Перед началом терапии иммуноонкологическими препаратами следует тщательно собрать анамнез на предмет наличия сопутствующей патологии (язвенный колит, болезнь Крона и др.), полученных травм, проведенных оперативных вмешательств и перенесенных инфекционных заболеваний с поражением ЖКТ (дизентерия, холера).

Наличие патологии ЖКТ в активной фазе является противопоказанием для начала лечения ингибиторами блокаторов иммунного ответа.

При выявлении в анамнезе хронических заболеваний ЖКТ без клинических проявлений, рекомендовано получение консультации гастроэнтеролога до начала терапии иммуноонкологическими препаратами для подтверждения ремиссии заболевания.

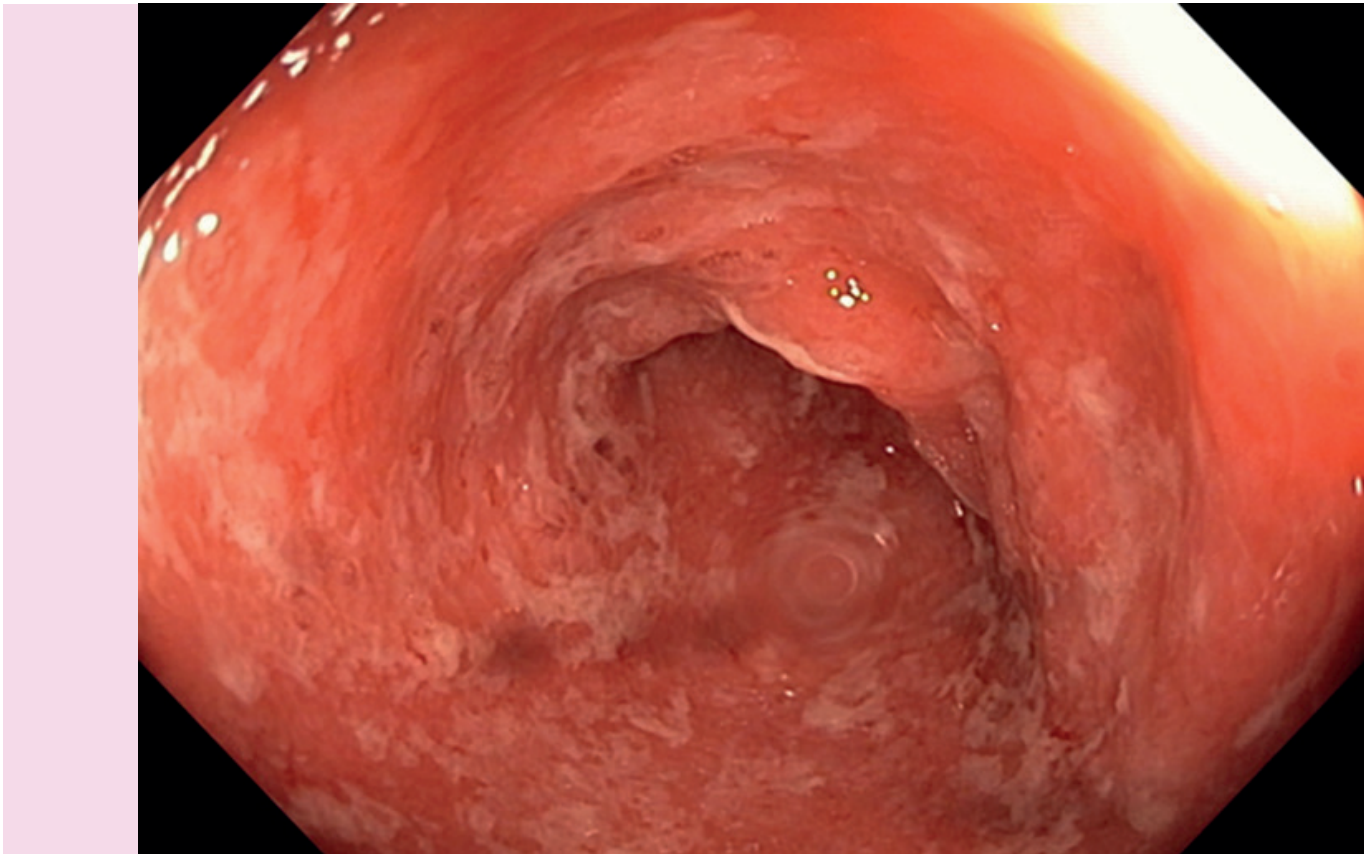
При минимальных клинических проявлениях активности заболевания, необходимо выполнить диагностические ЭГДС и колоноскопию с биопсией с последующей консультацией гастроэнтеролога с целью исключения обострения патологии.

2. Симптомы иоНЯ ЖКТ

Диарея, не связанная с погрешностями в диете, выраженная перистальтика кишечника, тенезмы, примесь слизи, крови в стуле, темный дегтеобразный вязкий стул, выраженная боль в животе или болезненность при пальпации живота, симптомы раздражения брюшины, отсутствие стула, явления кишечной непроходимости, повышение температуры тела.



Рис. 6. Эндоскопическая картина эрозивно-язвенного колита 4 ст. тяжести на фоне анти-CTLA-4 -терапии



Необходимо исключить инфекционную этиологию и рассмотреть необходимость проведения эндоскопических исследований при тяжелых и стойких случаях. Если не выявлена другая этиология, симптомы энтероколита должны быть расценены как иммуноопосредованные.

Степень тяжести определяется по общим критериям Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCAE, V 5.0).

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Диарея	Учащение стула на 1-3 раза за сутки по сравнению с исходным уровнем.	Учащение стула на 4-6 раз в сутки по сравнению с исходным уровнем; не нарушает повседневной активности.	Учащение стула на 7 или более раз в сутки по сравнению с исходным уровнем; недержание кала; препятствует повседневной активности. Показана госпитализация	Учащение стула более чем на 10 раз в сутки по сравнению с исходным уровнем; показана интенсивная терапия
Колит (гастроэнтероколит)	Бессимптомный, лечение не требуется	Боли в животе, слизь или кровь в стуле	Выраженные боли в животе, перитонеальные симптомы.	Жизнеугрожающие последствия, показана срочная терапия

Дополнительные обследования при подозрении на наличие колита:

- Консультация гастроэнтеролога
- Посев кала на патогенную кишечную группу
- Определение токсинов (А и В) *C. Difficile* в стуле
- Копрограмма
- Фекальный кальпротектин
- Колоноскопия



3. Терапия иоНЯ со стороны ЖКТ (мукозиты, колит, диарея)

В качестве иммуносупрессивной терапии последовательно используются **системные ГКС** в дозе 1 мг/кг/сут. внутрь, а при неэффективности в течение 72 ч — 2 мг/кг/сут. (по преднизолону) парэнтерально.

