



Оригинальная статья

Серологические предикторы развития тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений при проведении противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа: ретроспективное когортное исследование

Глибка А.А.¹ • Мазурина Н.В.¹ • Саранцева К.А.^{2,3} • Харкевич Г.Ю.² • Волконский М.В.⁴ • Елфимова А.Р.¹ • Трошина Е.А.¹**Глибка Анастасия Андреевна** –врач-эндокринолог¹;ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7324-8344>

✉ 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация.

E-mail: anastasiya_glibka@mail.ru**Мазурина Наталия Валентиновна** – д-р мед.

наук, вед. науч. сотр. отдела терапевтической

эндокринологии, врач-эндокринолог¹;ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>.E-mail: natalyamazurina@mail.ru**Саранцева Ксения Андреевна** –

канд. мед. наук, науч. сотр. онкологического

отделения лекарственных методов лечения

(химиотерапевтического) № 3, врач-онколог²;

доцент кафедры онкологии и лучевой терапии

лечебного факультета³;ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>.E-mail: sarantseva@gmail.com**Харкевич Галина Юрьевна** – канд. мед. наук,

вед. науч. сотр. отделения опухолей кожи,

врач-онколог²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-2299>.E-mail: gkharkevich@mail.ru**Волконский Михаил Викторович** – зав. дневным

стационаром противоопухолевой лекарственной

терапии, врач-онколог⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>.E-mail: mux19@yandex.ru**Елфимова Алина Ринатовна** – главный аналитик,врач-статистик¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6935-3187>.E-mail: 9803005@mail.ru**Трошина Екатерина Анатольевна** – д-р мед. наук,

профессор, чл.-корр. РАН, директор Института

клинической эндокринологии, заместитель

директора, врач-эндокринолог¹;ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>.E-mail: troshina@inbox.ru

Актуальность. Иммуноопосредованные нежелательные явления (ИОНЯ) представляют собой специфический тип лекарственной токсичности, который может возникать у пациентов с онкологическими заболеваниями в ходе иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО). По частоте эндокринные ИОНЯ занимают третье место после кожных и гастроинтестинальных. Клиническое течение эндокринных ИОНЯ обычно приводит к необратимому нарушению функции желез. Превалирование тиреоидных патологий среди ИОНЯ со стороны эндокринной системы, реактивность их развития по сравнению с аутоиммунными тиреоидитами, риск возможной отмены или приостановки иммунотерапии – все это определяет необходимость поиска маркеров, с помощью которых можно было бы выявить наиболее уязвимую группу пациентов.

Цель – оценить взаимосвязь исходных лабораторных показателей (гормональных, биохимических и серологических) у пациентов со злокачественными солидными опухолями до проведения первого курса противоопухолевой иммунотерапии ИКТИО в монорежиме с последующим развитием тиреоидных ИОНЯ.

Материал и методы. В рамках ретроспективного когортного исследования проанализированы данные медицинской документации 102 взрослых пациентов (50 (49%) мужчин; медиана возраста участников – 60 лет) с верифицированным диагнозом солидного злокачественного новообразования, проходивших в период с января 2020 по февраль 2022 г. обследование и лечение в двух специализированных стационарах. Взятие крови для последующей оценки функции щитовидной железы, углеводного и кальциевого обмена, а также исключения надпочечниковой недостаточности выполнено перед началом первого курса специфической иммунотерапии ИКТИО. Катмнез на предмет наличия зарегистрированного ИОНЯ изучен за период до 34 месяцев от момента инициации противоопухолевой иммунотерапии ИКТИО.

Результаты. Тиреоидные ИОНЯ развились у 13 (12,7%) из 102 пациентов. Статистически

значимая связь с развитием тиреопатий на фоне иммунотерапии ИКТИО установлена только для двух маркеров: исходного уровня антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) $\geq 7,54$ МЕ/мл (референсный интервал (ПИ) 0–5,6) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) $\geq 16,45$ МЕ/мл (ПИ 0–115) ($p < 0,001$). Для АТ-ТПО $\geq 7,54$ МЕ/мл и АТ-ТГ $\geq 16,45$ МЕ/мл площадь под ROC-кривой (AUC) равнялась 0,828 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,678–0,979] и 0,875 [95% ДИ 0,742–1,000], диагностическая чувствительность составила 75% [95% ДИ 48–92] и 92% [95% ДИ 64–100], диагностическая специфичность – 92% [95% ДИ 85–96] и 84% [95% ДИ 77–86], прогностическая ценность положительного результата – 69% [95% ДИ 44–85] и 58% [95% ДИ 40–63], прогностическая ценность отрицательного результата – 94% [95% ДИ 87–98] и 98% [95% ДИ 90–100] соответственно.

Заключение. Исходные уровни АТ-ТПО и АТ-ТГ могут служить маркерами риска развития тиреоидных ИОНЯ у онкологических пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, которым планируется проведение противоопухолевой иммунотерапии ИКТИО.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, эндокринные иммуноопосредованные нежелательные явления, деструктивный тиреоидит, антитела к тиреопероксидазе, антитела к тиреоглобулину

Для цитирования: Глибка АА, Мазурина НВ, Саранцева КА, Харкевич ГЮ, Волконский МВ, Елфимова АР, Трошина ЕА. Серологические предикторы развития тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений при проведении противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа: ретроспективное когортное исследование. Альманах клинической медицины. 2024; 52 (7). doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-036.

Поступила 21.08.2024; доработана 17.10.2024; принята к публикации 25.11.2024; опубликована онлайн 18.12.2024

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

³ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Центр амбулаторной онкологической помощи; 125130, г. Москва, Старопетровский пр-д, 6, Российская Федерация

Противоопухолевая иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) значительно улучшила результаты лечения многих видов злокачественных новообразований [1], что способствовало ее активному использованию в онкологической терапевтической практике. И хотя по сравнению с химиотерапией иммунотерапия ИКТИО переносится значительно легче [2], на ее фоне могут развиваться иммуноопосредованные нежелательные явления (ИОНЯ), приводящие к отказу от применения ИКТИО.

В 2011 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration – FDA) одобрило для лечения метастатической меланомы первый лекарственный препарат из группы ИКТИО – ипилимумаб [3, 4]. Тогда же для сбора стандартизированных данных о редких, сложных и резистентных к терапии иммуноонкологическими препаратами побочных эффектах был создан регистр SERIO (англ. Side Effect Registry Immunology). К настоящему времени задокументировано более 1500 различных ИОНЯ, связанных с иммунотерапией [5]. Наиболее часто регистрируют ИОНЯ со стороны кожи и желудочно-кишечного тракта, которые обычно разрешаются самостоятельно. На третьем месте – ИОНЯ со стороны эндокринной системы, приводящие, как правило, к необратимому нарушению функции эндокринных желез [6]. При этом в большинстве случаев поражается щитовидная железа [7]. Клиническая картина тиреоидных ИОНЯ представляет собой последовательное развитие трех состояний [8]: сначала формируется гипертиреоз легкой степени тяжести и после непродолжительного этапа эутиреоидного состояния развивается стойкий гипотиреоз. Превалирование тиреоидных патологий среди эндокринных ИОНЯ, реактивность их развития по сравнению с аутоиммунными тиреоидитами, риск возможной отмены или приостановки иммунотерапии – все это указывает на необходимость внимательного изучения пациентов, у которых развились нарушения функции щитовидной железы во время или после проведения противоопухолевого лечения основными онкологическими заболеваниями лекарственными препаратами из группы ИКТИО.

Целью исследования была оценка взаимосвязи исходных лабораторных показателей (гормональных, биохимических и серологических) у пациентов со злокачественными солидными опухолями до проведения первого курса противоопухолевой иммунотерапии ИКТИО в монорежиме с последующим развитием тиреоидных ИОНЯ.

Материал и методы

В ретроспективное сравнительное когортное исследование включали данные взрослых пациентов с верифицированным диагнозом онкологического заболевания и назначенным в соответствии с действующими клиническими рекомендациями лечением ИКТИО, проходивших обследование и лечение в период с января 2020 по февраль 2022 г.

