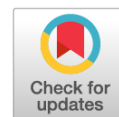


DOI: <https://doi.org/10.17816/dv623303>

Научный обзор



Иммуноопосредованные дерматологические нежелательные явления противоопухолевой иммунотерапии ингибиторами PD-1, PD-L1, CTLA-4

А.Ю. Сырысева^{1, 2}, Е.А. Шатохина^{3, 4}, А.С. Полонская³, Л.С. Круглова³, И.А. Покатаев²,
В.Н. Галкин²

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

² Городская клиническая онкологическая больница № 1, Москва, Россия

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;

⁴ Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

АННОТАЦИЯ

Открытие новой группы современных противоопухолевых препаратов явилось прорывом в лечении онкологических заболеваний. Ингибиторы иммунных контрольных точек, блокирующие цитотоксический Т-лимфоцитассоциированный протеин 4 (CTLA-4), белок запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) и лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-L1), позволяют улучшить прогноз пациентов со злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности. Несмотря на высокую эффективность данных препаратов, ингибиторы иммунных контрольных точек могут приводить к нарушению регуляции иммунных ответов и возникновению нежелательных реакций, связанных с повышением активности иммунокомпетентных клеток в организме.

Целью данного обзора является изучение и анализ имеющихся данных о клинических проявлениях иммуноопосредованных дерматологических нежелательных реакций при лечении ингибиторами иммунных контрольных точек.

Ключевые слова: иммуноопосредованные нежелательные явления; кожная токсичность иммунотерапии; ингибиторы иммунных контрольных точек; противоопухолевая иммунотерапия; макулопапулезная сыпь; псориазиформная сыпь; лихеноидные высыпания; вителигоподобная реакция; буллезный пемфигOID; ипилимумаб; ниволумаб; пембролизумаб; атезолизумаб; пролголимаб.

Как цитировать:

Сырысева А.Ю., Шатохина Е.А., Полонская А.С., Круглова Л.С., Покатаев И.А., Галкин В.Н. Иммуноопосредованные дерматологические нежелательные явления противоопухолевой иммунотерапии ингибиторами PD-1, PD-L1, CTLA-4 // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2024. Т. 27, № 2. С. 121–133. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv623303>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv623303>

Review

Immune-related dermatological adverse events of antitumor immunotherapy with PD-1, PD-L1, CTLA-4 inhibitors

Anastasiya Yu. Syryseva^{1, 2}, Evgeniya A. Shatokhina^{3, 4}, Aleksandra S. Polonskaia³, Larisa S. Kruglova³, Ilya A. Pokataev², Vsevolod N. Galkin²

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

² Municipal Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russia

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia;

⁴ Medical Research and Education Centre of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

ABSTRACT

The discovery of a new group of modern anticancer drugs was a breakthrough in the treatment of cancer. Immune checkpoint inhibitors that block cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein-1 (PD-1), and programmed cell death receptor ligand (PD-L1) may improve prognosis for patients with malignant neoplasms with a high level of microsatellite instability. Despite the high effectiveness of these drugs, immune checkpoint inhibitors can lead to dysregulation of immune responses and the occurrence of adverse reactions associated with an increase in the activity of immunocompetent cells in the body.

The aim of this review is to analyze the available data on the immune-related dermatological adverse events during treatment with immune checkpoint inhibitors.

Keywords: immune-related adverse events; cutaneous toxicity of immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; antitumor immunotherapy; maculopapular rash; psoriasiform rash; lichenoid rash; vitiligo-like reaction; bullous pemphigoid; ipilimumab; nivolumab; pembrolizumab; atezolizumab; prolgolimab.

To cite this article:

Syryseva AY, Shatokhina EA, Polonskaia AS, Kruglova LS, Pokataev IA, Galkin VN. Immune-related dermatological adverse events of antitumor immunotherapy with PD-1, PD-L1, CTLA-4 inhibitors. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2024;27(2):121–133. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv623303>

Received: 14.11.2023

Accepted: 17.02.2024

Published online: 20.04.2024

ВВЕДЕНИЕ

Показатели онкологической заболеваемости и смертности неуклонно возрастают. По данным Всемирной организации здравоохранения, злокачественные новообразования являются одной из ведущих причин смерти в мире. В 2020 году зарегистрировано 19,3 млн новых случаев онкологических заболеваний и почти 10 млн смертей от них. Ожидается увеличение заболеваемости на 50% в ближайшие десятилетия, в связи с чем разработка и внедрение новых противоопухолевых препаратов является приоритетной задачей современной медицины [1].

