

Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
«Российский онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина»
Министерства
здравоохранения РФ,
Москва

ИММУНО-ОПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ БЛОКАТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА

Г.Ю. Харкевич, К.В. Орлова

IMMUNO-RELATED ADVERSE EVENTS OF CHECKPOINT INHIBITORS

Г.Ю. Харкевич

Кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 10
(биотерапии опухолей), ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ,
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

К.В. Орлова

Кандидат медицинских наук,
врач хирургического отделения № 10 (биотерапии опухолей),
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ,
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

G.Yu. Kharkevich

Candidate of Medicine, Researcher of Surgery Department No. 10
(tumor biotherapy),
Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin,
115478, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 23

K.V. Orlova

Candidate of Medicine, Doctor of Surgery Department No. 10 (tumor biotherapy),
Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin,
115478, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 23

Препараты, преодолевающие иммунологическую толерантность, относятся к новому направлению лекарственной терапии – иммуноонкологии. Эффективность данной группы препаратов уже доказана при ряде злокачественных новообразований, таких как: меланома кожи, немелкоклеточный рак легкого, светлоклеточный почечно-клеточный рак, рак мочевого пузыря, карцинома Меркеля. Однако с появлением нового класса препаратов появился новый спектр нежелательных явлений – иммуно-опосредованные нежелательные явления (ионЯ). В данной статье подробно рассмотрены ионЯ анти-CTLA4 и анти-PD/PD-L1 препаратов, способы их диагностики и лечения.

Ключевые слова: иммуно-опосредованные нежелательные явления, кожная токсичность, колит, гепатит, анти-CTLA4, анти-PD-1, гипофизит, меланома.

Drugs, overcoming immunological tolerance, refer to the new direction of management – Immuno-Oncology. The effectiveness of this group of drugs already proved with a number of malignancies such as melanoma of the skin, non-small cell lung cancer, clear cell renal cell cancer, bladder cancer, Merkel cell carcinoma. Treatment with these novel immunotherapies results in a unique and distinct spectrum of adverse events, which are mostly related to activation of the immune system and are, therefore, an unwanted consequence of their mechanisms of action. In this review, the authors describe the adverse event profile of checkpoint inhibitors targeting CTLA-4 and PD-1 based upon the mechanisms of action of these therapies and on the management of these immune-related adverse events.

Keywords: immune-related adverse events, skin toxicity, colitis, hepatitis, anti-CTLA-4, anti-PD-1, hypophysitis, melanoma.

Широко используемые сегодня в клинической практике ингибиторы блокаторов иммунного ответа (checkpoint inhibitors) представляют новый класс иммуноонкологических препаратов, включающих 2 группы моноклональных антител – антитела к рецептору CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4) и рецептору PD1 (Programmed death1). Уникальной особенностью этих препаратов является отсутствие прямого цитотоксического действия на опухолевые клетки. Их противоопухолевый эффект связан с блокадой сигнальных путей, контролирующей иммунный ответ на разных этапах его развития. Препараты первой группы (ипилимумаб, тремелиумаб) блокируют рецептор CTLA4, который начинает экспрессироваться на поверхности Т-лимфоцита после его активации. Связывание этого рецептора с молекулой B7 на поверхности антигенпрезентирующей клетки приводит к торможению Т-клеточного ответа на этапе его инициализации. Вторая группа препаратов (ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб и др.) блокирует рецептор PD1 лимфоцитов и моноцитов. Лиганды PD-L1 и PD-L2 этого рецептора экспрессируются на поверхности клеток периферических тканей организма, в том числе и на клетках опухоли. Взаимодействие PD1 и PD-L1/PD-L2 является еще одним механизмом регуляции иммунного ответа уже на эффекторной стадии, ограничивающим активность Т-клеток, предотвращая их гиперактивацию и развитие аутоиммунных реакций. Оба механизма вносят свой вклад в формирование феномена ускользания опухоли от иммунного контроля.

Таким образом, принципиальным отличием нового поколения иммуноонкологических препаратов от ранее используемых биологически активных препаратов является то, что их действие направлено не на активацию иммунной системы, а на снятие торможения, которое опухоль оказывает на иммунную систему, и восстановление естественного иммунного ответа.

Другой важнейшей отличительной особенностью нового направления следует считать его универсальность, что подтверждается эффективностью препаратов при различных злокачественных опухолях.

В настоящее время 3 препарата (ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб) зарегистрированы в США и странах Евросоюза в качестве новых стандартов лечения метастатических форм меланомы кожи, рака легкого и рака почки. К сожалению, ни один из вышеуказанных препаратов не разрешен к применению на территории Российской Федерации.