При отсутствии эффекта в течение 3-5 дней показано добавление к терапии инфликсимаба в дозе 5 мг/кг 1 раз в 2 нед. (повторное введение только при наличии клинического эффекта и возникновении рецидива иоНЯ со стороны ЖКТ). При наличии перфорации кишечника или сепсиса прием инфликсимаба противопоказан. Прием ГКС в дозе 2 мг/кг/сут. в это время продолжается с последующим медленным титрованием дозы вниз.

Таблица 3. Алгоритм действия при иоНЯ с поражением ЖКТ

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению степени	1 ст.	2 ст.	2 ст. - персистирующие симптомы более 5 дней, 3 и 4 ст.	Неэффективность терапии предыдущей степени в течение 72 ч.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ¹	Постоянная отмена терапии	Постоянная отмена терапии
Симптоматическая терапия	Фаза 2 диеты ² , оральная гидратация >2 л/сут, сорбенты - энтеродез, энтеросгель, смекта; лоперамид до 12 мг/сут.	Фаза 1 диеты ² , оральная гидратация >2 л/сут, инфузионная терапия >2 л/сут., сорбенты - энтеродез, энтеросгель, смекта; лоперамид до 12 мг/сут.	Фаза 1 диеты ² , оральная гидратация >2 л/сут, инфузионная терапия >2 л/сут., антимикробные препараты ⁴	Парентеральное питание, Инфузионная терапия >3 л/сут., антибиотики ⁴
Иммуносупрессивные средства	Не показаны	ГКС ³ в дозе 1 мг/кг в сутки внутрь	ГКС ³ в дозе 2 мг/кг в сутки	ГКС ³ в дозе 2 мг/кг в сутки в сочетании с инфликсимабом 5 мг/кг однократно

1. При улучшении на фоне симптоматической терапии до 1 ст. возможно возобновление лечения иммуноонкологическим препаратом.
2. Диета с исключением лактозы, жиров, клетчатки.
3. Дозы по преднизолону.
4. При выраженной патологии со стороны ЖКТ, начиная с иоНЯ 3 ст., рекомендуется добавление препаратов.
5. Аминосалициловой кислоты (например, сульфасалазин (в гранулах) внутрь 500-1000 мг 4 раза в сутки) и антибиотиков (ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день внутрь или ванкомицин 500 мг 4 р/сут. внутрь или в/в) для профилактики и борьбы с оппортунистическими инфекциями.

При выявлении симптомов перитонита, перфорации кишечника и внутреннего кровотечения показано оперативное лечение.

Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны легких (пульмонит)

1. Диагностика до начала лечения

До начала лечения иммуноонкологическими препаратами необходимо выявление патологии органов дыхательной системы, оценка функции внешнего дыхания (ФВД), кислотно-основного состава крови, измерение уровня сатурации кислорода, обязательно выполнение рентгенологических исследований для определения структурных изменений и вторичного поражения легких (рентгенография, КТ органов грудной клетки с контрастированием), тщательный сбор анамнеза для выявления травм органов грудной клетки, оперативных вмешательств, перенесенных пневмоний, плевритов, идиопатического фиброза легких, туберкулеза легких, ранее проводимого химиотерапевтического лечения с включением противоопухолевого антибиотика блеомицина, блеомицетина.

При длительно существующих или впервые выявленных заболеваниях легких необходимо получение консультации терапевта и/или пульмонолога, врача -фтизиатра на предмет определения активности заболевания.

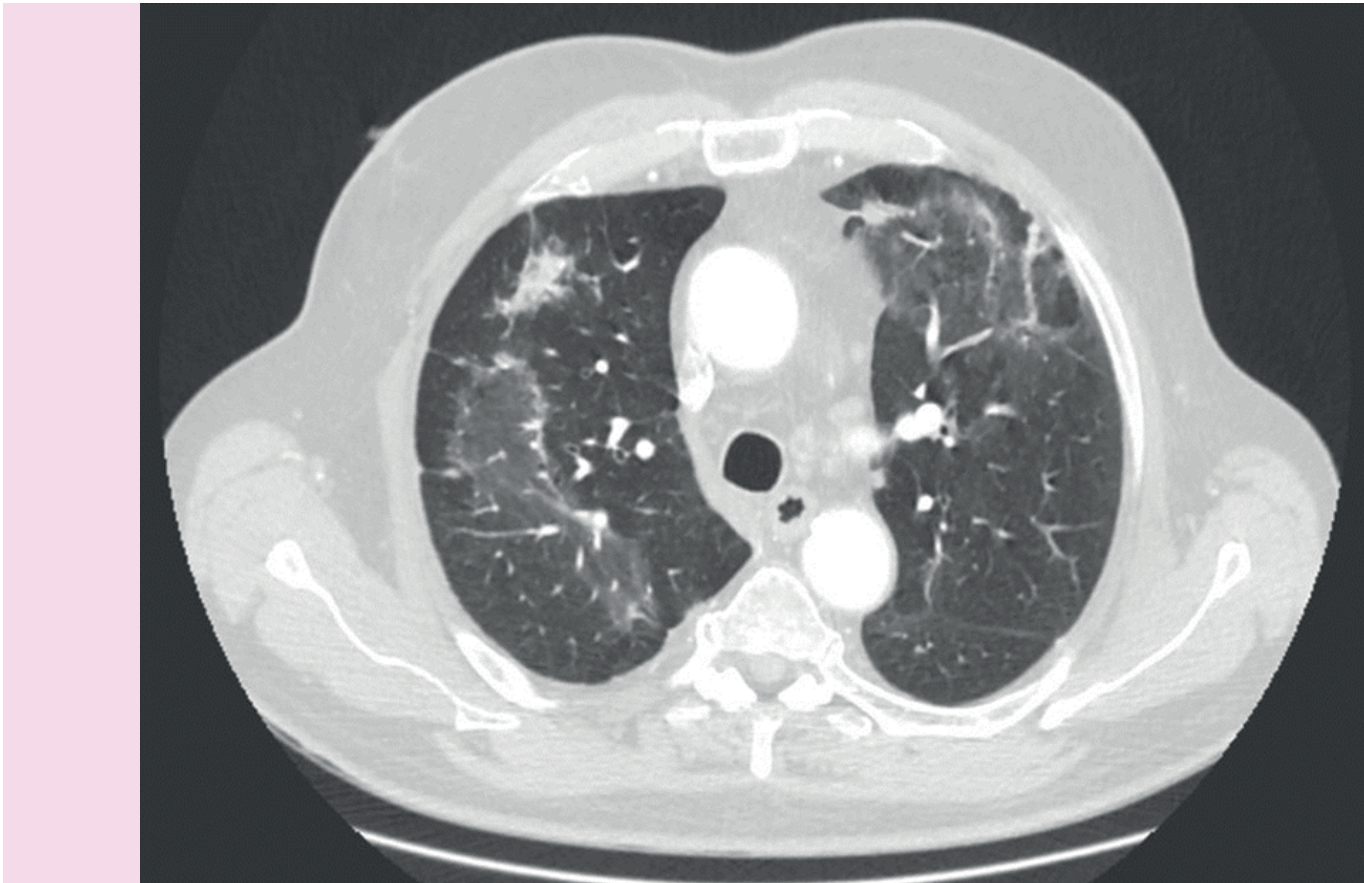
Наличие инфекционных и хронических заболеваний легких в стадии декомпенсации, симптомы дыхательной недостаточности тяжелой степени являются противопоказанием для начала лечения ингибиторами блокаторов иммунного ответа.