Ингибиторы иммунных контрольных точек (иИКТ) являются современной группой противоопухолевых препаратов, которая показала исключительную эффективность и стала доминирующей парадигмой в лечении многих онкологических заболеваний. Спектр показаний для данной группы препаратов расширяется с каждым годом. Использование иИКТ может сопровождаться неспецифической иммунной активацией, приводящей к развитию аутоиммунных и аутовоспалительных реакций — иммуноопосредованных нежелательных явлений, которые оказывают негативное воздействие не только на качество жизни пациентов, но могут значительно влиять на результаты лечения иИКТ за счёт вынужденной редукции дозы или отмены препарата.

Ингибиторы иммунных контрольных точек представляют собой рекомбинантные человеческие или гуманизированные моноклональные антитела, направленные на рецептор цитотоксического Т-лимфоцитассоциированного протеина 4 (T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4) (ипилиумаб), рецептор запрограммированной гибели клеток (programmed cell death protein 1, PD-1) (пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб) и лиганд рецептора запрограммированной гибели клеток (programmed death-ligand 1, PD-L1) (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб) на Т-лимфоцитах [2].

Ингибиторы иммунных контрольных точек, зарегистрированные на территории Российской Федерации, представлены в табл. 1.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Иммунные контрольные точки (ИКТ) играют важную роль в поддержании гомеостаза, а также предотвращают развитие аутоиммунных реакций и аутоповреждений [3–5].

Противоопухолевое действие иИКТ основано на блокаде сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1, контролирующих разные этапы иммунного ответа. Ипилиумаб блокирует рецептор CTLA-4, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов после их активации. Связывание этого рецептора с молекулами B7-1 (CD80) и B7-2

(CD86) на поверхности антигенпрезентирующих клеток приводит к торможению Т-клеточного ответа на этапе его инициализации. Блокада активности CTLA-4 на клетках иммунной системы снижает влияние отрицательной регуляции и позволяет в большей степени реализоваться иммунному ответу на обнаруженные опухолевые клетки [6–11].

Рецептор программируемой смерти PD-1 является иммунным регулятором, который при экспрессии на поверхности активированных Т-лимфоцитов ограничивает их активность. Ингибирование пролиферации и активации Т-лимфоцитов достигается благодаря связыванию PD-L1 и PD-L2 — лигандов рецептора PD-1 — с соответствующим рецептором на поверхности клетки-мишени [12, 13]. Один из наиболее известных механизмов защиты опухолевых клеток от воздействия иммунной системы — повышенная экспрессия лигандов рецептора PD-1, что приводит к подавлению иммунного ответа, так как активированные Т-лимфоциты, направленные на уничтожение опухолевых клеток, теряют свою активность. Таким образом, опухоль может подавлять иммунный ответ и продолжать свой рост [9]. Ингибиторы PD-1/PD-L1 блокируют взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами и, как следствие, усиливают активность иммунной системы в отношении опухолевых клеток [14]. При блокировке связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2 активированные Т-лимфоциты восстанавливают свою способность к пролиферации и реализуют противоопухолевый ответ [15].

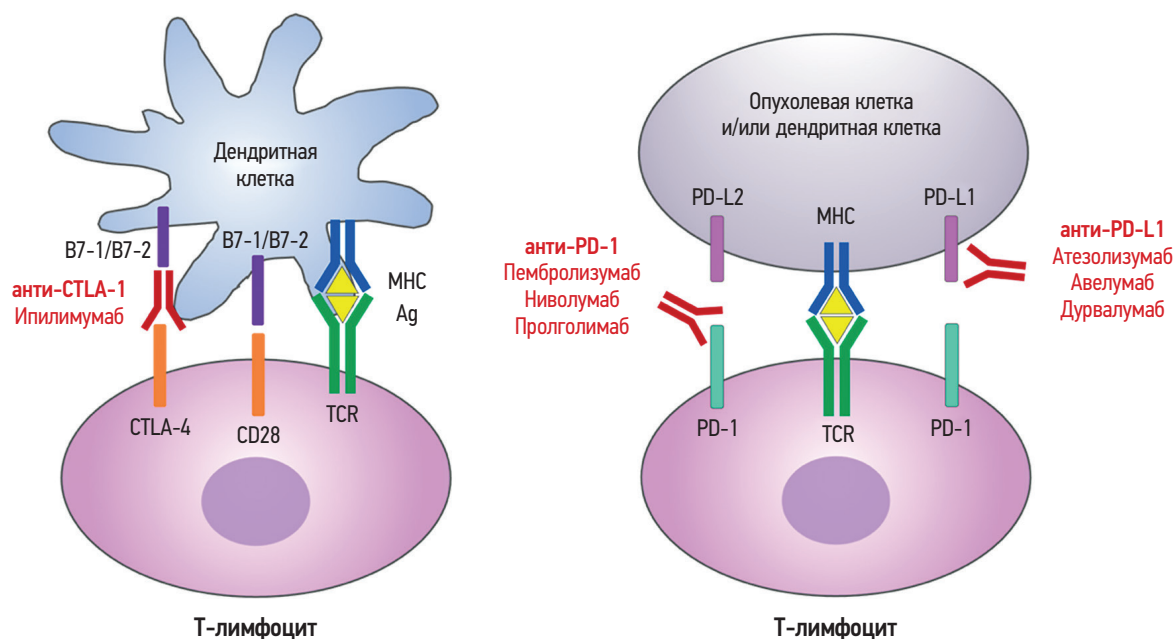
Механизм действия ингибиторов иммунных контрольных точек изображён на рис. 1 [16].