Уникальный механизм действия иммуноонкологических препаратов объясняет их принципиально иной спектр нежелательных явлений (НЯ). Эти НЯ получили название иммуноопосредованных (ио), поскольку в их основе лежит аутоиммунное воспаление, развивающееся в различных органах-мишенях. На сегодняшний день профиль иоНЯ хорошо изучен, разработаны алгоритмы их диагностики и лечения, что позволяет безопасно использовать эти препараты у большинства больных (см. рис. 1–5). Однако, учитывая, что в отдельных случаях развившиеся НЯ могут носить жизнеугрожающий характер, чрезвычайно важно их своевременное выявление, тщательный мониторинг и адекватное лечение, в том числе при необходимости с использованием высоких доз кортикостероидов и других иммунодепрессантов. Следует особо отметить, что информация о типичных иоНЯ, времени их появления и методах коррекции необходима не только онкологу, проводящему лечение, но и пациенту, получающему новые препараты. Только совместными усилиями врача и пациента можно успешно справляться с возникшими осложнениями лечения.

Ниже будут рассмотрены наиболее часто встречаемые иоНЯ ингибиторов блокаторов иммунного ответа.

Иммуно-опосредованные нежелательные явления ипилимумаба

Метаанализ данных 14 клинических исследований ипилимумаба при меланоме показал, что у 84,8% пациентов были выявлены НЯ любой степени, связанные с проводимым лечением, из них 25,3% отнесены к 3–4 ст. тяжести [1]. Среднее время до наступления НЯ 2–4 ст. составило 6,86 недель от начала лечения,

Таблица

Общие рекомендации по контролю иоНЯ ипилимумаба

Степень токсичности	Степень по СТС	Рекомендации	Терапия ипилимумабом
Легкая	I	Симптоматическое лечение, наблюдение	Согласно плану
Умеренная	II	Симптоматическое лечение, пероральный прием стероидов (преднизолон 0.5 мг/кг/день) с постепенным снижением дозы	Пропуск введения ипилимумаба, если токсичность не разрешилась до I ст.
Выраженная	III IV	Симптоматическое лечение, в/в назначение стероидов (метилпреднизолон 1–2 мг/кг/день) с постепенным снижением дозы в течение 4–6 недель	Отмена ипилимумаба

однако описаны случаи и более позднего развития осложнений лечения: от нескольких недель до нескольких месяцев после его завершения [2, 3]. Среди наиболее частых отмечены желудочно-кишечные (45%) и дерматологические (32,5%) НЯ. Смертность от осложнений лечения составила менее 1%.

В 2015 году были опубликованы результаты метаанализа переносимости терапии ипилимумабом по данным 22 клинических исследований [4]. Согласно представленным данным, частота всех иоНЯ составила 72%, из них НЯ III-IV степени были выявлены у 24% пациентов. Эти данные согласуются с ранее описанными. Наиболее часто регистрировались случаи поражения кожи (сыпь, зуд, витилиго) и желудочно-кишечного тракта, значительно реже – гепатиты, гипопизиты, тиреоидиты. Среди редких осложнений описаны: саркоидоз, увеиты, синдром Guillain-Barre, аутоиммунная цитопения и др. Среднее время до наступления иоНЯ составило 10 недель, однако оно значительно варьировало в зависимости от локализации поражения.

иоНЯ со стороны желудочно-кишечного тракта

Клинически желудочно-кишечные расстройства проявляются диареей и колитом. Причиной этих

нарушений является неспецифическая активация иммунной системы, которая сопровождается инфильтрацией слизистой оболочки кишки лимфоцитами или нейтрофилами [5]. Диарея, возникшая на фоне лечения, требует особого внимания, так как в редких случаях может приводить к развитию аутоиммунного колита, перфорации кишки и смертельному исходу. Несмотря на то, что воспаление чаще всего возникает в толстой кишке, возможно также вовлечение в процесс желудка, двенадцатиперстной кишки и других отделов желудочно-кишечного тракта [6].

Диарея обычно возникает, начиная с 5 недели от момента начала лечения, т.е. уже после первого введения препарата. Пациент должен быть предупрежден о необходимости информирования своего лечащего врача о развитии этого НЯ, так как быстрое начало лечения и тщательный мониторинг являются важнейшими условиями его успешного купирования.