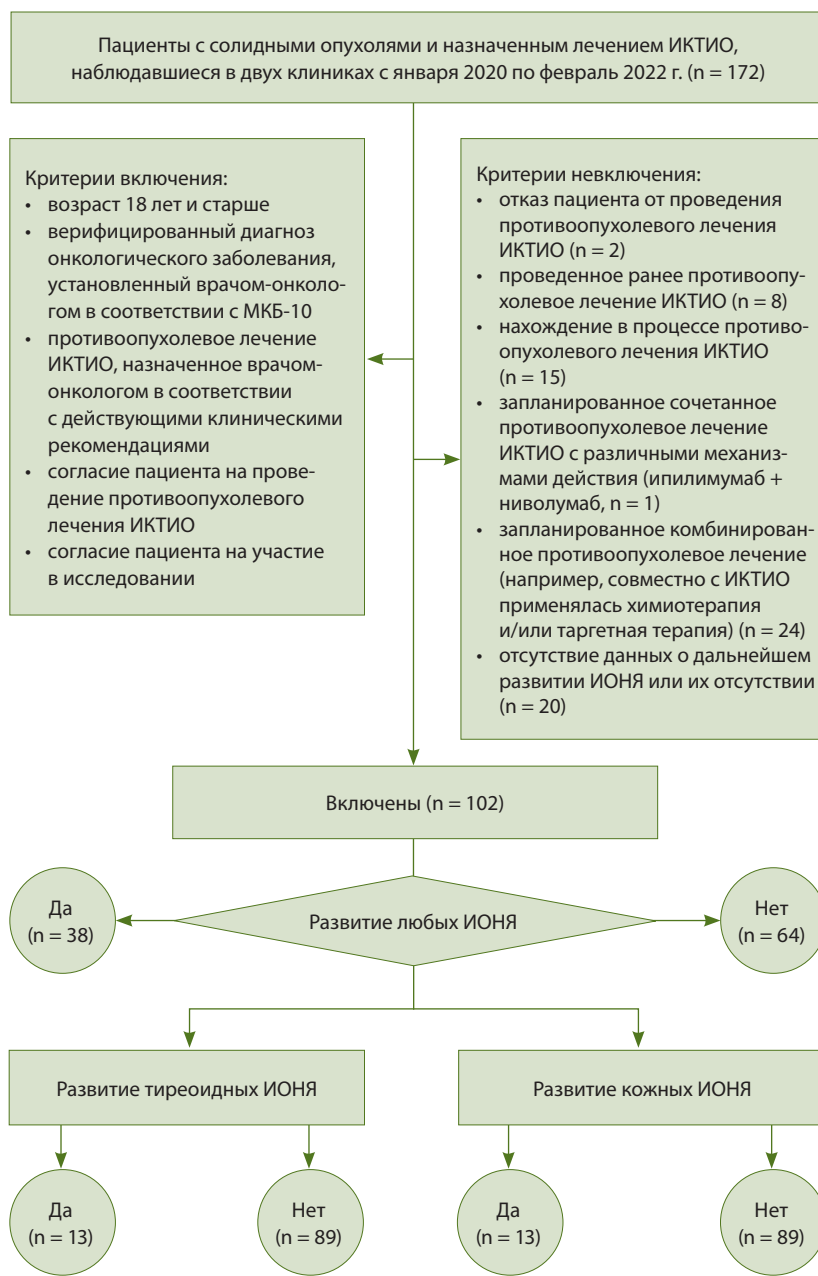


Рис. 1. Блок-схема формирования выборки (n = 102) и групп пациентов; ИКТИО – ингибитор контрольных точек иммунного ответа, ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления, МКБ-10 – Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра



в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы».

Необходимость проведения иммунотерапии, выбор препарата из группы ИКТИО, его дозу и схему введения, а также периодичность контрольных обследований, наблюдение за клиническим эффектом выбранного лечения определял онкологический консилиум в соответствующей медицинской организации. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (протокол № 15 от 25.09.2019). Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения, исключения и исключения пациентов из исследования отражены на рис. 1. В итоговый анализ вошли данные 102 пациентов (исследуемая выборка). Пациенты были разделены на группы в зависимости от развития / отсутствия на фоне противоопухолевой иммунотерапии ИКТИО любых ИОНЯ, тиреоидных ИОНЯ, кожных ИОНЯ.

Сбор и анализ данных анамнеза и катамнеза проводили путем изучения медицинской документации на протяжении всего периода наблюдения за пациентами в специализированном онкологическом учреждении. Развившиеся ИОНЯ (поражения кожи, желудочно-кишечного тракта, органов эндокринной системы, гематологические и неврологические реакции) фиксировали лечащие врачи-онкологи в историях болезни и амбулаторных картах. Дополнительную информацию собирали посредством дистанционного общения и личных контактов с пациентами. Особое внимание уделяли результатам периодических контрольных инструментальных обследований, направленных на оценку эффективности противоопухолевой терапии, и тщательному мониторингу лабораторных анализов. ИОНЯ развивались в период от 0 до 34 месяцев от момента инициации противоопухолевой иммунотерапии ИКТИО.

Лабораторные исследования выполняли в клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. У всех пациентов перед первым парентеральным введением противоопухолевого препарата из группы ИКТИО проводили взятие крови для определения гормональных, биохимических и серологических показателей (табл. 1). Кровь забирали из периферической (преимущественно

Таблица 1. Исследуемые лабораторные показатели

Показатель	Биоматериал	Метод	Референсный интервал
АКТГ	Плазма	Электрохемилюминесцентный иммуноанализ; Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария)	7,2–63,3 пг/мл
Кортизол	Сыворотка	Электрохемилюминесцентный иммуноанализ; Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария)	171–536 нмоль/л
ТТГ	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT i2000 (Abbott, США)	0,25–3,5 мМЕ/л
св. Т4	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT i2000 (Abbott, США)	9–19 пмоль/л
св. Т3	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT i2000 (Abbott, США)	2,6–5,7 пмоль/л
АТ-ТПО	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT i2000 (Abbott, США)	0–5,6 МЕ/мл
АТ-ТГ	Сыворотка	Электрохемилюминесцентный иммуноанализ; Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария)	0–115 МЕ/мл
АТ-рТТГ	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT i2000 (Abbott, США)	0–1,75 МЕ/мл
Глюкоза	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT c8000 (Abbott, США)	3,1–6,1 ммоль/л
общ. Са	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT c8000 (Abbott, США)	2,15–2,55 ммоль/л
Na	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT c8000 (Abbott, США)	136–145 ммоль/л
К	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT c8000 (Abbott, США)	3,5–5,1 ммоль/л
Cl	Сыворотка	Хемилюминесцентный иммуноанализ; ARCHITECT c8000 (Abbott, США)	98–107 ммоль/л

Cl – хлор, К – калий, Na – натрий, АКТГ – адренкортикотропный гормон, АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона, АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину, АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, общ. Са – общий кальций, св. Т3 – свободный трийодтиронин, св. Т4 – свободный тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон



кубитальной) вены в утренние часы в интервале с 8:00 до 11:00. Использовали вакуумные пробирки с разделительным гелем, предназначенные для анализа тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т₄), свободного трийодтиронина (св. Т₃), утреннего кортизола, глюкозы, общего кальция (общ. Са), натрия (Na), калия (К), хлора (Cl), а также антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ). Дополнительно использовали вакуумные пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой и аprotинином для определения уровня утреннего адренкортикотропного гормона.

Полученные образцы, состоявшие из двух аликвот сыворотки и одной аликвоты плазмы от каждого пациента, либо немедленно передавали в лабораторию для последующего анализа, либо подвергали центрифугированию. Перед центрифугированием биологические пробы подлежали подготовке, в ходе которой образцы сыворотки сохраняли в условиях комнатной температуры (от +15 до +25 °С) в течение 30–120 минут, а образцы плазмы – в течение 30 минут при температуре от +3 до +5 °С. Процесс центрифугирования осуществляли на аппарате ELMi CM-6M с ротором 6M на 12 пробирок в режиме 3000 оборотов в минуту (относительная центробежная сила – 1660 g) на протяжении 10 минут с поддержанием температуры на уровне +4 °С. В результате центрифугирования образцы сыворотки и плазмы отделяли от форменных элементов крови, помещали в микропробирки типа Эппендорф, подвергали временной заморозке и хранили в течение 2–3 недель при температуре до -20 °С до момента исследования на соответствующих анализаторах.

Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 13 (Tibco, США) и языка программирования Python 3.9 с использованием библиотек SciPy 1.11.1 и scikit-learn 1.3.0. Описательная статистика количественных данных представлена в виде медиан, первого и третьего квартилей в формате Me [Q1; Q3]. Для качественных показателей использованы абсолютные и относительные частоты, представленные в виде n (%). Сравнение двух независимых групп по количественным признакам проводили с помощью критерия Манна – Уитни (U-тест), трех и более независимых групп – критерия Краскела – Уоллиса. Сравнительный анализ качественных признаков выполняли с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Для оценки диагностической способности отдельных параметров проведен ROC-анализ (англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика

приемника). Отрезные точки определяли согласно критерию Юдена. Для каждой отрезной точки были рассчитаны следующие показатели: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР). Критическим уровнем статистической значимости при проверке гипотез считали 0,05. При проведении множественных сравнений использовали поправку Бонферрони для коррекции критического уровня значимости (P₀). Значения уровня значимости в диапазоне от 0,05 до P₀ интерпретировали как статистическую тенденцию.

Результаты

Характеристика пациентов

В исследовании приняли участие 102 онкологических пациента с солидными опухолями. Выборка сбалансирована по половому признаку: 50 (49%) мужчин и 52 (51%) женщины. На момент включения в исследование медиана возраста участников составила 60 лет (от 26 до 83 лет).

Детальная исходная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в нашей предыдущей публикации [9]. В исследуемой когорте преобладали больные злокачественной меланомой кожи (63,7%) и злокачественным новообразованием бронхов и легкого (29,4%) (рис. 2), что соотносится с рутинной онкологической практикой, в которой отмечается более частое использование препаратов из группы ИКТИО у подобных пациентов. Большинство пациентов имели III (54,9%) и IV (36,3%) стадии онкологического заболевания (рис. 3). При этом пациенты с полинеоплазиями (код С97 по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, n = 5) не могли быть отнесены к какой-либо одной группе вследствие наличия нескольких заболеваний с разными клиническими стадиями.

Что касается эндокринологического анамнеза, у 48 (47,1%) исследуемых исходно наблюдались различные структурные (у 42 пациентов) и/или функциональные патологии эндокринных органов. Наиболее распространенными оказались патологии щитовидной железы: узловые образования отмечены у 18 пациентов, диффузно-узловой зоб – у 1 больного, резекция щитовидной железы была проведена 3 пациентам, тиреоидэктомия – 2 больным, тиреоидит в анамнезе зарегистрирован у 2 пациентов. Среди других структурных патологий выявлены следующие: «пустое» турецкое

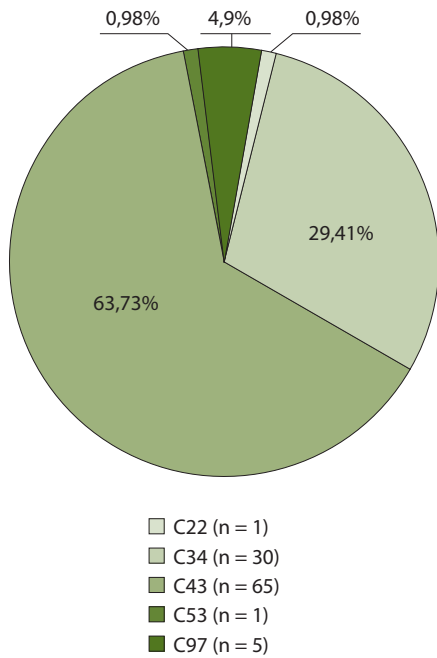


Рис. 2. Нозологическая структура онкологических заболеваний (согласно Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра) в исследуемой выборке (n = 102); C22 – злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков; C34 – злокачественное новообразование бронхов и легкого; C43 – злокачественная меланома кожи; C53 – злокачественное новообразование шейки матки; C97 – злокачественное новообразование самостоятельных (первичных) множественных локализаций

седло – у 1 пациента, атрофия поджелудочной железы после лучевой терапии в области поджелудочной железы – у 1, гиперплазия одного надпочечника – у 1, гиперплазия обоих надпочечников – у 1, аденома одного надпочечника – у 4, метастаз в одном надпочечнике – у 7, метастаз в одном надпочечнике с последующим проведением лучевой терапии – у 1 пациента. Медикаментозную терапию по поводу эндокринных заболеваний получали 15 (14,7%) больных, из них у 1 пациента проводилась терапия по поводу двух эндокринных патологий (гипотиреоза и сахарного диабета 2-го типа) и у 1 пациента был сахарный диабет, индуцированный предшествующей лучевой терапией в области поджелудочной железы.

Более половины участников исследования (54,9%) до начала иммунотерапии ИКТИО не получали какого-либо лекарственного лечения онкологического заболевания (рис. 4). В целях анализа в эту подгруппу мы также включили пациентов, которым была рекомендована иммунотерапия ИКТИО в неoadъювантном или адъювантном

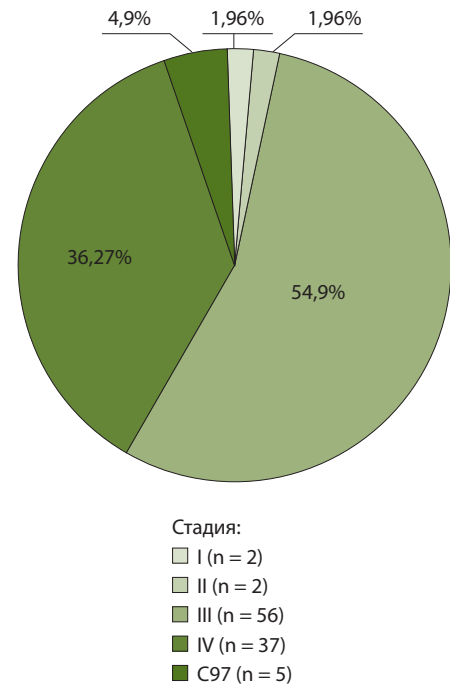


Рис. 3. Стадия онкологических заболеваний в исследуемой выборке (n = 102); C97 – злокачественное новообразование самостоятельных (первичных) множественных локализаций

режиме. Всем пациентам проводили иммунотерапию препаратом из группы ИКТИО в монорежиме. В 89,22% случаев использовали препарат из подгруппы анти-PD-1-моноклональных антител (ниволумаб получили 77 пациентов, пембролизумаб – 10, пролголимаб – 4), в 10,78% была назначена терапия анти-PD-L1-моноклональным антителом (у всех 11 пациентов применяли атезолизумаб).

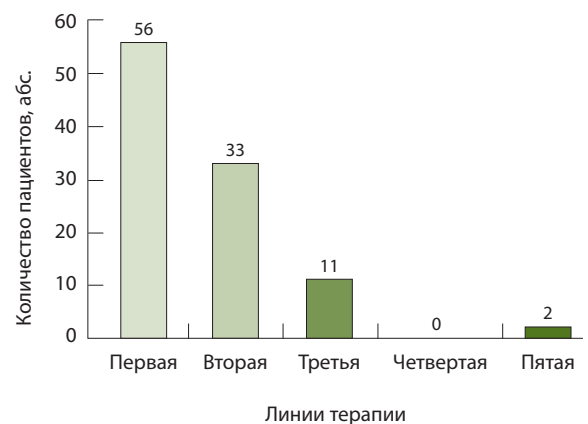


Рис. 4. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа как линия противоопухолевой терапии в исследуемой выборке (n = 102)

**Таблица 2.** Структура иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Синдром, заболевание	Количество ИОНЯ, абс.	Доля пациентов с ИОНЯ в когорте (n = 102), %
Эндокринные ИОНЯ:		
тиреопатии	13	12,7
гипофизиты	2	1,9
сахарный диабет	1	0,9
Неэндокринные ИОНЯ:		
поражения кожи	13	12,7
гастроинтестинальная токсичность	7	6,9
гепатотоксичность	4	3,9
нефриты	2	1,9
гематологическая токсичность	1	0,9
пневмонит	1	0,9
синдром Гийена – Барре	1	0,9

ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления

Анализ клинико-лабораторных показателей в группах пациентов в зависимости от развития иммуноопосредованных нежелательных явлений. Из 102 пациентов исследуемой когорты ИОНЯ на фоне иммунотерапии ИКТИО развились у 38 (37,3%), при этом у 7 (18,4%) больных отмечены поражения двух органов или систем органов. Как видно из данных табл. 2, среди эндокринных ИОНЯ преобладали таковые со стороны щитовидной железы, а среди неэндокринных – со стороны кожи, при этом доли пациентов в каждой подгруппе были равными (по 13 случаев). Кожные проявления регистрировали на основании жалоб пациентов и визуального осмотра, в то время как тиреоидные патологии определяли посредством целенаправленного мониторинга уровней ТТГ и тиреоидных гормонов.