Несмотря на высокую противоопухолевую эффективность, иИКТ имеют определённый спектр нежелательных явлений в связи с активацией аутоиммунитета. Иммуноопосредованные дерматологические нежелательные реакции зачастую развиваются в первую очередь и составляют около 40% всех побочных эффектов, вызванных иИКТ [17]. Если рассматривать каждую группу иИКТ в отдельности, то частота возникновения иммуноопосредованных дерматологических нежелательных явлений варьирует до 50% у пациентов, получавших ингибиторы CTLA-4, до 40% у пациентов, получавших ингибиторы PD-1/PD-L1, и до 60% у пациентов на комбинированной терапии [18]. К наиболее распространённым иммуноопосредованным дерматологическим нежелательным реакциям относятся зуд, макулопапулёзные, лихеноидные высыпания и витилигоподобная реакция, реже встречаются псориазоподобные высыпания и буллёзный пемфигоид. Возможно поражение слизистой оболочки ротовой полости с возникновением синдрома Шегрена, преимущественно на фоне терапии ингибиторами PD-1 [18, 19]. Тяжёлые дерматологические осложнения иммунотерапии включают лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), синдром Стивенса–Джонсона (SJS) и токсический эпидермальный некролиз (TEN).

Таблица 1. Ингибиторы иммунных контрольных точек, зарегистрированные на территории Российской Федерации
Table 1. Immune checkpoint inhibitors registered in the Russian Federation

Ингибиторы иммунных контрольных точек								
Название		Ингибиторы CTLA-4		Ингибиторы PD-1		Ингибиторы PD-L1		
		Ипилимумаб ¹	Пембролизумаб ²	Ниволумаб ³	Пролголимаб ⁴	Атезолизумаб ⁵	Авелумаб ⁶	Дурвалумаб ⁷
Вид моноклонального антитела		Человеческое	Человеческое	Гуманизированное	Человеческое	Гуманизированное	Человеческое	Человеческое
Механизм действия		Связывается с цитотоксическим CTLA-4	Блокирует связывание рецептора PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2	Блокирует связывание рецептора PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2	Связывается с PD-1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-L1 и PD-L2	Связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B1.7	Связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B1.7	Блокирует взаимодействие PD-L1 с PD-1 или CD80 (B7.1), не затрагивая взаимодействие между PD-1 и PD-L2
Показания		Меланома	Меланома Немелкоклеточный рак лёгкого Мелкоклеточный рак лёгкого Рак головы и шеи Классическая лимфома Ходжкина Уротелиальный рак Рак желудка Гепатоцеллюлярный рак Рак шейки матки Почечно-клеточный рак Рак эндометрия Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности	Меланома Немелкоклеточный рак лёгкого Почечно-клеточный рак Классическая лимфома Ходжкина Плоскоклеточный рак головы и шеи Уротелиальный рак Гепатоцеллюлярный рак	Метастатическая меланома Неоперабельная меланома	Уротелиальный рак Немелкоклеточный рак лёгкого Мелкоклеточный рак лёгкого Тройной негативный рак молочной железы Гепатоцеллюлярная карцинома Меланома	Метастатическая карцинома Меркеля (монотерапия у взрослых, ранее леченых пациентов) Местнораспространённая/метастатическая уротелиальная карцинома Почечно-клеточный рак (в комбинации с акситинибом)	Уротелиальная карцинома Немелкоклеточный рак лёгкого