Лечение диареи следует начинать незамедлительно даже в легких случаях (1 ст. СТС – до 4 эпизодов жидкого стула в день) с приема лоперамида (2 мг п/о каждые 4–6 часов). Рекомендуется также ограничить потребление молока и молочных продуктов, что позволяет исключить другие возможные причины диареи, например инфицирование *Clostridium difficile*. При усилении проявлений диареи до II ст. (4–6 эпизодов жидкого стула в день), появлении болей

Алгоритм управления иоНЯ со стороны желудочно-кишечного тракта



Адаптировано из: YERVOY [Immune-mediated Adverse Reaction Management Guide]. Princeton, NJ; Bristol-Myers Squibb; 2011.

Рис. 1

в животе, слизи или крови в стуле (колит, СТС II ст.) следует незамедлительно начинать пероральный прием кортикостероидов в дозе 0,5–1 мг/кг/день преднизолона. После наступления клинического улучшения очень важно постепенное снижение дозы препарата в течение как минимум 4 недель, так как быстрая отмена преднизолона может приводить к возобновлению диареи. В тяжелых случаях (более 7 эпизодов жидкого стула в день), сопровождающихся перитонеальными симптомами, лечение следует сразу же начинать с в/в введения высоких доз глюкокортикоидов (метилпреднизолон, 1–2 мг/кг/день) в стационарных условиях. Такие дозы используют до наступления клинического улучшения и затем постепенно и медленно снижают в течение 4–6 недель. При отсутствии эффекта на высокие дозы метилпреднизолона в течение 3–5 дней необходим переход на инфликсимаб – моноклональное антитело к фактору некроза опухоли альфа (5 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели) [7]. Противопоказанием для его назначения является подозрение на перфорацию и сепсис. Как правило, эффект инфликсимаба развивается достаточно быстро (после 1–2 введений), что позволяет отменить препарат и возобновить прием глюкокортикоидов.

Во всех случаях необходимо исключить другие, в том числе инфекционные, причины развития диареи, а также обеспечить адекватную гидратацию пациен-

тов. В тяжелых случаях необходимо также проведение парентерального питания.

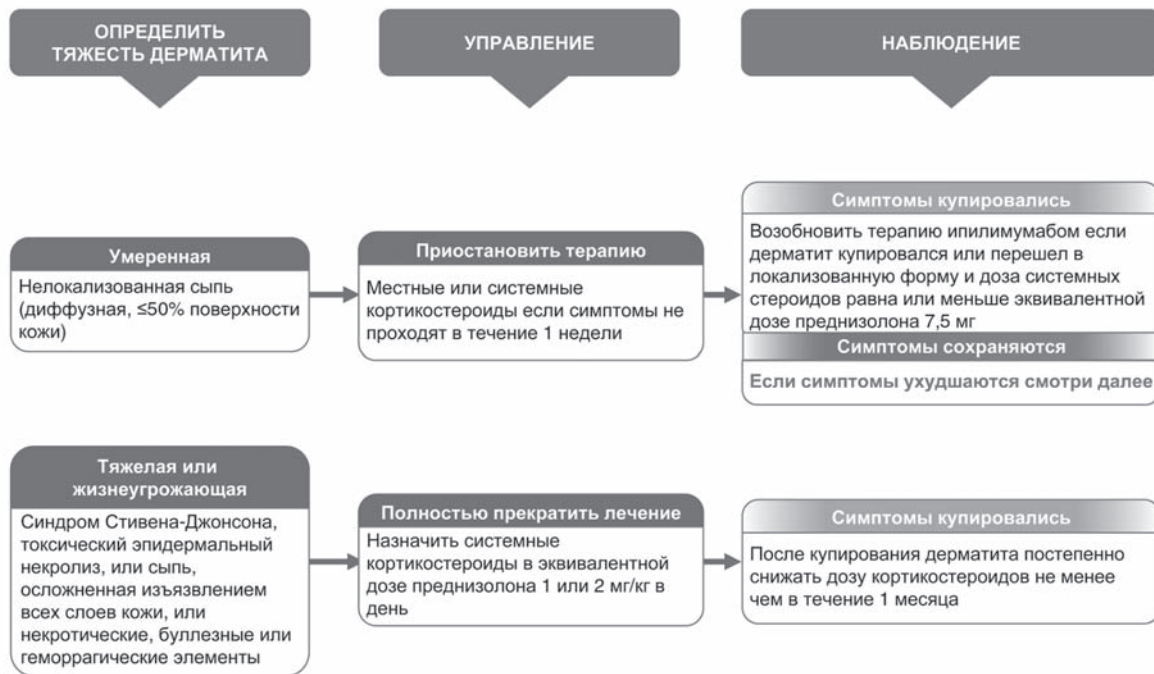
Накопленный практический опыт свидетельствует, что колоноскопию можно безопасно проводить у большинства пациентов с желудочно-кишечными НЯ для уточнения диагноза. Эндоскопическая картина варьирует от отека и эритемы до эрозий, язвенного поражения, абсцедирования. Результаты эндоскопического исследования могут существенно влиять на тактику лечения диареи, вызванной ипилимумабом. При выявлении язвенного поражения толстой кишки у пациентов с диареей I–II ст. необходимо обязательное назначение перорального курса глюкокортикоидов.