Таблица 3. Лабораторные показатели в зависимости от развития любых иммуноопосредованных нежелательных явлений в исследуемой выборке пациентов (n = 102)

Параметр	Есть любое ИОНЯ		Нет ИОНЯ		p
	N	n (%) / Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	n (%) / Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Демографические характеристики					
Пол, мужской / женский	38	16 / 22 (42 / 58)	64	34 / 30 (53 / 47)	0,331*
Возраст, лет	38	61 [52; 67]	64	59 [51; 68]	0,613**
Лабораторные показатели					
ТТГ, мМЕ/л	38	1,022 [0,707; 1,624]	64	1,078 [0,747; 1,555]	0,920**
св. Т4, пмоль/л	38	12,45 [11,70; 13,39]	64	12,55 [11,80; 13,51]	0,677**
св. Т3, пмоль/л	38	4,28 [3,99; 4,57]	64	4,39 [3,64; 4,72]	0,861**
АТ-рТТГ, МЕ/мл	10	0,8 [0,8; 0,971]	4	0,8 [0,8; 0,8]	0,304**
АТ-ТПО, МЕ/мл	29	2,4 [0,6; 53,6]	32	0,85 [0,49; 2,19]	0,021**
АТ-ТГ, МЕ/мл	29	14,42 [10,22; 41,13]	32	11,36 [10,00; 15,10]	0,024**
АКТГ, пг/мл	37	18,81 [11,85; 29,68]	64	18,90 [13,88; 29,49]	0,766**
Кортизол, нмоль/л	38	288,05 [214,4; 406,5]	64	370,2 [251,2; 485,8]	0,126**
Глюкоза, ммоль/л	38	5,49 [5,09; 6,70]	62	5,1 [4,8; 5,7]	0,012**
общ. Са, ммоль/л	37	2,3 [2,27; 2,37]	62	2,31 [2,25; 2,42]	0,798**
Na, ммоль/л	27	139 [137; 142]	46	139,9 [137,0; 141,0]	0,825**
K, ммоль/л	27	4,1 [3,9; 4,5]	45	4,2 [4,1; 4,5]	0,233**
Cl, ммоль/л	27	104,0 [101,0; 106,0]	46	104,9 [102,0; 106,0]	0,637**
Эндокринологический анамнез до начала иммунотерапии ИКТИО					
Наличие любого эндокринного заболевания	38	14 (37)	64	34 (53)	0,151*
Наличие терапии эндокринных заболеваний	36	5 (14)	64	10 (16)	1,000*

Cl – хлор, K – калий, Me [Q₁; Q₃] – медиана и квартили, N – число пациентов в группе, n (%) – абсолютное число наблюдений и их доля от общего числа пациентов в группе, Na – натрий, АКТГ – адренокортикотропный гормон, АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона, АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину, АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления, ИКТИО – ингибитор контрольных точек иммунного ответа, общ. Са – общий кальций, св. Т3 – свободный трийодтиронин, св. Т4 – свободный тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон

* Точный критерий Фишера

** U-тест

Поправка Бонферрони P₀ = 0,05 / 17 = 0,003



Таблица 4. Лабораторные показатели в зависимости от развития тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений в исследуемой выборке пациентов (n = 102)

Параметр	Есть тиреоидное ИОНЯ		Нет тиреоидного ИОНЯ		p
	N	n (%) / Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	n (%) / Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Демографические характеристики					
Пол, мужской / женский	13	7 / 6 (54 / 46)	89	43 / 46 (48 / 52)	0,773*
Возраст, лет	13	58 [48; 65]	89	59 [52; 68]	0,684**
Лабораторные показатели					
ТТГ, мМЕ/л	13	1,022 [0,861; 1,606]	89	1,053 [0,745; 1,606]	0,992**
св. Т4, пмоль/л	13	12,73 [12,27; 13,03]	89	12,46 [11,76; 13,41]	0,781**
св. Т3, пмоль/л	13	4,13 [3,96; 4,54]	89	4,37 [3,90; 4,62]	0,551**
АТ-рТТГ, МЕ/мл	7	0,8 [0,8; 0,971]	7	0,8 [0,8; 0,8]	0,456**
АТ-ТПО, МЕ/мл	12	63,45 [4,56; 192,72]	49	0,85 [0,49; 2,76]	< 0,001**
АТ-ТГ, МЕ/мл	12	40,55 [22,69; 197,65]	49	11,54 [10,00; 14,48]	< 0,001**
АКТГ, пг/мл	13	18,81 [10,15; 24,35]	88	18,89 [13,62; 29,89]	0,564**
Кортизол, нмоль/л	13	309,4 [129; 406,5]	89	352,9 [261,2; 481,7]	0,278**
Глюкоза, ммоль/л	13	5,84 [5,12; 6,64]	87	5,15 [4,85; 6,25]	0,076**
общ. Са, ммоль/л	13	2,29 [2,27; 2,39]	86	2,31 [2,25; 2,40]	0,641**
Na, ммоль/л	10	139,0 [137,0; 142,0]	63	139,8 [137,0; 141,0]	0,831**
K, ммоль/л	10	4,1 [3,9; 4,4]	62	4,2 [4,0; 4,5]	0,298**
Cl, ммоль/л	10	104,5 [102,0; 106,0]	63	104,7 [101,0; 106,0]	0,868**
Эндокринологический анамнез до начала иммунотерапии ИКТИО					
Наличие любого эндокринного заболевания	13	5 (38)	89	43 (48)	0,564*
Наличие терапии эндокринных заболеваний	13	0 (0)	87	15 (17)	0,207*

Cl – хлор, K – калий, Me [Q₁; Q₃] – медиана и квартили, N – число пациентов в группе, n (%) – абсолютное число наблюдений и их доля от общего числа пациентов в группе, Na – натрий, АКТГ – адренорекотропный гормон, АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона, АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину, АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления, ИКТИО – ингибитор контрольных точек иммунного ответа, общ. Са – общий кальций, св. Т3 – свободный трийодтиронин, св. Т4 – свободный тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон

* Точный критерий Фишера

** U-тест

Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05 / 17 = 0,003$

Таблица 5. Характеристики ROC-кривых и пороговые уровни антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину для прогнозирования развития тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений в исследуемой выборке пациентов (n = 102)

Признак	AUC, 95% ДИ	Отрезная точка	ДЧ, 95% ДИ	ДС, 95% ДИ	ПЦПР, 95% ДИ	ПЦОР, 95% ДИ
АТ-ТПО	0,828 [0,678–0,979]	≥ 7,54 МЕ/мл	75% [48–92]	92% [85–96]	69% [44–85]	94% [87–98]
АТ-ТГ	0,875 [0,742–1,000]	≥ 16,45 МЕ/мл	92% [64–100]	84% [77–86]	58% [40–63]	98% [90–100]

AUC (area under curve) – площадь под ROC-кривой, АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину, АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, ДИ – доверительный интервал, ДС – диагностическая специфичность, ДЧ – диагностическая чувствительность, ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата, ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