VIDAL. Справочник лекарственных средств:
¹ Инструкция по применению препарата Ервой (<https://www.vidal.ru/drugs/ervoy>);
² Инструкция по применению препарата Китруда (<https://www.vidal.ru/drugs/keytruda>);
³ Инструкция по применению препарата Опдиво (<https://www.vidal.ru/drugs/opdivo>);
⁴ Инструкция по применению препарата Фортека (<https://www.vidal.ru/drugs/forteca>);
⁵ Инструкция по применению препарата Тецентрик (<https://www.vidal.ru/drugs/tecentric-1>);
⁶ Инструкция по применению препарата Бавенцио (<https://www.vidal.ru/drugs/bavensio>);
⁷ Инструкция по применению препарата Имфинзи (<https://www.vidal.ru/drugs/imfinzi>)



Ag — антиген; DC — дендритная клетка; MHC — главный комплекс гистосовместимости; TCR-T — клеточный рецептор; CTLA-4 — цитотоксический Т-лимфоцитассоциированный белок 4; PD-1 — рецептор запрограммированной гибели клеток; PD-L1/L2 — лиганд запрограммированной гибели клеток; CD28 — мембранный белок, экспрессированный на Т-лимфоцитах, участвующий в активации Т-клеток; B7-1(CD80)/B7-2(CD86) — мембранные белки суперсемейства иммуноглобулинов, содержащие постоянный иммуноглобулиновый домен и переменный рецепторсвязывающий домен, необходимые для активации Т-лимфоцитов.

Рис. 1. Механизм действия ингибиторов иммунных контрольных точек (адаптировано из [16]).

Fig. 1. Mechanism of action of immune checkpoint inhibitors (adapted from [16]).

В настоящее время для терапии иммуноопосредованных дерматологических нежелательных явлений общепринятой является тактика сопроводительного лечения, основанного на использовании топических глюкокортикоидов средней и высокой степени активности при I степени тяжести, при II степени рекомендован перерыв в лечении ИИКТ и добавление к терапии системных глюкокортикоидов, при развитии III и IV степени иммунотерапевтического лечения прекращают до снижения степени тяжести [20]. Поскольку ингибиторы CTLA-4 и PD-1/PD-L1 имеют разные точки приложения, при непереносимости одного из них пациенту может быть назначен другой препарат [19].

ВИДЫ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫХ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК PD-1, PD-L1, CTLA-4

Зуд

Зуд является одним из наиболее распространённых нежелательных явлений иммунотерапии и оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов. Возникает у 14–47% пациентов, получающих ИИКТ [8,

21] (рис. 2, 3); может развиваться как изолированный симптом или в сочетании с другими иммуноопосредованными дерматологическими нежелательными эффектами [22]. Чаще всего беспокоит зуд кожи туловища и конечностей, не затрагивая голову и шею. У лиц, получающих ниволумаб и пембролизумаб, частота зуда составляет 20,2 и 13,2% соответственно. Интересно заметить, что тяжёлый зуд (III степень) встречается сравнительно редко и наблюдается только у 0,5 и 2,3% соответственно [23].

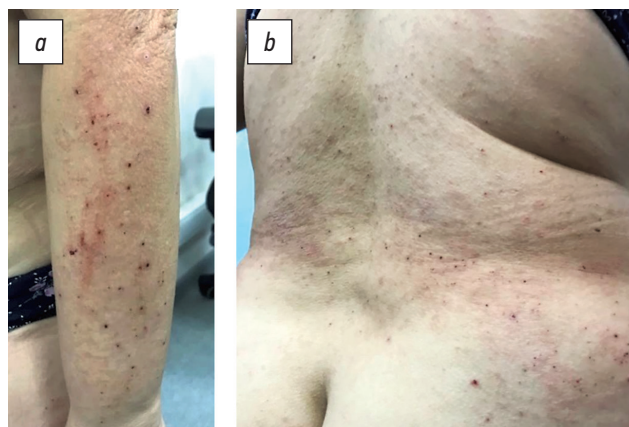


Рис. 2. Множественные эксориации с геморрагическими корками на коже предплечья (а) и спины (б) вследствие выраженного зуда на фоне лечения ниволумабом.

Fig. 2. Multiple excoriations with haemorrhagic crusts on the skin of the forearm (a) and back (b) due to severe pruritus on the background of nivolumab treatment.



Рис. 3. Симптом «полированных ногтей» при сильном зуде, возникшем на фоне лечения пролголимабом.

Fig. 3. Symptom of "polished nails" in severe pruritus occurring on the background of prolgolimumab treatment.

Существует мнение, что профилактика зуда заключается в щадящем уходе за кожей, включая бережное очищение и увлажнение [24].