Необходимо помнить, что колит нередко сочетается с офтальмологическими НЯ (увеитами, эписклеритами), поэтому пациентам с диареей и/или колитом рекомендована консультация офтальмолога.

ионЯ со стороны кожи

Другим частым осложнением терапии антиСТЛА4-моноклональными антителами является дерматологические нежелательные явления, выявляемые у 40–50% пациентов [8]. К ним относят преимущественно зуд и сыпь. В литературе описаны редкие случаи развития синдрома Стивена-Джонса и токсического эпидер-

Алгоритм управления ионЯ со стороны кожи



Адаптировано из: YERVOY [Immune-mediated Adverse Reaction Management Guide]. Princeton, NJ; Bristol-Myers Squibb; 2011.

Рис. 2

мального некролиза, однако, в большинстве случаев наблюдаемые кожные осложнения относятся к I–II степени.

Кожный зуд может быть единственным проявлением токсичности, однако чаще он возникает на фоне пятнисто-папулезной сыпи. Эти НЯ развиваются, как правило, начиная с 3 недели от начала лечения. При минимальных бессимптомных проявлениях сыпи возможно наблюдение или локальное использование мазей и кремов с глюкокортикоидами (бетаметазон 0,1%, клобетазол 0,05%) при наличии зуда. Если сыпь занимает от 10 до 30% поверхности кожи и сопровождается зудом (II ст. СТС), возможно локальное применение стероидов или их пероральный прием (преднизолон 0,5 мг/кг/день). В большинстве случаев это приводит к быстрому разрешению сыпи и дает возможность продолжить терапию ипилимумабом. В редких случаях III–IV степени (высыпания занимают более 30% поверхности тела и сопровождаются выраженной клинической симптоматикой) необходимо в/в введение высоких доз стероидов (метилпреднизолон 1–2 мг/кг/день) до достижения клинического улучшения. Далее пациент переводится на пероральный прием с постепенным медленным снижением дозы стероидов в течение 4-х недель. В этих случаях дальнейшая терапия ипилимумабом не проводится.

иоНЯ со стороны эндокринной системы

Гипофизит является редким, но потенциально опасным НЯ. Он наблюдается у 1–6% пациентов,

получающих ипилимумаб в дозе 3 или 10 мг/кг. Это единственное из иоНЯ, которое может быть необратимым. Основными клиническими проявлениями являются: головная боль, тошнота, головокружение, потеря аппетита, падение артериального давления, изменение поведения, нарушения зрения (диплопия), слабость. Симптомы гипофизита развиваются в среднем через 6–12 недель от момента начала терапии ипилимумабом.

Диагноз ставится на основании клинической картины, результатов лабораторных и радиологических исследований. С целью уточнения диагноза рекомендуется выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гадолинием и в режиме исследования гипофиза, которое может продемонстрировать увеличение его в размерах и неоднородность структуры [9]. В лабораторных анализах отмечается изменение уровней адренокортико-тропного, фолликуло-стимулирующего, тиреотропного гормонов, кортизола, пролактина, тестостерона, а также уровня электролитов. Нарушение функции гипофиза может в свою очередь приводить к вторичной надпочечниковой недостаточности, гипотиреозу, гипогонадизму.

До последнего времени основным методом лечения иммуноопосредованного гипофизита считалась в/в высокодозная терапия кортикостероидами (метилпреднизолон 1–2 мг/кг/день) с последующим переходом на пероральный прием и медленным снижением дозы преднизолона. В тоже время недавно проведенный ретроспективный анализ не подтвердил положительное влияние кортикостероидов на исход

Алгоритм управления иоНЯ со стороны эндокринной системы



Адаптировано из: YERVOY [Immune-mediated Adverse Reaction Management Guide]. Princeton, NJ; Bristol-Myers Squibb; 2011.

гипофизита [10]. Следует, однако, иметь в виду, что всем пациентам с вторичной недостаточностью надпочечников или щитовидной железы необходимы консультация эндокринолога и назначение гормонозаместительной терапии (кортеф, левотироксин), как правило, в течение длительного времени. Высокие дозы кортикостероидов могут быть в первую очередь рекомендованы пациентами с выраженными клиническими симптомами, вызванными увеличением размеров гипофиза (головной болью, выраженной гипонатриемией и др.).