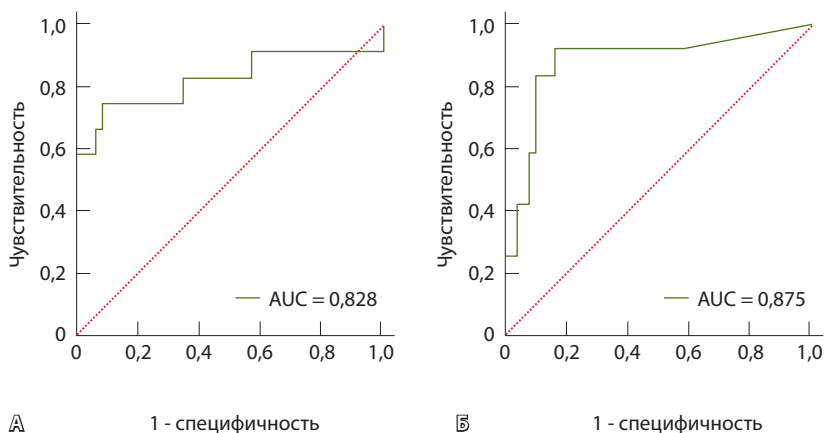


Рис. 5. ROC-анализ уровней антител к тиреопероксидазе (А) и антител к тиреоглобулину (Б) для прогнозирования развития тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений в исследуемой выборке пациентов (n = 102)

При сравнительном анализе групп пациентов с развившимися любыми ИОНЯ и без таковых выявлена тенденция в различиях по уровням АТ-ТПО, АТ-ТГ и глюкозы (табл. 3). Последующий анализ с разделением на подгруппы пациентов с развившимися тиреоидными ИОНЯ и без таковых показал статистически значимые различия в уровнях АТ-ТПО и АТ-ТГ до первого введения ИКТИО у пациентов, у которых впоследствии развились ИОНЯ со стороны щитовидной железы, по сравнению с теми, у кого данные ИОНЯ не зарегистрированы ($p < 0,001$) (табл. 4). Для определения пороговых значений уровней АТ-ТПО и АТ-ТГ и оценки их диагностической эффективности выполнен ROC-анализ (рис. 5, табл. 5) и оценена диагностическая эффективность совокупности данных параметров (матрица классификации приведена в табл. 6). Операционные характеристики: ДЧ – 75% [95%

Таблица 6. Матрица классификации: наличие / отсутствие сочетания факторов: антитела к тиреопероксидазе $\geq 7,54$ МЕ/мл и антитела к тиреоглобулину $\geq 16,45$ МЕ/мл – в группах в зависимости от развития тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений

АТ-ТПО $\geq 7,54$ МЕ/мл, АТ-ТГ $\geq 16,45$ МЕ/мл	Есть любое ИОНЯ	Нет ИОНЯ
Есть сочетание факторов	9	2
Нет сочетания факторов	3	47

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину, АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, ИОНЯ – иммуноопосредованное нежелательное явление

доверительный интервал (ДИ) 49–88], ДС – 96% [95% ДИ 90–99], ПЦПР – 82% [95% ДИ 53–96], ПЦОР – 94% [95% ДИ 88–97]. Соответственно, вероятность развития тиреоидных ИОНЯ при сочетании АТ-ТПО $\geq 7,54$ МЕ/мл и АТ-ТГ $\geq 16,45$ МЕ/мл составляет от 53 до 96%, а вероятность отсутствия развития тиреоидных ИОНЯ при других сочетаниях данных показателей варьирует от 88 до 97%.

Учитывая равнозначное преобладание наряду с тиреоидными ИОНЯ побочных эффектов иммунотерапии со стороны кожи, провели сравнительный анализ лабораторных показателей в данных группах, однако значимых различий не обнаружено (табл. 7).

Обсуждение

Активное применение препаратов из группы ИКТИО для лечения злокачественных солидных новообразований в различных режимах (моно-, сочетанной или комбинированной терапии) приводит к увеличению специфической токсичности – развитию ИОНЯ. Эта токсичность может затрагивать любые органы и/или системы органов. В среднем манифестация ИОНЯ происходит на 40-й день после первого введения ИКТИО, медианное время начала эндокринных ИОНЯ составляет 14,5 недели [10].

Среди эндокринных ИОНЯ наиболее часто регистрируют тиреопатии (в первую очередь деструктивный тиреоидит) и гипофизиты, редко – сахарный диабет, первичную надпочечниковую недостаточность, гипопаратиреоз и гипогонадизм. Согласно недавнему метаанализу, включившему 69 рандомизированных клинических исследований с совокупным числом участников 42 886, частота гипотиреоза при монокиммунотерапии с использованием ИКТИО варьировала от 6,23 до 9,17% ($p < 0,0001$) [11]. В нашей когорте онкологических больных (n = 102) частота развития тиреоидных ИОНЯ была несколько выше – 12,7%. Таким образом, отчасти можно прогнозировать, что у каждого 10–15-го онкологического пациента, получающего иммунотерапию ИКТИО в монорежиме, разовьется тиреоидная дисфункция как наиболее частое эндокринное ИОНЯ. Данное обстоятельство определяет необходимость поиска предикторов высокого риска развития тиреоидных ИОНЯ.

Авторы практических рекомендаций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по профилактике и лечению осложнений, связанных с противоопухолевой лекарственной терапией, настоятельно советуют проводить оценку уровня ТТГ перед началом иммунотерапии [12].



При отклонениях необходимо определить уровень св. Т4 и АТ-рТТГ, а также провести ультразвуковое исследование щитовидной железы [12]. Данный алгоритм обследования предлагается для оценки тиреоидного статуса и подбора лечения до начала иммунотерапии. Отечественных клинических рекомендаций, отражающих спектр необходимых исследований состояния онкологического пациента перед первым курсом иммунотерапии ИКТИО и нацеленных на выявление групп лиц высокого риска тиреоидных ИОНЯ, на сегодняшний день нет. Именно поэтому наше исследование исходных лабораторных показателей было направлено на выявление потенциальных кандидатов – предикторов индукции тиреоидных ИОНЯ. Высокую прогностическую способность показали только два маркера: уровень АТ-ТПО $\geq 7,54$ МЕ/мл (ДЧ – 75%, ДС – 92%) и уровень АТ-ТГ $\geq 16,45$ МЕ/мл (ДЧ – 92%, ДС – 84%) до проведения первого курса иммунотерапии

ИКТИО. Полученные результаты отражают вероятный весомый вклад «носительства» антител к щитовидной железе в риск развития тиреоидных ИОНЯ при использовании ИКТИО. Этот вывод находит свое подтверждение в работах других исследователей.

В проспективном исследовании Т. Kobayashi и соавт. оценивали частоту развития деструктивного тиреоидита у 66 пациентов с метастатическими опухолями, проходивших лечение ниволумабом. Оказалось, что кумулятивная частота деструктивного тиреоидита была значительно выше у пациентов с повышенным уровнем антител к щитовидной железе до проведения первого курса иммунотерапии ($p < 0,001$) [13]. С. Cai и соавт. провели ретроспективный анализ данных 126 пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших иммунотерапию анти-PD-1 или анти-PD-L1-моноклональными антителами.