2. Симптомы иоНЯ со стороны легких

Вновь возникший или ухудшившийся кашель, боль в грудной клетке, одышка, слабость, чувство нехватки воздуха, рентгенологические изменения по типу пневмонита, редко повышение температуры тела.



Рис. 7. Иммуноопосредованный пневмонит 2 ст. тяжести на фоне анти-PD-1 - терапии



Необходимо исключить инфекционную этиологию и рассмотреть необходимость проведения дообследования с применением рентгенологических исследований, специфических туберкулезных проб. Если не выявлена другая этиология, то характерные для пневмонита изменения должны быть расценены как иммуноопосредованные.

Степень тяжести определяется по общим критериям Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCAE, V 5.0).

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Пневмонит	Отсутствие симптомов; только рентгенологические изменения; только клиническое и диагностическое наблюдение; вмешательство не показано.	Появление симптомов; показано медицинское вмешательство; ограничение работоспособности.	Тяжелые симптомы; ограничение в самообслуживании; необходимы кислородные ингаляции.	Жизнеугрожающая дыхательная недостаточность; гипоксия; показано срочное вмешательство (трахеостомия или интубация).

Дополнительные обследования при подозрении на пневмонит

- КТ грудной клетки
- Оценка сатурации кислорода в крови

3. Терапия иоНЯ со стороны легких (пневмонит)

В качестве иммуносупрессивной терапии последовательно используются **системные ГКС** в дозе 2 мг/кг/сут. внутрь, а при неэффективности в течение 72 ч — 4 мг/кг/сут. (по преднизолону) парентерально. При отсутствии эффекта в течении 48 ч. показано добавление к терапии **инфликсимаба** в дозе 5 мг/кг однократно.

Прием ГКС в дозе 4 мг/кг/сут. в это время продолжается с последующим медленным титрованием дозы вниз. Длительность снижения дозы ГКС должна быть не менее 2 мес.

Необходимо отметить, что в случае развития иоНЯ со стороны легких 3-4 ст. любой иммунотерапевтический препарат, вызвавший данное иоНЯ, должен быть полностью отменен.

При кратковременном иоНЯ 1-2 ст. (менее 3 дней) возможно возобновление терапии.



Таблица 4. Алгоритм действия при иоНЯ с поражением легких

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению степени	1 ст.	2 ст.	3-4 ст., 2 ст. (при неэффективной предшествующей терапии в течение 72 ч.)	Неэффективность терапии предыдущей степени в течение 48 ч.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Приостановить лечение	Приостановить лечение ¹	Постоянная отмена терапии	Постоянная отмена терапии
Симптоматическая терапия	Антигистаминные препараты, бронхолитики	Антигистаминные препараты, бронхолитики; кислородотерапия. Антибиотики внутрь	Антигистаминные препараты, бронхолитики; кислородотерапия. Антибиотики широкого спектра и антимикотик, инфузионная терапия	Антигистаминные препараты, бронхолитики; кислородотерапия. Антибиотики широкого спектра и антимикотик, инфузионная терапия
Иммуносупрессивные средства	нет	ГКС ² в дозе 2 мг/кг в сутки внутрь	ГКС ² в дозе 4 мг/кг в сутки	ГКС ² в дозе 4 мг/кг в сутки в сочетании с инфликсимабом 5 мг/кг однократно

1. При улучшении на фоне симптоматической терапии до 1 ст. в течение 3 дней возможно возобновление лечения иммуноонкологическим препаратом. Если нет – полная отмена терапии.
2. Дозы по преднизолону.

Виды и частота рекомендуемого обследования при развитии пневмонита

иоНЯ	Обследование	Частота
Пневмонит 1 ст.	Оценка наличия симптомов	Каждые 2-3 дня
	КТ грудной клетки	Каждые 2-3 нед. или перед каждым циклом терапии
Пневмонит 2 ст.	Оценка наличия симптомов	Каждый день

Лечение иммуноопосредованных пневмонитов возможно только при тесном сотрудничестве с врачом-пульмонологом, имеющим опыт лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений.

При персистировании симптомов иоНЯ 3-4 ст. тяжести после начала терапии преднизолоном в дозе 4 мг/кг в сутки или инфликсимабом в течение 48 часов или их усугублении, рекомендовано проведение интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, рассмотрение необходимости наложения трахеостомы и вентиляции легких аппаратом ИВЛ.

Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны эндокринной системы

1. Диагностика до начала лечения

Перед началом лечения ингибиторами контрольных точек необходимы осмотр, тщательный сбор анамнеза (включая сведения о предшествующей эндокринной патологии), консультация эндокринолога, клинико-биохимическое и эндокринологическое обследование (ТТГ, свободный Т3, свободный Т4, антитела к ТПО, кортизол, дополнительно для женщин – ФСГ, ЛГ (с учетом фазы менструального цикла или пребывания в постменопаузе), для мужчин – тестостерон), при необходимости определение полей зрения и выполнение инструментальных диагностических исследований (УЗИ щитовидной железы, КТ, МРТ, УЗИ органов брюшной полости, МРТ головного мозга) с целью выявления патологии эндокринной системы: аденомы гипофиза, гипофизита, сахарного диабета, гипотиреоза, тиреотоксикоза, надпочечниковой недостаточности, нарушений менструального цикла, выраженных проявлений климакса, метастатического поражения органов эндокринной системы.