Другим видом эндокринопатий является поражение щитовидной железы – тиреоидит и гипотиреоз, которые встречаются с частотой 6% [11]. Частота этих НЯ возрастает до 22% при использовании ипилимумаба в комбинации с ниволумабом. Пациенты с гипотиреозом нуждаются в гормоно-заместительной терапии, однако, в отличие от гипофизита гипотиреоз носит, как правило, обратимый характер.

С целью ранней диагностики эндокринных нарушений, возникающих на фоне терапии ипилимумбом, и их своевременной коррекции целесообразно проведение оценки некоторых ключевых гормонов до начала лечения и перед каждым введением препарата (АКТГ, кортизол, ТТГ, Т4 свободный). При необходимости перечень тестов может быть расширен.

В заключении следует отметить, что при удовлетворительном состоянии пациента фоне гормоно-

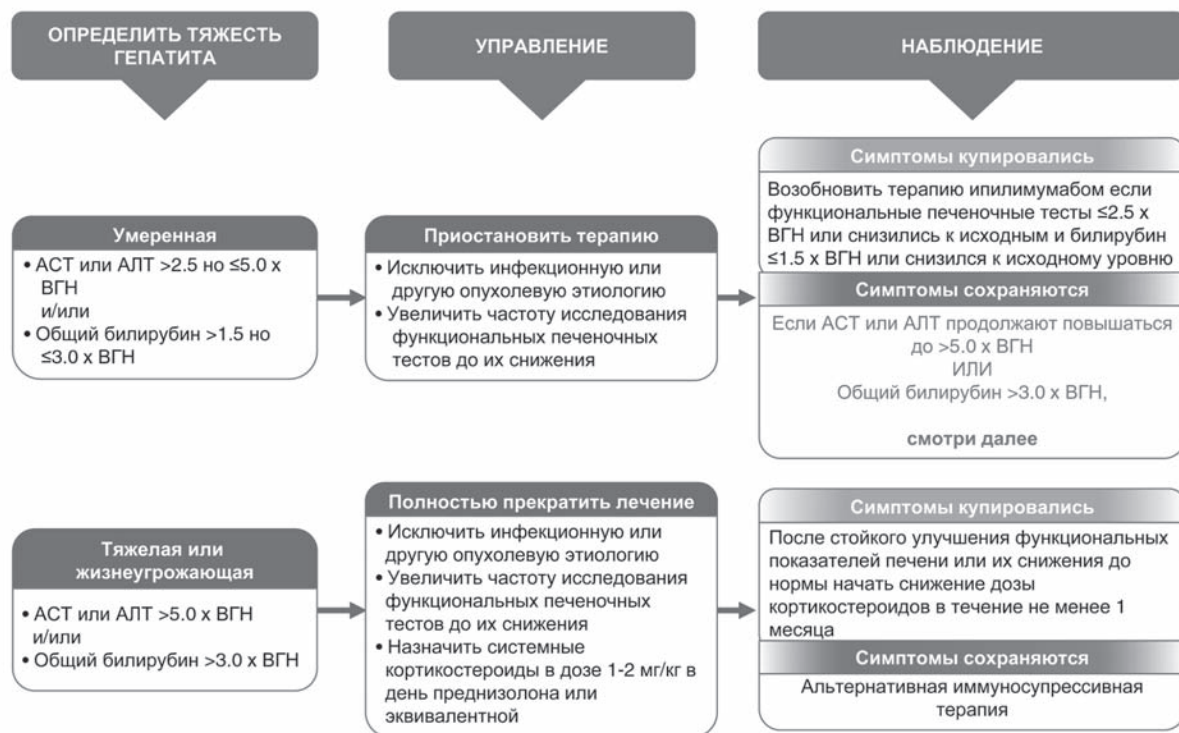
заместительной терапии лечение ипилимумабом может быть продолжено.

иоНЯ со стороны печени

Аутоиммунные гепатиты относят к категории редких иоНЯ и в большинстве случаев они не носят жизнеугрожающий характер. Однако их частота в значительной степени может зависеть от популяции пациентов и увеличиваться при комбинации ипилимумаба с другими препаратами, в частности с дакарбазином. Тщательная оценка функции печени необходима до начала терапии и перед каждым введением ипилимумаба.