Макулопапулёзные высыпания

Макулопапулёзные высыпания появляются через 3–6 недель лечения, зависят от дозы препарата и могут прогрессировать после каждого курса иммунотерапии [25]. Макулопапулёзные высыпания представляют собой наиболее частые иммуноопосредованные дерматологические нежелательные реакции, наблюдаемые у 25% пациентов, получающих лечение ингибиторами CTLA-4 или комбинированную терапию анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1,



Рис. 4. Макулопапулёзные высыпания, возникшие при лечении ниволумабом.

Fig. 4. Maculopapular rashes produced by treatment with nivolumab.

и возникают у 15% пациентов при монотерапии ингибиторами PD-1 [26]. У пациентов могут быть неспецифические бледно-розовые сливающиеся пятна и папулы, которые возникают на туловище и конечностях, за исключением кожи лица и ладонно-подошвенных областей. Сыпь почти всегда сопровождается зудом и похожа на кореподобную лекарственную сыпь, наблюдаемую при приёме антибиотиков (рис. 4). Имеются также сообщения о связанном увеличении числа эозинофилов в периферической крови. Высыпания часто разрешаются самостоятельно [27]. Следует отметить, что макулопапулёзные высыпания могут быть ранним проявлением других иммуноопосредованных дерматологических нежелательных явлений, таких как лихеноидные, псориазiformные высыпания или буллёзный пемфигоид. Гистологическая картина характеризуется спонгиозом эпидермиса, отёком сосочкового слоя дермы и периваскулярным инфильтратом [28, 29].

Лихеноидные высыпания

Лихеноидные высыпания возникают позже, чем макулопапулёзные, в среднем через 6–12 недель от начала иммунотерапии; появляются у 20% пациентов, получающих терапию ингибиторами PD-1 [8, 27]. Клиническая картина лихеноидных высыпаний весьма разнообразна: проявления чаще похожи на красный плоский лишай с полигональными папулами красно-фиолетового цвета и видимым сетчатым рисунком (сетка Уикхема), другие представляют собой очаги инфильтрации с шелушением на поверхности [26, 28], сопровождаются сильным зудом и локализуются на туловище, конечностях (рис. 5), также могут вовлекаться волосистая часть головы



Рис. 5. Лихеноидные высыпания, возникшие при лечении пембролизумабом.

Fig. 5. Lichenoid rashes produced by treatment with pembrolizumab.

и слизистые оболочки [30]. Высыпания длительно сохраняются и медленно регрессируют, оставляя после себя гиперпигментацию [8]. Описаны случаи развития красного плоского лишая, в том числе склерозирующего и атрофического, а также поражение слизистых оболочек и ногтей [31]. Патоморфологическими признаками являются плотный поверхностный полосовидный лимфогистиоцитарный инфильтрат вдоль дермо-эпидермального соединения, гипергранулёз [25, 31–34], что соответствует гистологической картине красного плоского лишая.

Псориазиформные высыпания

Данная разновидность иммуноопосредованных дерматологических реакций возникает в течение 5–12 недель от начала терапии ИИКТ [35]. Появление высыпаний может быть как обострением псориаза, который ранее имелся в анамнезе [36], так и *de novo* [35]. Клинически высыпания соответствуют вульгарному псориазу и представлены инфильтрированными эритематозными папулами и бляшками с чёткими границами и обильным шелушением на поверхности (рис. 6). Патопизиология развития иммуноопосредованных псориазиформных высыпаний сходна с таковой при обыкновенном псориазе [37] и, по мнению ряда авторов, в её основе лежит

активация Th17-сигнального пути — патогенетического механизма возникновения псориаза [38, 39]. При гистологическом исследовании определяются паракератоз, гипогранулёз, акантоз, удлинение сосочков дермы, поверхностный периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат, что соответствует патоморфологической картине вульгарного псориаза [40].

Буллёзный пемфигоид

Буллёзный пемфигоид представляет собой редкое аутоиммунное заболевание с приблизительной частотой 12,1 случая на 1 млн населения Европы в год [41]. В ретроспективном анализе у 1% пациентов, получавших ингибиторы PD-1 или PD-L1, развился буллёзный пемфигоид [42]. Пузыри могут появляться быстро или через несколько месяцев, в среднем через 14 недель от начала терапии [43]. Пациентов беспокоят зуд, возникновение макулопапулёзных высыпаний, за которыми следует появление напряжённых пузырей, заполненных серозным или геморрагическим содержимым (рис. 7) [22, 44]. Механизм, лежащий в основе



Рис. 6. Псориазиформные высыпания, возникшие при лечении пембролизумабом.