При длительно существующих или впервые выявленных эндокринопатиях необходимо наблюдение эндокринолога, имеющего опыт лечения иммуноопосредованных эндокринопатий, и контроль эндокринологических показателей не реже 1 раза в месяц в течение всего периода терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Эндокринологические заболевания в фазе декомпенсации, не поддающиеся коррекции при помощи соответствующего стандартного лечения, являются противопоказанием для начала противоопухолевой иммунотерапии.



2. Симптомы иммуноопосредованных эндокринопатий:

Изменение эндокринологических показателей по сравнению с исходным уровнем, утомляемость, мышечная слабость, ухудшение памяти, непроходящие и необычные головные боли, увеличение или потеря массы тела, неустойчивый стул, головокружение или потеря сознания, беспричинное повышение температуры тела, озноб, частые смены настроения, изменения поведения (снижение полового влечения, раздражительность, забывчивость), нарушение полей зрения, выпадение волос, гипотензия, изменение тембра голоса, сухость во рту, появление или усиление чувства жажды, изменение частоты мочеиспускания, нарушение электролитного баланса.

В ходе лечения иммуноонкологическими препаратами могут возникнуть тяжелые и жизнеугрожающие иммуноопосредованные эндокринопатии, такие как гипофункция гипофиза, надпочечниковая недостаточность (включая острую недостаточность коры надпочечников), тиреотоксикоз, гипотиреоз.

У пациента могут наблюдаться неспецифические симптомы, вызванные другими причинами, такими как метастазы в головном мозге и в надпочечниках или сопутствующими заболеваниями.

Если не выявлена другая этиология, признаки и симптомы эндокринопатии должны быть расценены как иммуноопосредованные.

Степень тяжести определяется по общим критериям Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCAE, V5.0).

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Сахарный диабет (гипергликемия)	Отклонения уровня глюкозы без медицинского вмешательства Значения глюкозы натощак >ВГН — до 8,9 ммоль/л	Колебания ежедневного уровня глюкозы; показаны оральные гипогликемические препараты Значения глюкозы натощак >ВГН — 8,9-13,9 ммоль/л	Показана инсулин-терапия и госпитализация Значения глюкозы натощак > ВГН — 13,9-27,8 ммоль/л; показана госпитализация	Жизнеугрожающие последствия, срочная госпитализация Значения глюкозы натощак >ВГН — 27,8 ммоль/л; жизнеугрожающие последствия
Диабетический кетоацидоз	pH < нормы, но ≥ 7,3		pH < 7,3	Жизнеугрожающие последствия

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Гипертиреоз	Отсутствие симптомов или слабовыраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое наблюдение.	Наличие симптомов; показаны терапия, подавляющая функцию щитовидной железы, ограничение ежедневной активности.	Тяжелые симптомы; ограничение в самообслуживании; показана госпитализация.	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара
Гипотиреоз	Отсутствие симптомов или слабовыраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое наблюдение.	Наличие симптомов; заместительная гормональная терапия, ограничение ежедневной активности.	Тяжелые симптомы; ограничение в самообслуживании; показана госпитализация.	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара
Гипофизит	Отсутствие симптомов или слабовыраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое наблюдение.	Состояние средней степени тяжести; показано минимальное локальное или неинвазивное вмешательство; ограничение ежедневной активности.	Состояние тяжелое, но не являющееся жизнеугрожающим, требует немедленной госпитализации; потеря трудоспособности; ограничения в самообслуживании.	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара
Недостаточность надпочечников	Отсутствие симптомов или слабовыраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое (лабораторное) наблюдение.	Состояние средней тяжести; показано медицинское вмешательство.	Тяжелые симптомы; показана госпитализация.	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара

Возможна оценка степени тяжести согласно ADA Guidelines, IDF Guidelines.



Дополнительные обследования при подозрении на гипопизит или надпочечниковую недостаточность:

- МРТ головного мозга
- Определение уровня ФСГ, ЛГ, тестостерона (у мужчин), ТТГ, кортизола и АКТГ в крови
- Определение уровня калия, натрия, кальция в крови
- Общий анализ мочи (с акцентом на удельный вес и объем, выделяемый за сутки)
- Консультация эндокринолога

Дополнительные обследования при подозрении на аутоиммунный тиреоидит, гипертиреоз или гипотиреоз, сахарный диабет 1 или 2 типа, несахарный диабет:

- Определение свТ3, свТ4, ТТГ, АТА (антитиреоидных антител), глюкозы.
- Консультация эндокринолога

3. Терапия иоНЯ с вовлечением эндокринной системы

При лечении иоНЯ с вовлечением эндокринной системы в качестве симптоматической терапии используются соответствующая гормонозаместительная терапия (при гипотиреозе – левотироксин, при гипертиреозе – тиамазол, пропилтиоурацил, при сахарном диабете – инсулин (обязательно – при первом типе СД) или пероральные сахароснижающие препараты). Дозы определяются эндокринологом на основе рекомендаций по лечению соответствующего состояния. Также, в случае гипергликемии, назначается диета №9 по Певзнеру.

В качестве иммуносупрессивной терапии последовательно используются системные ГКС в дозе 1 мг/кг/сут. внутрь, а при неэффективности в течение 72 ч — 2 мг/кг/сут. (по преднизолону) парэнтерально. Длительность снижения дозы ГКС должна быть не менее 1 мес.

При подозрении на острую недостаточность коры надпочечников (тяжелая дегидратация, гипотензия, шок) необходимо приостановить лечение, исключить возможность наличия сепсиса (прокальцитониновый тест, СРБ, определение уровня лактата крови, клинический анализ крови, посевы крови, мочи), получить консультацию эндокринолога, оценить уровень необходимых гормонов (см. выше), калия, натрия и глюкозы.

Следует начать симптоматическую инфузионную терапию. Если диагноз острой надпочечниковой недостаточности подтверждается, то лечение иммунотерапевтическим препаратом полностью прекращается. В этом случае проводится терапия ГКС с определенной минералокортикоидной активностью (в частности, гидрокортизоном) внутривенно в высокой «стрессовой дозе», не менее — в зависимости от ситуации — 200-400 мг/сут.

При купировании симптомов острой надпочечниковой недостаточности далее (под контролем уровня АКТГ, кортизола, натрия и калия) проводится терапия как при соответствующей симптоматической эндокринопатии с постепенным переходом на прием ГКС внутрь и добавлением при необходимости минералокортикоидов (Кортинефф). Алгоритм лечения иоНЯ со стороны эндокринной системы должен быть скорректирован с учетом варианта эндокринопатии.