Таблица 7. Лабораторные показатели пациентов в зависимости от развития кожных иммуноопосредованных нежелательных явлений в исследуемой выборке пациентов ($n = 102$)

Параметр	Есть кожное ИОНЯ		Нет кожного ИОНЯ		p
	N	n (%) / Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	n (%) / Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Демографические характеристики					
Пол, мужской / женский	13	2 / 11 (15 / 85)	89	48/41 (54 / 46)	0,015*
Возраст, лет	13	61 [59; 67]	89	59 [51; 68]	0,335**
Лабораторные показатели					
ТТГ, мМЕ/л	13	1,026 [0,574; 1,976]	89	1,053 [0,749; 1,503]	0,786**
св. Т4, пмоль/л	13	12,20 [11,96; 12,80]	89	12,58 [11,76; 13,41]	0,699**
св. Т3, пмоль/л	13	4,25 [4,04; 4,44]	89	4,39 [3,84; 4,60]	0,880**
АТ-рТТГ, МЕ/мл	2	0,923; 1,06	12	0,8 [0,8; 0,8]	0,121**
АТ-ТПО, МЕ/мл	12	1,29 [0,56; 4,58]	49	1,21 [0,50; 4,13]	0,935**
АТ-ТГ, МЕ/мл	12	11,60 [10,00; 18,29]	49	12,70 [10,00; 18,74]	0,670**
АКТГ, пг/мл	13	13,81 [11,50; 27,46]	88	19,23 [13,88; 29,89]	0,280**
Кортизол, нмоль/л	13	283,2 [272,7; 439,4]	89	361,7 [218,9; 481,7]	0,710**
Глюкоза, ммоль/л	13	5,49 [5,11; 6,36]	87	5,15 [4,90; 6,37]	0,282**
общ. Са, ммоль/л	12	2,29 [2,25; 2,39]	87	2,31 [2,25; 2,39]	0,719**
Na, ммоль/л	8	139,5 [137,0; 141,0]	65	139,0 [137,0; 141,0]	1,000**
K, ммоль/л	8	4,5 [3,6; 4,6]	64	4,2 [4,0; 4,5]	0,513**
Cl, ммоль/л	8	104,5 [101,0; 106,2]	65	104,7 [102,0; 106,0]	0,986**
Эндокринологический анамнез до начала иммунотерапии ИКТИО					
Наличие любого эндокринного заболевания	13	5 (38)	89	43 (48)	0,564*
Наличие терапии эндокринных заболеваний	12	2 (17)	88	13 (15)	1,000*

Cl – хлор, K – калий, Me [Q₁; Q₃] – медиана и квартили, N – число пациентов в группе, n (%) – абсолютное число наблюдений и их доля от общего числа пациентов в группе, Na – натрий, АКТГ – адренокортикотропный гормон, АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона, АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину, АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления, ИКТИО – ингибитор контрольных точек иммунного ответа, общ. Са – общий кальций, св. Т3 – свободный трийодтиронин, св. Т4 – свободный тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон

* Точный критерий Фишера

** U-тест

Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05 / 17 = 0,003$



Повышенный уровень АТ-ТПО и наличие диффузных изменений при ультразвуковом исследовании щитовидной железы были потенциальными биомаркерами прогнозирования развития тиреоидита ($p < 0,01$). Уровни АТ-ТГ, сывороточного интерлейкина-6, общая и безрецидивная выживаемость пациентов с тиреоидитом не имели значимых различий по сравнению с таковыми у пациентов в эутиреоидном состоянии [14]. В работе S. Kimbara и соавт. выявлена связь между уровнями ТТГ и АТ-ТГ и развитием тиреоидных ИОНЯ среди 168 пациентов, получавших иммунотерапию ниволумабом (отношение шансов 7,36 [95% ДИ 1,66–32,7] для ТТГ и 26,5 [95% ДИ 8,18–85,8] для АТ-ТГ), тем не менее взаимосвязь между тиреопатиями и повышенным исходным уровнем АТ-ТПО не установлена [15].

Вместе с тем в ряде исследований обнаружено влияние и АТ-ТПО, и АТ-ТГ на дальнейшее развитие тиреоидных ИОНЯ. J.H. Yoon и соавт. провели ретроспективный анализ данных 325 пациентов с гипотиреозом, развившимся на фоне проводимой иммунотерапии анти-PD-1- или анти-PD-L1-моноклональными антителами, и отметили у таких пациентов значительно более высокие исходные уровни ТТГ, а также продолжительность иммунотерапии по сравнению с пациентами без дисфункции щитовидной железы ($p < 0,001$) [16]. При этом тиреоидные изменения оказались необратимыми и характеризовались положительными уровнями АТ-ТПО на начальном этапе и АТ-ТГ в процессе терапии ($p = 0,015$ и $p = 0,005$ соответственно) [16]. Наличие взаимосвязи исходного более высокого уровня ТТГ и тиреоидных ИОНЯ установлено в ретроспективном исследовании L. Brill и соавт., в котором тиреопатии развились у 22 из 68 пациентов [17]. Анализ показал критическую точку для исходного уровня ТТГ, равную 1,72 мМЕ/л ($p = 0,0029$), при этом ни у одного из пациентов с начальным значением ТТГ ниже этой отметки не диагностирована дисфункция щитовидной железы во время иммунотерапии [17].

Влияние антител к щитовидной железе не только на развитие самих тиреоидных ИОНЯ, но и на их тяжесть подтвердили в своей недавней работе M.M. González и соавт. [18]. У пациентов с отрицательными исходными уровнями АТ-ТПО и АТ-ТГ наблюдался гипотиреоз легкой степени (G1) по шкале токсичности СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events – общие терминологические критерии для нежелательных явлений), тогда как у пациентов с высокими уровнями антител к щитовидной железе развивался гипотиреоз средней степени тяжести (G2) [18].

Интересной представляется прогностическая модель оценки риска развития тиреоидных ИОНЯ, предложенная Q. Wang и соавт. на основе данных 586 пациентов, получавших иммунотерапию анти-PD-1- или анти-PD-L1-моноклональными антителами. Номограмма включает в себя уровни ТТГ, АТ-ТПО, АТ-ТГ и количество тромбоцитов. Модель показала высокую производительность: площадь под ROC-кривой (англ. area under curve – AUC) составила 0,863 [95% ДИ 0,817–0,909] в обучающей когорте и 0,885 [95% ДИ 0,827–0,944] в валидационной группе [19]. Этот инструмент может быть полезен лечащим врачам для выявления пациентов с высоким риском развития тиреоидных ИОНЯ, внедрения индивидуализированных протоколов мониторинга с целью раннего обнаружения и лечения данного состояния.

Тиреоидные ИОНЯ обычно имеют 1–2-ю степень тяжести по классификации СТСАЕ, однако в редких случаях во время ИКТИО могут развиваться жизнеугрожающие состояния, такие как тиреотоксический криз или «тиреоидный шторм». V. Ramburuth и соавт. описали клинический случай пациента с метастатической меланомой, у которого одновременно развились тиреотоксический криз и сахарный диабет 1-го типа после двух курсов сочетанной иммунотерапии анти-CTLA-4- (ипилимумаб) и анти-PD-1-моноклональными антителами (ниволумаб) [20]. У пациента наблюдались лихорадка (38,5 °C), тахикардия (140 ударов в минуту), утомляемость, выраженная потливость и мерцательная аритмия по данным электрокардиографии, что по шкале Берча – Вартофски (англ. Burch – Wartofsky Point Scale – BWPS) соответствовало 55 баллам, указывая на высокую вероятность тиреотоксического криза. По результатам лабораторного исследования: ТТГ – 0,06 мЕд/л (референсный интервал (РИ) 0,3–4,2), св. Т4 > 100 пмоль/л (РИ 12–22), св. Т3 – 26,1 пмоль/л (РИ 3,1–6,8), АТ-рТТГ – 1,6 МЕ/л (РИ < 2,9), АТ-ТПО – 14 МЕ/мл (РИ < 34), гликемия – 23,0 ммоль/л (РИ 4,0–5,4), С-реактивный белок – 77 мг/дл (РИ < 5), С-пептид – 0,22 нмоль/л (РИ 0,37–1,47), антитела к глутаматдекарбоксилазе – 148,8 МЕ/мл (РИ < 10,0), антитела к островковым клеткам – отрицательно. Скрининг на другие эндокринопатии отклонений не выявил. После 7 дней терапии (карбимазол, бисопролол, эдоксабан и инсулинотерапия) состояние пациента стабилизировалось. Контрольное обследование через 6 недель показало улучшение: ТТГ – 0,02 мЕд/л, св. Т4 – 40,9 пмоль/л, св. Т3 – 5,3 пмоль/л. Учитывая положительную динамику и прогностическое преимущество продолжения противоопухолевой терапии ИКТИО, лечащий врач-онколог принял



решение о возобновлении третьего курса иммунотерапии по прежней схеме [20].