Выраженность поражения может значительно варьировать от бессимптомного транзиторного повышения печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) и билирубина до развития паренхиматозного воспаления и холестаза. Степень выраженности гепатита, как правило, определяется по лабораторным показателям. При III–IV степени токсичности рекомендована отмена ипилимумаба и проведение высокодозной в/в терапии стероидами согласно описанным выше правилам (см. раздел «иоНЯ со стороны желудочно-кишечного тракта»). В тяжелых случаях при отсутствии эффекта на терапию стероидами в течение 48 часов метилпреднизолон должен быть заменен на в/в введение мофетила микофенолат в дозе

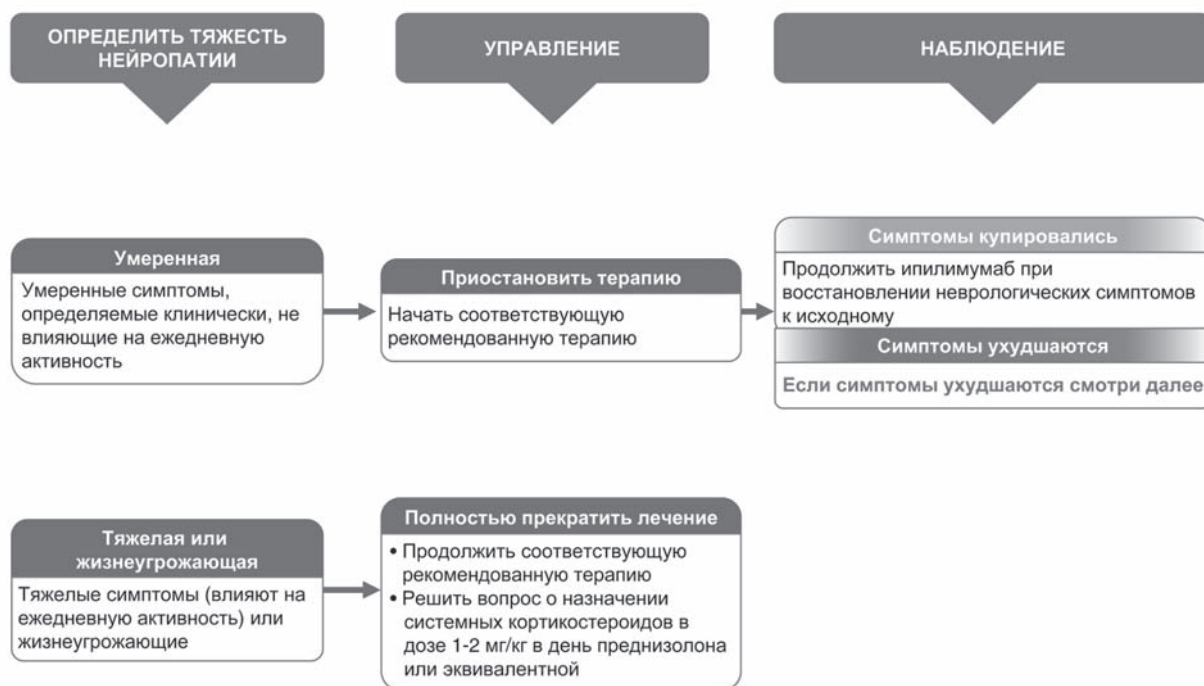
Алгоритм управления иоНЯ со стороны печени



Адаптировано из: YERVOY [Immune-mediated Adverse Reaction Management Guide]. Princeton, NJ; Bristol-Myers Squibb; 2011.

Рис. 4

Алгоритм управления иоНЯ со стороны нервной системы



Адаптировано из: YERVOY [Immune-mediated Adverse Reaction Management Guide]. Princeton, NJ; Bristol-Myers Squibb; 2011.

Рис. 5

5 мг/кг, а при его неэффективности на в/в введение инфликсимаба (5 мг/кг).

иоНЯ со стороны нервной системы

Частота иоНЯ ипилимумаба, ассоциированных с поражением нервной системы, не превышает 0,1%, однако, их серьезность и, в некоторых случаях, жизнеугрожающий характер требуют особого внимания. В литературе описаны такие осложнения, как: синдром Guillain-Barre, синдром Tolosa-Hunt, асептический менингит, менинго-радикуло-неврит, миастения, периферическая нейропатия и др. [12]. В этой связи жалобы пациента на головную боль, головокружение, общую или мышечную слабость, заторможенность, парестезии должны быть обязательно оценены для исключения не только метастатического, но и аутоиммунного поражения центральной нервной системы.