Таблица 5. Алгоритм действия при иоНЯ с поражением эндокринной системы (за исключением острой надпочечниковой недостаточности)

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению степени	1 ст.	2 ст.	3 ст., 2 ст. (при неэффективной предшествующей терапии)	Не применимо
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ^{1,2}	Приостановить лечение ²	Постоянная отмена терапии
Симптоматическая терапия	Диета ³ Заместительная гормональная (корректирующая) терапия ⁴	Диета ³ Заместительная гормональная (корректирующая) терапия ⁴	Диета ³ Заместительная гормональная (корректирующая) терапия ⁴	Диета ³ Заместительная гормональная терапия ⁴
Иммуносупрессивные средства	нет	ГКС ⁵ в дозе 1 мг/кг в сутки внутрь	ГКС ⁵ в дозе 2 мг/кг в сутки	ГКС ⁵ в дозе 2 мг/кг в сутки

1. При гипо- или гипертиреозе, развитии сахарного диабета терапия может быть продолжена.
2. Терапия должна быть приостановлена до купирования иоНЯ до 1 ст.
3. Диета №9 по Певзнеру.
4. При гипотиреозе – левотироксин, при гипертиреозе - тиамазол, пропилтиоурацил. Дозы определяются эндокринологом на основе рекомендаций по лечению соответствующего состояния. При СД1 типа – инсулин; при СД2 типа – инсулин и/или пероральные антидиабетические препараты. При несахарном мочеизнурении (диабете) – Минирин (десмопрессин) или аналоги. Вся указанная терапия согласовывается с эндокринологом.
При подозрении на диабетический кетоацидоз (который значительно чаще обнаруживается при СД1 типа) отмечаются: достаточно быстрое развитие; учащенное дыхание, жажда; тошнота, рвота; могут быть боли в животе, част запах ацетона.
В лечении: использование инсулина, достаточная гидратация, коррекция pH.
5. Дозы по преднизолону. ГКС при сахарном диабете: осторожность при подборе доз; обсуждение с эндокринологом).



Виды и частота рекомендуемого обследования при развитии эндокринопатий

иоНЯ	Обследование	Частота
Эндокринопатии	Характер и частоту обследований определяет эндокринолог в зависимости от вида и тяжести нарушений и требований по контролю за заместительной гормональной терапией	
Нарушение функции щитовидной железы 1-2 ст.	Свободные Т3 и Т4, ТТГ	1 раз в нед.
	АТА	1-кратно, повтор через 1 мес.
Нарушение функции щитовидной железы 3-4 ст.	Свободные Т3 и Т4, ТТГ (при подозрении на гипертиреоз и антитела к рецепторам ТТГ)	2 раза в нед.
Надпочечниковая недостаточность	АКТГ, кортизол	1 раз в 3 дня
	Калий и натрий	Ежедневно
Гипергликемия 2 ст.	Глюкоза	Ежедневно

Лечение иммуноопосредованных эндокринопатий возможно только при тесном сотрудничестве с врачом-эндокринологом, имеющим опыт лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений.

Длительная терапия глюкокортикостероидами, проводимая для купирования иоНЯ, может приводить к появлению нежелательных ятрогенных осложнений (в частности, стероидного диабета как своеобразного эквивалента сахарного диабета 2 типа) и требует коррекции и наблюдения эндокринолога в течение всего времени и после окончания лечения.

Особенности купирования редких иоНЯ

Редкие иоНЯ как правило характеризуются нестандартной клинической картиной, что на фоне единичных случаев встречаемости особенно затрудняет их распознавание. К редким иоНЯ относятся нейротоксичность (периферическая сенсорная нейропатия, миастения, синдром Гийена-Барре), гематологическая токсичность (анемия, тромбоцитопения), сердечно-сосудистая (миокардиты, перикардиты, васкулиты), офтальмологическая (блефариты, конъюнктивиты, увеиты), почечная токсичность (нефриты), нарушение функции поджелудочной железы (эндокринной и экзокринной), синдром выброса цитокинов и др. [22].

Некоторые редкие иоНЯ, например аутоиммунный миокардит, могут иметь стремительное клиническое течение с ранним началом и быстрым прогрессированием, что обуславливает его потенциальный жизнеугрожающий характер. Миокардиты обладают высокой смертностью (52 из 131 случая — 39.7%) по сравнению с эндокринопатиями и колитами с летальностью 2-5%. Кардиологические и неврологические иоНЯ наиболее значимы в отношении фатальности течения (летальность 43%). По данным метаанализа D.Y. Wang (2018) медиана времени от появления симптомов подобных иоНЯ до смерти составила 32 дня [24].

К редким формам иоНЯ могут быть отнесены события, перечисленные ниже:

- Кровь и лимфатическая система:
 - гемолитическая анемия
 - тромбоцитопения
 - синдром выброса цитокинов
- ЖКТ:
 - стоматит
 - глоссит
 - панкреатит
- Сердечно-сосудистая система:
 - ангиопатия
 - миокардит
 - перикардит
 - височный артериит
 - васкулит
 - синдром повышенной проницаемости капилляров
- Орган зрения:
 - блефарит
 - конъюнктивит
 - эписклерит
 - ирит
 - склерит
 - увеит



- Костно-мышечная система:
 - артрит
 - полимиалгия
 - рабдомиолиз
- Поражение нервной системы:
 - полинейропатия
 - синдром Гийена-Барре
 - демиелинизирующие заболевания
- Инфекции:
 - менингит
- Кожа:
 - псориаз
 - лейкоцитокластический васкулит
- Гепатобилиарная система:
 - изолированная гипербилирубинемия
- Мочевыделительная система:
 - Нефрит

Рис. 8. Осложнение анти-PD-1 - терапии: стоматит/глоссит 2 ст.



Рис. 9. Реактивный артрит 1-2 ст. на фоне анти-PD-1 - терапии





При нежелательных реакциях со стороны почек (нефриты)

До начала терапии иммуноонкологическими препаратами необходимо выявление патологии органов мочевыделительной системы, оценка клинико-биохимических показателей крови (креатинин, мочевины), электролитного состава крови, общего анализа мочи, обязательно выполнение рентгенологических исследований для исключения структурных изменений и вторичных поражений органов мочевыделительной системы (МРТ, КТ органов забрюшинного пространства и малого таза с контрастированием), при необходимости выполнение цистоскопии, посевов мочи, тщательный сбор анамнеза для выявления травм почек и органов мочевыделительной системы, оперативных вмешательств, перенесенных гломерулонефритов, циститов, аутоиммунных заболеваний (амилоидоз почек), ранее проводимого химиотерапевтического лечения с включением платиносодержащих препаратов, алкилирующих средств.