Результаты нашего исследования подчеркивают клиническую значимость оценки исходных уровней АТ-ТПО и АТ-ТГ перед началом противоопухолевого лечения с использованием ИКТИО для прогнозирования риска развития тиреоидных ИОНЯ. С целью дальнейшей валидации полученных пилотных данных представляется целесообразным проведение многоцентрового исследования с биобанкированием биоматериала при соблюдении всех стандартизированных методик и последующим выполнением биохимических, гормональных и серологических исследований в автоматизированной референсной лаборатории.

Ограничения исследования

В нашем исследовании выборка была довольно гетерогенной: пациенты различались по виду злокачественного солидного новообразования и стадии заболевания, получаемому препарату ИКТИО (из подгруппы анти-PD-1- или анти-PD-L1-моноклональных антител) и линии иммунотерапии. Оценка стартовых структурных и/или функциональных патологий эндокринных органов, а также определение развивающихся ИОНЯ осуществляли прежде всего на основании данных, зафиксированных в историях болезни, амбулаторных картах, при дистанционном общении и личном контакте. При этом для оценки эндокринных ИОНЯ дополнительно изучали исследуемые лабораторные показатели (гормональные, биохимические и серологические), что могло привести к смещению структуры выявляемых ИОНЯ. Кроме того, в нашем исследовании ИОНЯ развивались в разные временные периоды (почти до 3 лет с момента проведения первого курса противоопухолевой

иммунотерапии ИКТИО). Все перечисленные факторы могли повлиять на оценку взаимосвязи между исследуемыми параметрами и фиксируемым исходом клинического исследования. Формирование более многочисленной выборки пациентов с возможностью ранжирования по различным подгруппам было бы желательным для более детального изучения спектра ИОНЯ и кандидатов – предикторов их развития.

Заключение

В связи с высокой частотой (до 70%) ИОНЯ у онкологических пациентов, получающих иммунотерапию ИКТИО [21], активно проводятся исследования, посвященные изучению механизмов развития лекарственной токсичности. Это особенно актуально в контексте жизнеугрожающих нежелательных явлений, таких как надпочечниковая недостаточность, фульминантный сахарный диабет, миокардит, пневмонит, нефрит, гепатит и другие, учитывая коморбидность состояния пациентов, получающих ИКТИО.

Мы провели исследование, направленное на поиск доступных в рутинной клинической практике маркеров тиреоидных ИОНЯ на фоне иммунотерапии ИКТИО у онкологических пациентов. В результате показана высокая прогностическая ценность повышенных уровней АТ-ТПО и АТ-ТГ до первого введения ИКТИО как предикторов развития тиреоидных ИОНЯ. Дальнейшие исследования необходимы для поиска более надежных маркеров, с помощью которых можно будет идентифицировать уязвимые группы лиц и улучшить мониторинг их состояния, а также предотвратить развитие токсических проявлений до степени тяжести, когда неизбежна отмена или приостановка проведения иммунотерапии ИКТИО. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-899).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.А. Глибка, ответственный исполнитель исследования – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка клинического материала, составление базы данных, статистический анализ, анализ и интерпретация полученных результатов, концепция и дизайн статьи, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии статьи для публикации; Н.В. Мазурина – концепция и дизайн

исследования, концепция и дизайн статьи, редактирование текста рукописи; К.А. Саранцева, Г.Ю. Харкевич, М.В. Волконский – ресурсное обеспечение исследования, редактирование текста рукописи; А.Р. Елфимова – статистический анализ, редактирование текста рукописи; Е.А. Трошина, руководитель исследования – утверждение окончательной версии статьи для публикации. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность всем причастным к реализации данной научно-исследовательской работы (врачам, медицинским сестрам и сотрудникам лаборатории), а также каждому пациенту, принявшему участие в исследовании.



Список литературы / References

1. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: Clinical impact and mechanisms of response and resistance. *Annu Rev Pathol.* 2021;16:223–249. doi: 10.1146/annurev-pathol-042020-042741.
2. Paderi A, Fancelli S, Caliman E, Pillozzi S, Gambale E, Mela MM, Doni L, Mazzoni F, Antonuzzo L. Safety of immune checkpoint inhibitors in elderly patients: An observational study. *Curr Oncol.* 2021;28(5):3259–3267. doi: 10.3390/curroncol28050283.
3. Traynor K. Ipilimumab approved for metastatic melanoma. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(9):768. doi: 10.2146/news110025.
4. Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: An anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2011;17(22):6958–6962. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1595.
5. Ertl C, Ruf T, Mentzer D, Kong M, Kramer R, Bergwelt-Baildon MV, Subklewe M, Tomsitz D, Ascierto PA, Dummer R, Gogas H, Lebbé C, Long GV, McArthur G, Neilan TG, Ribas A, Robert C, Schadendorf D, Zimmer L, Eigentler T, Grabbe S, Forschner A, Kähler KC, Milani V, Pföhler C, Hassel J, Gutzmer R, Loquai C, Routy B, Furness AJS, Blank C, Wolchok JD, French LE, Hauschild A, Heinzerling L. The side effect registry immuno-oncology (SERIO) – A tool for systematic analysis of immunotherapy-induced side effects. *Eur J Cancer.* 2024;199:113505. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113505.
6. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, Lyon AR, Wick W, Kostine M, Peters S, Jordan K, Larkin J; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1217–1238. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.
7. Zhao J, Liu G, Yang X, Zhang C, Han B, Jiang M. Research hot spots and trends in endocrine-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors: A bibliometric analysis and visualization research. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1253832. doi: 10.3389/fendo.2024.1253832.
8. Karaviti D, Kani ER, Karaviti E, Gerontiti E, Michalopoulou O, Stefanaki K, Kazakou P, Vasileiou V, Psaltopoulou T, Paschou SA. Thyroid disorders induced by immune checkpoint inhibitors. *Endocrine.* 2024;85(1):67–79. doi: 10.1007/s12020-024-03718-2.
9. Глибка АА, Мазурина НВ, Трошина ЕА, Саранцева КА, Харкевич ГЮ, Волконский МВ, Елфинова АР. Индекс массы тела как возможный предиктор развития эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Ожирение и метаболизм. 2024;21(1):42–57. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13044>.
10. Glibka AA, Mazurina NV, Troshina EA, Sarantseva KA, Kharkevich GYu, Volkonsky MV, Elfimova AR. [Body mass index as a possible predictor of the development of endocrine immune-mediated adverse events during immune checkpoint inhibitors therapy]. *Obesity and metabolism.* 2024;21(1):42–57. Russian. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13044>.
11. Chitnis SD, Mortazavi A. Clinical guideline highlights for the hospitalist: Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy. *J Hosp Med.* 2023;18(11):1013–1016. doi: 10.1002/jhm.13097.
12. Vardarli I, Tan S, Brandenburg T, Weidemann F, Görge R, Herrmann K, Führer D. Risk and incidence of endocrine immune-related adverse effects under checkpoint inhibitor mono- or combination therapy in solid tumors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(4):1132–1144. doi: 10.1210/clinem/dgad670.
13. Проценко СА, Баллузек МФ, Васильев ДА, Жукова НВ, Новик АВ, Носов ДА, Петенко НН, Семенова АИ, Харкевич ГЮ, Юдин ДИ. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. 2023;13(3s2):213–252. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-213-252.
14. Protzenko SA, Balluzek MF, Vasiliev DA, Zhukova NV, Novik AV, Nosov DA, Petenko NN, Semenova AI, Kharkevich GYu, Yudin DI. Practical recommendations for the management of immune-mediated adverse events. *Malignant Tumors: Practical Guidelines RUSSCO #3s2.* 2023;13(3s2):213–252. Russian. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-213-252.
15. Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, Okada N, Tsunekawa T, Onoue T, Takagi H, Hagiwara D, Ito Y, Morishita Y, Goto M, Suga H, Banno R, Yokota K, Hase T, Morise M, Hashimoto N, Ando M, Kiyoi H, Gotoh M, Ando Y, Akiyama M, Hasegawa Y, Arima H. Patients with antithyroid antibodies are prone to develop destructive thyroiditis by nivolumab: A prospective study. *J Endocr Soc.* 2018;2(3):241–251. doi: 10.1210/js.2017-00432.
16. Cai C, Zhou S, Qu J, Zhou J. Immune-related thyroid dysfunction in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2024;16(1):253–263. doi: 10.21037/jtd-23-1092.
17. Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S, Ohashi K, Kuchiba A, Arima H, Yamazaki N, Kitano S, Yamamoto N, Ohe Y. Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab. *Cancer Sci.* 2018;109(11):3583–3590. doi: 10.1111/cas.13800.
18. Yoon JH, Hong AR, Kim HK, Kang HC. Characteristics of immune-related thyroid adverse events in patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(2):413–423. doi: 10.3803/EnM.2020.906.
19. Brilli L, Danielli R, Campanile M, Secchi C, Ciucoli C, Calabrò L, Pilli T, Cartocci A, Pacini F, Di Giacomo AM, Castagna MG. Baseline serum TSH levels predict the absence of thyroid dysfunction in cancer patients treated with immunotherapy. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(8):1719–1726. doi: 10.1007/s40618-020-01480-6.
20. González MM, Sanz-Pastor AG, Gómez RÁ, Torrecilla NB, Moreno DM, Fernández LG, Rivas AM, Guerra AL, Álvarez R, Arranz JÁ, Rodas IM, Escudero V, Sanjurjo M, Vallejo JM, Martín M, Albarrán OG. Endocrine adverse events related to immune checkpoint inhibitor treatment: Relationship between antibodies and severity of thyroid dysfunction. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2024;24(14):1628–1639. doi: 10.2174/0118715303280679240206100137.
21. Wang Q, Wu T, Zhao R, Li Y, Chen X, Shen S, Zhang X. Development and validation of a prediction model for thyroid dysfunction in patients during immunotherapy. *Endocr Pract.* 2024;30(10):943–950. doi: 10.1016/j.eprac.2024.07.006.
22. Ramburuth V, Rajkanna J. Thyroid storm and type 1 diabetes mellitus induced by combined ipilimumab and nivolumab immunotherapy: A case report. *Cureus.* 2023;15(10):e46985. doi: 10.7759/cureus.46985.
23. Fujii T, Colen RR, Bilen MA, Hess KR, Hajjar J, Suarez-Almazor ME, Alshawa A, Hong DS, Tsimberidou A, Janku F, Gong J, Stephen B, Subbiah V, Piha-Paul SA, Fu S, Sharma P, Mendoza T, Patel A, Thirumurthi S, Sheshadri A, Meric-Bernstam F, Naing A. Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes: The MD Anderson Cancer Center experience. *Invest New Drugs.* 2018;36(4):638–646. doi: 10.1007/s10637-017-0534-0.