Fig. 6. Psoriasiform rashes produced by treatment with pembrolizumab.



Рис. 7. Буллёзный пемфигоид, возникший при лечении ниволумабом.

Fig. 7. Bullous pemphigoid resulting from treatment with nivolumab.

иммуноопосредованного буллёзного пемфигоида, изучен не до конца, но предполагается, что его развитие связано с активацией В-клеток и гуморального иммунитета. Диагноз подтверждается биопсией кожи с проведением патоморфологического, иммуногистохимического и иммунофлуоресцентного методов диагностики. Гистопатологическим признаком буллёзного пемфигоида является субэпидермальный разрыв с эозинофильным инфильтратом [40].

Витилигоподобная реакция

Витилигоподобная реакция — распространённое иммуноопосредованное дерматологическое нежелательное явление, характеризующееся потерей функциональных меланоцитов в эпидермисе. При лечении меланомы витилигоподобная реакция наблюдается у 11% пациентов, получающих ингибиторы CTLA-4, и у 25% пациентов, получающих ингибиторы PD-1 [45]. Развитие такого побочного эффекта терапии не зависит от дозы получаемого препарата [46]. Интересно, что витилигоподобная реакция в отличие от витилиго может развиваться по другому

патофизиологическому механизму и иметь другие клинические особенности: появляться в областях, подверженных большому воздействию ультрафиолета; иметь менее выраженную симметрию поражения кожи при отсутствии феномена Кебнера [17, 31, 43]. Обнаруживается гиперэкспрессия CXCR3-антигена CD8⁺-лимфоцитами, что также указывает на другой механизм развития [45]. Несмотря на то что депигментация, вызванная терапией блокаторами PD-1/PD-L1, не является истинным витилиго, она может сохраняться и после лечения [37]. Может наблюдаться отсутствие пигментации волос на голове, бровях, ресницах и теле (рис. 8) [45]. Гистологически характерно отсутствие меланоцитов базального слоя эпидермиса, в роговом слое — ортокератоз [40, 44].

Все характеристики иммуноопосредованных дерматологических нежелательных явлений иИКТ (CTLA-4, PD-1, PD-L1) мы объединили в табл. 2 [2, 26, 27, 43, 44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение в клиническую практику иИКТ стало прорывом в лечении онкологических заболеваний, вместе с тем разнообразие иммуноопосредованных нежелательных эффектов, в частности дерматологических, при терапии ингибиторами CTLA-4, PD-1/PD-L1 крайне велико. В основе патогенеза данных реакций лежат реактивная активация иммунных процессов в коже и снижение толерантности организма к аутоиммунизации. Особое значение приобретает изучение клинической картины и патоморфологических паттернов высыпаний с целью возможности разработки наиболее эффективной сопроводительной терапии онкологических больных для исключения возможной редукции дозы противоопухолевого препарата или его отмены, что в свою очередь позволит наиболее эффективно проводить противоопухолевое лечение, значительно повышая качество и ожидаемую продолжительность жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.Ю. Сырысева — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи, анализ историй болезней пациентов, подготовка



Рис. 8. Витилигоподобная реакция, возникшая при лечении пролголимабом: *a* — витилигоподобная депигментация кожи; *b* — потеря волосаного пигмента.

Fig. 8. Vitiligo-like reaction produced by treatment with prolgo-limumab: *a* — vitiligo-like depigmentation of the skin; *b* — hair pigment loss.

Таблица 2. Иммуноопосредованные дерматологические нежелательные явления ингибиторов иммунных контрольных точек CTLA-4, PD-1, PD-L1**Table 2.** Immune-mediated dermatological adverse reactions of CTLA-4, PD-1, PD-L1 immune checkpoint inhibitors

Реакция	Зуд	Макулопапулёзные высыпания	Лихеноидные высыпания	Псориази-формные высыпания	Витилигоподобная реакция	Буллёзный пемфигоид	Алопеция
Период возникновения	4–6 нед	4–6 нед	7–12 нед	0–3 нед	>7 нед	13–15 нед	>13 нед
Локализация	Весь кожный покров	Туловище и разгибательные поверхности конечностей	Туловище и конечности	Туловище и конечности	Туловище и конечности (преимущественно открытые солнцу участки)	Туловище, конечности, слизистая полости рта	Волосистая часть головы
Клинические особенности	Наличие высыпаний опционально. Зуд беспокоит в любое время суток, не купируется антигистаминными препаратами	Эритематозные пятна с тенденцией к слиянию. Возможно наличие шелушения на поверхности	Множественные красно-фиолетовые папулы полигональной формы с выраженной инфильтрацией, тенденцией к слиянию в бляшки. Субъективно зуд	Эритематозные инфильтрированные бляшки с чёткими неровными границами и шелушением на поверхности	Множественные очаги депигментации с тенденцией к слиянию	Продромальная фаза зуда, за которой следует образование пузырей	Выпадение волос