При длительно существующих или впервые выявленных заболеваниях почек и мочевыводящих путей необходимо получение консультации нефролога и/или уролога на предмет определения этиологии и активности заболевания. Наличие хронических заболеваний почек в стадии декомпенсации, инфекционных заболеваний мочевыделительной системы, симптомов почечной недостаточности тяжелой степени является противопоказанием для начала лечения ингибиторами блокаторов иммунного ответа.

Симптомами иоНЯ со стороны почек могут быть повышение уровня сывороточного креатинина, олигурия, кровь в моче, повышение уровня белка в моче, слабость, потеря аппетита, периферические отеки нижних конечностей, редко повышение температуры тела. Необходимо исключить инфекционную этиологию и рассмотреть необходимость проведения дообследования с применением эндоскопических (цистоскопия) и рентгенологических исследований. Если не выявлена другая этиология, то характерные для нефрита изменения должны быть расценены как иммуноопосредованные.

Лечение иммуноопосредованных нефритов возможно только при тесном сотрудничестве с врачом-нефрологом, имеющим опыт лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений.

При подтверждении иоНЯ показано назначение ГКС в дозе 2 мг/кг в сутки (по преднизолону). Проведение инфузионной симптоматической терапии, гидратации в сочетании с мочегонными препаратами (леспенефрил) на фоне контроля электролитного состава крови. При неэффективности возможно повышение дозы ГКС до 4 мг/кг в сутки. Рассмотрение вопроса о выполнении биопсии почки. При персистировании симптомов в течение 48 часов после назначения ГКС в дозе 4 мг/кг в сутки или их усугублении, рекомендовано проведение интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, рассмотрение необходимости проведения гемодиализа.

При синдроме выброса цитокинов

Перед началом лечения ингибиторами контрольных точек необходимо полностью исключить наличие у больного хронических воспалительных заболеваний в стадии обострения, сепсиса, инфекционных заболеваний. Симптомы синдрома выброса цитокинов: головная боль, миалгии, лихорадка, гипотония, тошнота, рвота, диарея, озноб, сыпь, одышка, олигурия.

Дополнительные обследования при подозрении на синдром повышенной проницаемости капилляров или синдром выброса цитокинов: определение СРБ, оценка сатурации кислорода в крови, контроль АД, ЧСС, температуры каждые 15-30 мин, контроль водного баланса каждый час, контроль электролитов 2-3 раза в день, определение ИЛ-6, ФНО, интерферона-гамма в крови.

При лечении синдрома выброса цитокинов основу симптоматической терапии составляют НПВС, инфузионная терапия (для поддержания объема циркулирующей крови) и вазопрессоры. Также к симптоматической терапии могут быть добавлены любые средства, направленные на восстановление вторично нарушенных функций внутренних органов — оксигенотерапия (до 40% кислорода). При улучшении на фоне симптоматической терапии до 1 ст. в течение 3 дней возможно возобновление лечения иммуноонкологическим препаратом.

В качестве иммуносупрессивной терапии используются **системные ГКС** в дозе 2 мг/кг/сут. (по преднизолону) в/в и **тоцилизумаб** в дозе 8 мг/кг. Назначение иммуносупрессивной терапии используется только при неэффективности симптоматической терапии или выраженной степени иоНЯ.

Критериями неэффективности симптоматической терапии являются нестабильность жизненно важных функций, требующая усиления терапии или не поддающаяся быстрому контролю при инициации соответствующей степени лечения. При 2 ст. нежелательного явления, ввиду умеренности симптомов, можно ожидать эффект проводимой терапии в течение 24 ч.

При любом ухудшении состояния или при невозможности полностью контролировать синдром в течение 24 ч. необходимо переходить к следующей степени. При 3 ст., в случае быстрого ответа на ГКС, можно отложить введение **тоцилизумаба**. При отсутствии быстрого ответа на терапию ГКС (в течение 2 ч.) необходимо интенсифицировать лечение и добавить к терапии тоцилизумаб 8 мг/кг в/в 1 ч.

Следует отметить, что в случае развития синдрома выброса цитокинов 3 ст. (или 2 ст. у больных с значительной сопутствующей патологией) введение вызвавшего синдром иммунотерапевтического средства должно быть прервано с возможностью возобновления после купирования иоНЯ. При развитии данного иоНЯ 4 ст. препарат, вызвавший его, должен быть полностью отменен.



Частота рекомендуемого обследования при развитии синдрома выброса цитокинов

Синдром выброса цитокинов 1 ст.	Жизненно-важные показате- ли (АД, ЧСС, температура, SpO ₂)	Каждые 2-3 ч.
Синдром выброса цитокинов 2 ст.	Жизненно-важные показате- ли (АД, ЧСС, температура, SpO ₂)	Каждые 60 мин или постоян- ный мониторинг
	Креатинин, мочеви- на, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий	1 раз в день
Синдром выброса цитокинов 3-4 ст.	Жизненно-важные показате- ли (АД, ЧСС, температура, SpO ₂)	Постоянный мониторинг (АД каждые 15-30 мин или ин- вазивное измерение)
	Креатинин, мочеви- на, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий, газы крови	2 раза в день

При синдроме повышенной проницаемости капилляров необходима немедленная госпитализация, исключение сепсиса и начало терапии ГКС в дозе 2 мг/кг/сут. (по преднизолону) для предотвращения полиорганной недостаточности.

При панкреатите (подозрении на панкреатит) достаточно контролировать уровень липазы и амилазы. Иммуноопосредованный панкреатит был зарегистрирован менее чем у 1% пациентов, получавших ниволумаб или пембролизумаб [22]. Симптомы напоминают классический панкреатит с болями в верхней части живота или спины. В большинстве случаев, достаточно симптоматической терапии. При отсутствии эффекта необходимо проведение терапии ГКС в дозе 1 мг/кг/сут. (при неэффективности в течение 2-3 дней – 2 мг/кг/сут.) по преднизолону.

При поражении нервной системы (как правило, иоНЯ в этой системе характеризуются высокой клинической значимостью и длительностью течения) необходимо прервать проводимую иммунотерапию, начать лечение ГКС в дозе 2 мг/кг/сут. с последующей медленной отменой лечения. Возможно дополнительное использование инфузий иммуноглобулина 0,4 г/кг в/в в течение 5 дней и плазмафереза. При недостаточной эффективности ГКС могут быть использованы другие иммуносупрессивные препараты, такие как циклофосфамид, микофенолата мофетил. При усугублении симптомов, появлении неврологической симптоматики или симптомов энцефалита, рекомендовано проведение интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Лечение неврологических иоНЯ необходимо проводить совместно с неврологом с использованием соответствующих рекомендаций.