Serologic predictors of thyroid immune-related adverse events during immune checkpoint inhibitors therapy: a retrospective cohort study

A.A. Glibka¹ • N.V. Mazurina¹ • K.A. Sarantseva^{2,3} • G.Yu. Kharkevich² • M.V. Volkonsky⁴ • A.R. Elfimova¹ • E.A. Troshina¹

Rationale: Immune-related adverse events (irAEs) are a specific type of drug toxicity that can occur in cancer patients undergoing immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs). Endocrine irAEs rank the 3rd after the skin and gastrointestinal ones. Clinical course of endocrine irAEs usually results in irreversible damage of the glands function. Prevailing thyroid disorders among endocrine irAEs, their reactivity compared to that of autoimmune thyroiditis, the risk of potential temporary or complete withdrawal of the immunotherapy would make it necessary to search for markers able to identify the most susceptible patient groups.

Aim: To evaluate an association between baseline laboratory parameters (hormonal, biochemical, and serological) in patients with malignant solid neoplasms before the first course of anti-tumor immunotherapy with ICIs in monotherapy and the subsequent development of thyroid irAEs.

Methods: In this retrospective cohort we analyzed medical files from 102 adult patients (50 (49%) men, median age 60 years) with confirmed solid malignant tumors who were treated in two specialized in-patient departments from January 2020 to February 2022. Their baseline blood samples for subsequent evaluation of thyroid function, carbohydrate and calcium metabolism, as well as to exclude adrenal insufficiency were taken before the initiation of the first course of specific immunotherapy with ICIs. Thereafter, the patients were monitored for any registered irAE for up to 34 months from the beginning of the antitumor immunotherapy with ICIs.

Results: Thyroid irAEs were registered in 13/102 (12.7%) patients. Only two markers were significantly associated with the development of thyroid

disorders under immunotherapy with ICIs: baseline levels of anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) ≥ 7.54 IU/mL (reference range (RR) 0–5.6) and anti-thyroglobulin antibodies (TgAb) ≥ 16.45 IU/mL (RR 0–115) ($p < 0.001$). For TPOAb ≥ 7.54 IU/mL and TgAb ≥ 16.45 IU/mL, the areas under the ROC curve (AUC) were 0.828 [95% confidence interval (CI) 0.678–0.979] and 0.875 [95% CI 0.742–1.000], diagnostic sensitivity was 75% [95% CI 48–92] and 92% [95% CI 64–100], diagnostic specificity 92% [95% CI 85–96] and 84% [95% CI 77–86], prognostic values of the positive result 69% [95% CI 44–85] and 58% [95% CI 40–63], and prognostic values of the negative results 94% [95% CI 87–98] and 98% [95% CI 90–100], respectively.

Conclusion: Baseline levels of TPOAb and TgAb may serve as markers for the risk of thyroid irAEs in cancer patients with solid malignancies who are planned to receive anti-tumor immunotherapy with ICIs.

Key words: immune checkpoint inhibitors, endocrine immune-related adverse events, destructive thyroiditis, thyroid peroxidase antibodies, thyroglobulin antibodies

For citation: Glibka AA, Mazurina NV, Sarantseva KA, Kharkevich GYu, Volkonsky MV, Elfimova AR, Troshina EA. Serologic predictors of thyroid immune-related adverse events during immune checkpoint inhibitors therapy: a retrospective cohort study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52 (7). doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-036.

Received 21 August 2024; revised 17 October 2024; accepted 25 November 2024; published online 18 December 2024

Funding

The study was performed with the grant support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2020-899).

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

A.A. Glibka, responsible investigator, the study concept and design, clinical data collection and management, database management, statistical analysis, analysis and interpretation of the results, the paper concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; N.V. Mazurina, the study concept and design, the paper concept and design, text editing; K.A. Sarantseva, G.Yu. Kharkevich, M.V. Volkonsky, the study resources provision, text editing; A.R. Elfimova, statistical analysis, text editing; E.A. Troshina, principal investigator, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge all who was involved in this research project, including doctors, nurses and laboratory personnel, as well as to each patient participating in the study.

Anastasiya A. Glibka – MD, Endocrinologist¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7324-8344>
✉ Ul. Dmitriya Ulyanova 11, Moscow, 117292, Russian Federation.
E-mail: anastasiya_glibka@mail.ru

Natalia V. Mazurina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology, Endocrinologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>. E-mail: natalyamazurina@mail.ru

Ksenia A. Sarantseva – MD, PhD, Research Fellow, Oncology Department of Drug Treatment Methods (Chemotherapeutic) No. 3, Oncologist²; Associate Professor, Chair of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>. E-mail: sarantsevaka@gmail.com

Galina Yu. Kharkevich – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Skin Tumors, Oncologist²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-2299>. E-mail: gkharkevich@mail.ru

Mikhail V. Volkonsky – MD, Head of the Day Hospital for Antitumor Drug Therapy, Oncologist⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>. E-mail: mux19@yandex.ru

Alina R. Elfimova – MD, Chief Analyst, Statistician¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6935-3187>. E-mail: 9803005@mail.ru

Ekaterina A. Troshina – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Director of the Institute of Clinical Endocrinology, Deputy Director, Endocrinologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>. E-mail: troshina@inbox.ru

¹National Medical Research Center of Endocrinology; ul. Dmitriya Ulyanova 11, Moscow, 117292, Russian Federation

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115522, Russian Federation

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation

⁴Moscow Municipal Oncological Hospital No. 62, Outpatient Oncology Care Center; Staropetrovsky pr-d 6, Moscow, 125130, Russian Federation