Большой интерес вызывает вопрос о взаимосвязи иоНЯ, развившихся на фоне ипилимумаба, с его эффективностью. В проспективных исследованиях этот феномен не изучался. В то же время ретроспективные данные демонстрируют четкую корреляцию между клиническим ответом на анти-CTLA4 терапию и иоНЯ [13]. Согласно этим исследованиям, частота объективного ответа у пациентов с иоНЯ достигает 30% по сравнению с 1–10% при их отсутствии. По данным метаанализа, опубликованного в

2015 году, у 60% пациентов с клиническим ответом на блокаду CTLA-4 были выявлены иоНЯ [4]. Таким образом, предположение о связи между противоопухолевой эффективностью и аутоиммунностью заслуживает внимания и нуждается в дальнейших исследованиях.

Общие принципы и алгоритмы контроля иоНЯ ипилимумаба представлены в таблице 1 и на рисунках 1–5.

Иммуно-опосредованные нежелательные явления антиPD1 моноклональных антител (ниволумаба, пембролизумаба)

Представляя один с ипилимумабом класс препаратов, антиPD1 моноклональные антитела обладают похожим спектром нежелательных явлений. Наиболее частыми (более 20%) из них являются: слабость, сыпь, зуд, кашель, диарея, снижение аппетита, запор, артралгия [14]. Однако в отличие от ипилимумаба подавляющее большинство иоНЯ относят к I–II степени. При использовании этих препаратов практически не встречается колитов, случаев перфорации ЖКТ, гипопифизитов.

Особым видом иоНЯ, характерных для антиPD1 моноклональных антител, является развитие пневмонитов. Их частота составляет 1–5%, а пневмониты III–IV степени встречаются менее чем у 1% пациентов. Кашель и одышка – наиболее харак-

терные симптомы, их появление требует проведения диагностических мероприятий, включающих радиографическое исследование, оценку легочной функции. В отдельных случаях бронхоскопия может быть рекомендована для исключения других причин. Среднее время до манифестации пневмонита составляет примерно 4 месяца. Несмотря на то, что у большинства пациентов высокие дозы кортикостероидов являются эффективной лечебной опцией, в литературе описаны несколько случаев смерти пациентов от этого осложнения [15, 16].

Учитывая потенциальную опасность пневмонита уже при II степени, когда пациент испытывает отдельные клинические проявления, которые не влияют на его привычную активность, рекомендуется госпитализация и проведение в/в или пероральной терапии метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг/день до клинического улучшения. Затем доза препарата постепенно уменьшается в течение не менее 1 месяца. При тяжелых формах пневмонита (III–IV степени) необходимо как можно раньше начать в/в высокодозную терапию метилпреднизолоном в дозе 2 мг/кг/день. После достижения клинического ответа и улучшения состояния пациента снижение дозы необходимо проводить в течение как минимум 6 недель. Дальнейшая терапия анти-PD1 моноклональными антителами не проводится.

Коррекция всех остальных иоНЯ проводится в соответствии с рекомендациями, разработанными для ипилимумаба.

Заключение

Использование препаратов, преодолевающих иммунологическую толерантность, существенно расширило возможности лечения пациентов с меланомой и другими злокачественными новообразованиями. Для ряда опухолей эти препараты уже сегодня стали новым стандартом терапии. Врачи-онкологи, проводящие лекарственное лечение, и пациенты должны быть хорошо осведомлены о возможном развитии иммуно-опосредованных нежелательных явлений и существующих методах их коррекции. Пациенты также должны быть предупреждены о необходимости как можно более раннего информирования своего лечащего врача о появлении новых жалоб, характерных для того или иного иоНЯ. Только совместными усилиями врача и пациента возможно своевременно выявлять и успешно лечить возникшие осложнения. Многие вопросы на сегодняшний день еще остаются открытыми и активно изучаются. Будущие исследования должны быть направлены на оптимизацию использования данных препаратов в клинической практике.

Список литературы

1. Ibrahim R., Berman D., de Pril V. et al. Ipilimumab safety profile: summary of findings from completed trials in advanced melanoma. *J Clin Oncol*, 2011, P. 29.
2. 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.
3. Dummer R., Maio M., Hamid S. et al. Time to onset and resolution of immune-related adverse events associated with ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma. Presented at the Perspectives in melanoma XIV, 17–18 September 2010, Amsterdam, Netherlands.
4. 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.
5. Mario Sznol, Margaret K. Callaban et al. Key issues in the management of gastrointestinal immune-related adverse events associated with ipilimumab administration. *Commun Oncol*, 2013, Vol. 10. P. 351–358.
6. Beck K.E., Blansfield J.A. Tran KQ et al Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol*, 2006, Vol. 24. P. 228–289.
7. Johnston R.L., Lutzky J., Chodhry A. et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 antibody-induced colitis and its management with infliximab. *Dig Dis Sci*, 2009, Vol. 54. P. 2538–2540.
8. Weber J., Kabler K., Hauschild A. Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response with Ipilimumab. *J Clin Oncol*, 2012, Vol. 30. P. 2691–2697.
9. Blansfield J.A., Beck K.E., Tran K. et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockade can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. *J Immunotherapy* 2005, Vol. 28. P. 593–598.
10. Min L., Hodi F.S., Giobbie-Hurder A. et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clinical Cancer Res*, 2015, Vol. 21. P. 749–755.
11. Ryder M., Callabam M., Postow M.A. et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Endocr Relat Cancer* 2014, Vol. 21. P. 371–381.
12. Voskens C.J., Goldinger S.M., Loquai C. et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One*, 2013. Vol. 8.