результатов исследования; Е.А. Шатохина — анализ литературных источников, редактирование статьи, анализ историй болезней пациентов, подготовка результатов исследования; А.С. Полонская, И.А. Покатаев — анализ литературных источников, редактирование текста статьи, анализ историй болезней пациентов; Л.С. Круглова, В.Н. Галкин — анализ литературных источников, редактирование текста статьи.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали добровольное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме для медицинского журнала «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* 2021. Vol. 71, N 3. P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660
2. Shah N.J., Lacouture M.E. Dermatologic immune-related adverse events to checkpoint inhibitors in cancer // *J Allergy Clin Immunol.* 2023. Vol. 151, N 2. P. 407–409. doi: 10.1016/j.jaci.2022.11.015
3. Callahan M.K., Wolchok J.D. At the bedside: CTLA-4- and PD-1-blocking antibodies in cancer immunotherapy // *J Leukoc Biol.* 2013. Vol. 94, N 1. P. 41–53. doi: 10.1189/jlb.1212631
4. Poprach A., Lakomý R., Büchler T. [Immunotherapy of renal cell carcinoma. (In Czech).] // *Klin Onkol.* 2017. Vol. 30, Suppl. 3. P. 55–61. doi: 10.14735/amko20173S55
5. Sakamuri D., Glitza I.C., Cuellar S.L., et al. Phase I dose-escalation study of anti-CTLA-4 antibody ipilimumab and lenalidomide in patients with advanced cancers // *Mol Cancer Ther.* 2018. Vol. 17, N 3. P. 671–676. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0673
6. Simmons D., Lang E. The most recent oncologic emergency: What emergency physicians need to know about the potential complications of immune checkpoint inhibitors // *Cureus.* 2017. Vol. 9, N 10. P. e1774. doi: 10.7759/cureus.1774