По данным ранних клинических исследований с анти-CTLA-4 и анти-PD-1 агентами (ниволумаб и пембролизумаб, соответственно), **иммуноопосредованный миокардит является редким иоНЯ:** был зарегистрирован один летальный исход у пациента, получающего адъювантное лечение ипилимумабом в дозе 10 мг на килограмм [6,10].

При более пристальном изучении было показано, что миокардит встречается чаще и протекает тяжелее при терапии комбинацией ипилимумаба и ниволумаба, чем при монотерапии ниволумабом, но остается редким иоНЯ при применении обеих схем и встречается у менее чем 1% пациентов. Поскольку мониторинг работы сердца (например, с помощью ЭКГ или оценки уровней тропонина) обычно не проводится в большинстве клинических испытаний иммуноонкологических препаратов, истинная частота данного иоНЯ неизвестна.

При выявлении миокардита необходимо исключить иные причины данного состояния (кардиотоксическое действие цитостатиков и таргетных препаратов, тромбоэмболия легочной артерии, пневмонит, кардиомиопатия ввиду поражения кардиотропными вирусами). Дополнительными методами диагностики являются ЭКГ, ЭхоКГ, серологические исследования (тропонин I или T, СРБ, СОЭ, кардиотропные вирусы), МРТ сердца, биопсия миокарда.

При подтверждении иоНЯ показано назначение ГКС в дозе 2 мг/кг в сутки (по преднизолону) на фоне проведения кардиотропной терапии (антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики), восполнения электролитного состава крови. При неэффективности возможно повышение дозы ГКС до 4 мг/кг в сутки. При персистировании симптомов в течение 48 часов после назначения ГКС в дозе 4 мг/кг в сутки или их усугублении, рекомендовано проведение интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Лечение иммуноопосредованных миокардитов возможно только при тесном сотрудничестве с врачом-кардиологом, имеющим опыт лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений.

При развитии увеита, ирита, эписклерита, получение консультации офтальмолога. При 1-2 ст. рекомендована терапия топическими ГКС в каплях, при увеите 3-4 ст. или отсутствии улучшения при более низких степенях токсичности – системные ГКС 1 мг/кг/сут. внутрь, при неэффективности – 2 мг/кг/сут. парентерально (дозы по преднизолону).

Терапию иммунотерапевтическим средством можно продолжать при 1 ст. токсичности, необходимо приостановить до разрешения 2 ст. токсичности и отменить полностью при развитии 3-4 ст. токсичности или невозможности купировать 2 ст. в течение 12 нед.



Принципы терапии

Суммировав основные положения вышеизложенных рекомендаций по лечению иоНЯ, мы предлагаем придерживаться нескольких общих принципов.

Ступенчатая терапия. При лечении всех иоНЯ используется ступенчатый подход. Начальная ступень выбирается исходя из тяжести развившегося иоНЯ, переход на более высокие ступени осуществляется при неэффективности проводимой терапии. Понижение терапии на более низкую ступень не осуществляется, отмена лечения происходит постепенно и медленно при условии значительного улучшения симптомов иоНЯ. Обобщенная информация о ступенях терапии представлена в табл. 6.

Таблица 6. Ступенчатая терапии иоНЯ

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1-2 ст. токсичности ¹	2 ¹ -3 ст. токсичности	4 ст., неэффективность предшествующей терапии	неэффективность предшествующей терапии
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение лечения	Перерыв в лечении	Отмена терапии	Отмена терапии
Симптоматическая терапия	Применяется	Усиленная	Усиленная	Максимальная
Иммуносупрессивные средства	нет	ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут. внутрь или в/в)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут. в/в)	ГКС (преднизолон 4 мг/кг/сут. в/в) и/или ингибиторы цитокинов (ИЛ-6, ФНО, например — инфликсимаб), цитостатики (циклофосфамид, микофенолата мофетил)

1. Клинически незначимые иоНЯ 2 ст.

Во время лечения иоНЯ могут использоваться любые ГКС в эквивалентных дозах. Коэффициенты пересчета представлены в приложениях в табл. 7.

Таблица 7. Коэффициенты пересчета доз ГКС¹

Пересчет в дозы по препарату	Эквивалентная доза, мг	Применяемый препарат			
		Преднизолон	Метилпреднизолон	Дексаметазон	Гидрокортизон
Преднизолон	5	1	1,25	6,6	0,25
Метилпреднизолон	4	0,8	1	5,3	5
Дексаметазон	0,75	0,15	0,1875	1	0,0375
Гидрокортизон	20	4	5	26,7	1

1. Для вычисления дозы препарата в строке необходимо умножить дозу препарата в столбце на коэффициент из таблицы.

При применении ГКС необходимо проведение кислотосупрессивной терапии (**омепразол** или другие ингибиторы протонной помпы) и препаратов калия (**аспаркам** или **панангин** внутрь по 1 табл. 3 раза в день или другие препараты в эквивалентных дозах).

Длительность терапии ГКС должна быть не менее 1 мес. Возможны 2 варианта снижения дозы ГКС: быстрое и медленное снижение.

Быстрое снижение - это уменьшение дозы на 50% каждые 3 дня до достижения дозы в 1 мг/кг, далее переход на медленное снижение дозы преднизолона. Данный вариант применим только при коротких курсах терапии. При таком варианте необходим строгий контроль самочувствия, контроль уровня кортизола, АКТГ, натрия и калия не реже 1 раза в нед. При возникновении рецидивов иоНЯ или признаков надпочечниковой недостаточности необходимо пользоваться только медленным вариантом снижением дозы ГКС.

Медленное снижение — это уменьшение дозы ГКС на 15-20% в неделю либо ступенчато (например, по 10 мг 1 раз в нед.), либо постепенно— например, по 2,5 мг 1 раз в 2 дня (по преднизолону).

Во всех случаях при пероральном приеме рекомендуется 40-50% дозы ГКС принимать утром, 30-40% днем, 20% — вечером.

Применение самой иммуносупрессивной терапии ГКС не влияет на противоопухолевую эффективность лечения.