13. *Bouwhuys M.G., Ten Hagen T.L.M., Suci S., Eggermont A.M.* Autoimmunity and treatment outcome in melanoma. *Current Opin Oncol*, 2011. Vol. 23. P. 170–176.
14. *Villadolid J., Amin A.* Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*, 2015. Vol. 4, No. 5. P. 560–575.
15. *Robert C., Ribas A., Wolchok J.D. et al.* Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomized dose-comparison cohort of a phase I trial. *Lancet*, 2014, Vol. 384. P. 1109–1117.
16. *Hamid O., Robert C., Daud A. et al.* Safety and tumor responses with labrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *New England, J Med* 2013, Vol. 369. P. 134–144.

References

1. *Ibrahim R., Berman D., de Pril V. et al.* Ipilimumab safety profile: summary of findings from completed trials in advanced melanoma. *J Clin Oncol*, 2011, 29: abstr. 8583.
2. *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 May 1;119(9):1675-82. doi: 10.1002/cncr.27969. Epub 2013 Feb 7. PMID: 23400564.
3. *Dummer R., Maio M., Hamid S. et al.* Time to onset and resolution of immune-related adverse events associated with ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma. Presented at the Perspectives in melanoma XIV, 17–18 September 2010, Amsterdam, Netherlands, abstr. P-0004.
4. *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 Sep 4;13:211. doi: 10.1186/s12916-015-0455-8. PMID: 26337719.
5. *Mario Sznol, Margaret K. Callaban et al.* Key issues in the management of gastrointestinal immune-related adverse events associated with ipilimumab administration. *Commun Oncol* 2013; 10: 351-8.
6. *Beck K.E., Blansfield J.A.* Tran KQ et al Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol*, 2006 May 20;24(15):2283-9. PMID: 16710025.
7. *Johnston R.L., Lutzky J., Chodbry A. et al.* Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 antibody-induced colitis and its management with infliximab. *Dig Dis Sci*, 2009 Nov;54(11):2538-40. doi: 10.1007/s10620-008-0641-z. Epub 2008 Dec 23. PMID: 19104936.
8. *Weber J., Kabler K. and Hauschild A.* Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response with Ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012 Jul 20;30(21):2691-7. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6750. Epub 2012 May 21. PMID: 22614989.
9. *Blansfield J.A., Beck K.E., Tran K., et al.* Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockade can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. *J Immunotherapy* 2005 Nov-Dec;28(6):593-8. PMID: 16224277.
10. *Min L., Hodi F.S., Giobbie-Hurder A. et al.* Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clinical Cancer Res*, 2015 Feb 15;21(4):749-55. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2353. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25538262.
11. *Ryder M., Callabam M., Postow M.A. et al.* Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Endocr Relat Cancer* 2014 Mar 7;21(2):371-81. doi: 10.1530/ERC-13-0499. Print 2014 Apr. PMID: 24610577.
12. *Voskens C.J., Goldinger S.M., Loqui C. et al.* The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One*, 2013;8(1):e53745. doi: 10.1371/journal.pone.0053745. Epub 2013 Jan 14. PMID: 23341990.
13. *Bouwhuys M.G., Ten Hagen T.L.M., Suci S., Eggermont A.M.* Autoimmunity and treatment outcome in melanoma. *Current Opin Oncol*, 2011; 23: 170-6.
14. *Villadolid J., Amin A.* Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*, 2015 Oct;4(5):560-75. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.06.06. PMID: 26629425.
15. *Robert C., Ribas A., Wolchok J.D. et al.* Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomized dose-comparison cohort of a phase I trial. *Lancet*, 2014 Sep 20;384(9948):1109-17. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60958-2. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25034862.
16. *Hamid O., Robert C., Daud A. et al.* Safety and tumor responses with labrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *New England, J Med* 2013 Jul 11;369(2):134-44. doi: 10.1056/NEJMoa1305133. Epub 2013 Jun 2. PMID: 23724846.