При назначении высоких доз (>1 мг/кг) ГКС или других иммуносупрессивных препаратов на длительный срок (более 3-4 нед.) возможно проведение профилактики оппортунистических инфекций антибиотиками широкого спектра действия (например, амоксиклав по 1000 мг 2 раза в день и ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день) и антимикотиками (флуконазол 200 мг ежедневно) на время применения преднизолона в дозе >30 мг/сут. Следует учитывать, что применение антибиотиков может снизить противоопухолевый эффект терапии.

Длительная терапия ГКС, проводимая для купирования иоНЯ, может приводить к появлению нежелательных ятрогенных осложнений (в частности, стероидного диабета как своеобразного эквивалента сахарного диабета 2 типа) и требует коррекции и наблюдения эндокринолога в течение всего времени лечения и после его окончания.

При перерыве в лечении из-за иоНЯ возобновление терапии возможно только после купирования иоНЯ до 1 ст. или полного разрешения иоНЯ.

При возобновлении иммунотерапии на фоне лечения системными ГКС доза последних к моменту начала терапии должна составлять не более 10 мг/сут (по преднизолону). Увеличивать скорость снижения дозы ГКС для более быстрого начала терапии недопустимо.

Заключение

В настоящее время спектр иоНЯ достаточно хорошо изучен, разработаны четкие алгоритмы диагностики и лечения этих осложнений, показавшие свою эффективность в клинической практике.

Пациент-ориентированная коммуникация, включающая в себя подробное информирование о симптомах и спектре иоНЯ, обеспечивает комплаентность пациентов к лечению ингибиторами контрольных точек, помогает своевременно распознавать и эффективно бороться с токсическими эффектами терапии, что улучшает не только результаты медицинской помощи в целом, но также способствует повышению качества жизни пациентов и их удовлетворенности от проводимого лечения.

Именно поэтому так важно уделять внимание формированию партнерских отношений между врачом и пациентом, основанных на доверии, сотрудничестве и открытости, и активно повышать осведомленность пациентов, получающих иммуноонкологическое лечение, о симптомах возможных иоНЯ путем устных консультаций или раздачи специально разработанных брошюр.



Список литературы:

1. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., Новик А.В. и соавт. Практические рекомендации по коррекции иммуноопосредованных нежелательных явлений // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2017;3(s2):592–620.
2. Харкевич Г.Ю., Орлова К.В. Иммуно-опосредованные нежелательные явления ингибиторов блокаторов иммунного ответа // Практическая онкология Т. 17, №2 – 2016:110–118.
3. Bertrand A., Kostine M., Barnette T. et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. BMC Medicine, 2015, Vol. 13. P. 211–224.
4. Davies M., Duffield E. A. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events // ImmunotargetsTher. 2017 Aug 24;6:51-71.
5. Dizon D.S., Krilov L., Cohen E., Gangadhar T., Ganz P.A., Hensing T.A., Hunger S., Krishnamurthi S.S., Lassman A.B., Markham M.J., Mayer E., Neuss M., Pal S.K., Richardson L.C., Schilsky R., Schwartz G.K., Spriggs D.R., Villalona-Calero M.A., Villani G., Masters G. et al. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology // J Clin Oncol. – 2016 – Vol. 34, No.9. – P. 987–1011.
6. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:522-530.
7. Gao Q. Phan, James C. Yang, Richard M. Sherry et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma // PNAS. 2003;100:8372-8377.
8. Hofmann L., Forschner A., Loquai C., Goldinger S.M., et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy // Eur J Cancer. –2016 – Apr 13. [Epub ahead of print].
9. Kahler, K.C. Treatment and side effect management of CTLA-4 antibody therapy in metastatic melanoma / K.C. Kahler, A. Hauschild // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2011. – Vol. 9. – P. 277- 286.
10. Läubli H, Balmelli C, Bossard M, Pfister O, Glatz K, Zippelius A. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. J Immunother Cancer 2015;3:11-11.
11. Lin, R. An analysis of the effectiveness of specific guidelines for the management of ipilimumab-mediated diarrhea/colitis: prevention of gastrointestinal perforation and/or colectomy [abstract] / R. Lin [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26, Suppl., abstract 9063.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Management of Immunotherapy – Related Toxicities (Immune Checkpoint Inhibitor – Related Toxicities) // Version 2.2018 – September 19, 2018.
13. Robert C., Thomas L., Bondarenko I. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma //N.Engl.J.Med. – 2011. – Vol.364. – №26. – P.2517-2526.
14. Robinson M.R., Chan C.C., Yang J.C., Rubin B.I., Gracia G.J., Sen H.N., Csaky K.G., Rosenberg S.A.Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma: a new cause of uveitis // Immunother. 2004 Nov-Dec;27(6):478-9.
15. Robert C., Ribas A., Wolchok J.D. et al. Anti-prigammed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab inipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomized dose-comparison cohort of a phase I trial. Lancet, 2014,Vol. 384. P. 1109–1117
16. Sally M. Amos, Connie P. M. Duong, Jennifer A. Westwood, David S. Ritchie, Richard P. Junghans, Phillip K. Darcy and Michael H. Kershaw. Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer // Blood 2011 118:499-509.
17. Thomas S. Lin, Kathleen A. Donohue, John C. Byrd, Margaret S. Lucas, Eva E. Hoke, Elizabeth M. Bengtson, Kanti R. Rai, James N. Atkins, Brian K. Link, and Richard A. Larson.Consolidation Therapy With Subcutaneous Alemtuzumab After Fludarabine and Rituximab Induction Therapy for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of CALGB 10101// J ClinOncol. 2010 Oct 10; 28(29): 4500–4506.
18. Villadolid J., Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immunerelated toxicities. Transl Lung Cancer Res, 2015.Vol. 4, No. 5. P. 560–575.
19. Weber J.S., Dummer R., de Pril V. et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab. Cancer 2013, Vol. 119. P. 1675–1682.
20. Weber, J. S., Hodi, F. S., Wolchok, J. D., Topalian, S. L., Schadendorf, D., Larkin, J., et al. (2017). Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. J. Clin. Oncol. 35 (7), 785–792.
21. Weber J.S., Kahler K.C., Hauschild A. Management of immunerelated adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J ClinOncol. 2012;30:2691-2697.
22. Weber J.S., Postow M., Lao C.D., Schadendorf D. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. Oncologist. 2016 Oct; 21(10):1230-1240. Epub 2016 Jul 8.
23. Wolchok J., ASCO 2013, J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 9012).
24. Wang D.Y. et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol.2018 Dec 1;4(12):1721-1728. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923



BIOCAD
Biotechnology Company

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34А

+7 (812) 380-49-33 | biocad@biocad.ru