7. Calvo C.R., Amsen D., Kruisbeek A.M. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) interferes with extracellular signal-regulated kinase (ERK) and Jun NH2-terminal kinase (JNK) activation, but does not affect phosphorylation of T cell receptor zeta and ZAP70 // *J Exp Med*. 1997. Vol. 186, N 10. P. 1645–1653. doi: 10.1084/jem.186.10.1645
8. Cao T., Zhou X., Wu X., Zou Y. Cutaneous immune-related adverse events to immune checkpoint inhibitors: From underlying immunological mechanisms to multi-omics prediction // *Front Immunol*. 2023. N 14. P. 1207544. doi: 10.3389/fimmu.2023.1207544
9. Schirrmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review) // *Int J Oncol*. 2019. Vol. 54, N 2. P. 407–419. doi: 10.3892/ijo.2018.4661
10. Kirkwood J.M., Butterfield L.H., Tarhini A.A., et al. Immunotherapy of cancer in 2012 // *CA Cancer J Clin*. 2012. Vol. 62, N 5. P. 309–335. doi: 10.3322/caac.20132
11. Vesely M.D., Kershaw M.H., Schreiber R.D., Smyth M.J. Natural innate and adaptive immunity to cancer // *Annu Rev Immunol*. 2011. Vol. 29. P. 235–271. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101324
12. Collins L.K., Chapman M.S., Carter J.B., Samie F.H. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors // *Curr Probl Cancer*. 2017. Vol. 41, N 2. P. 125–128. doi: 10.1016/j.cup.2016.12.001
13. Inno A., Metro G., Bironzo P., et al. Pathogenesis, clinical manifestations and management of immune checkpoint inhibitors toxicity // *Tumori*. 2017. Vol. 103, N 5. P. 405–421. doi: 10.5301/tj.5000625
14. Boutros C., Tarhini A., Routier E., et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination // *Nat Rev Clin Oncol*. 2016. Vol. 13, N 8. P. 473–486. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.58
15. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю., и др. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств // *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020. Т. 8, № 1. С. 9–22. EDN: EEVXRХ doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22
16. Ma B., Anandasabapathy N. Immune checkpoint blockade and skin toxicity pathogenesis // *J Invest Dermatol*. 2022. Vol. 142, N 3, Pt. B. P. 951–959. doi: 10.1016/j.jid.2021.06.040
17. Apalla Z., Rapoport B., Sibaud V. Dermatologic immune-related adverse events: The toxicity spectrum and recommendations for management // *Int J Womens Dermatol*. 2021. Vol. 7, N 5, Pt A. P. 625–635. doi: 10.1016/j.jiwd.2021.10.005
18. Лядова М.А., Лядов В.К. Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы // *Современная онкология*. 2021. Т. 23, № 2. С. 319–326. EDN: BKMZKU doi: 10.26442/18151434.2021.2.200502
19. Friedman C.F., Proverbs-Singh T.A., Postow M.A. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: A review // *JAMA Oncol*. 2016. Vol. 2, N 10. P. 1346–1353. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1051
20. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Баллюзек М.Ф., и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Практические рекомендации RUSSCO // *Злокачественные опухоли*. 2021. Т. 11, № 3s2. С. 187–223. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-50
21. Kaunitz G.J., Loss M., Rizvi H., et al. Cutaneous eruptions in patients receiving immune checkpoint blockade: Clinicopathologic analysis of the nonlichenoid histologic pattern // *Am J Surg Pathol*. 2017. Vol. 41, N 10. P. 1381–1389. doi: 10.1097/PAS.0000000000000900
22. Phillips G.S., Freites-Martinez A., Wu J., et al. Clinical characterization of immunotherapy-related pruritus among patients seen in 2 oncology clinics // *JAMA Dermatol*. 2019. Vol. 155, N 2. P. 249–251. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4560
23. Belum V.R., Benhuri B., Postow M.A., et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor // *Eur J Cancer*. 2016. N 60. P. 12–25. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.010
24. Puzanov I., Diab A., Abdallah K., et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group // *J Immunother Cancer*. 2017. Vol. 5, N 1. P. 95. doi: 10.1186/s40425-017-0300-z
25. Minkis K., Garden B.C., Wu S., et al. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: A systematic review of the literature and meta-analysis // *J Am Acad Dermatol*. 2013. Vol. 69, N 3. P. e121–e128. doi: 10.1016/j.jaad.2012.12.963
26. Tattersall I.W., Leventhal J.S. Cutaneous toxicities of immune checkpoint inhibitors: The role of the dermatologist // *Yale J Biol Med*. 2020. Vol. 93, N 1. P. 123–132.
27. Chou S., Hwang S.J., Carlos G., et al. Histologic assessment of lichenoid dermatitis observed in patients with advanced malignancies on anti-programmed cell death-1 (anti-PD-1) therapy with or without ipilimumab // *Am J Dermatopathol*. 2017. Vol. 39, N 1. P. 23–27. doi: 10.1097/DAD.0000000000000587
28. Si X., He C., Zhang L., et al. Management of immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events // *Thorac Cancer*. 2020. Vol. 11, N 2. P. 488–492. doi: 10.1111/1759-7714.13275
29. Lee C.K., Li S., Tran D.C., et al. Characterization of dermatitis after PD-1/PD-L1 inhibitor therapy and association with multiple oncologic outcomes: A retrospective case-control study // *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 79, N 6. P. 1047–1052. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.035
30. Hofmann L., Forschner A., Loquai C., et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy // *Eur J Cancer*. 2016. N 60. P. 190–209. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.025
31. Schaberg K.B., Novoa R.A., Wakelee H.A., et al. Immunohistochemical analysis of lichenoid reactions in patients treated with anti-PD-L1 and anti-PD-1 therapy // *J Cutan Pathol*. 2016. Vol. 43, N 4. P. 339–346. doi: 10.1111/cup.12666
32. Lacouture M.E., Wolchok J.D., Yosipovitch G., et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events // *J Am Acad Dermatol*. 2014. Vol. 71, N 1. P. 161–169. doi: 10.1016/j.jaad.2014.02.035
33. Joseph R.W., Cappel M., Goedjen B., et al. Lichenoid dermatitis in three patients with metastatic melanoma treated with anti-PD-1 therapy // *Cancer Immunol Res*. 2015. Vol. 3, N 1. P. 18–22. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0134
34. Shi V.J., Rodic N., Gettinger S., et al. Clinical and histologic features of lichenoid mucocutaneous eruptions due to anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 immunotherapy // *JAMA Dermatol*. 2016. Vol. 152, N 10. P. 1128–1136. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2226
35. Nikolaou V., Sibaud V., Fattore D., et al. Immune checkpoint-mediated psoriasis: A multicenter European study of 115 patients from the European Network for Cutaneous Adverse Event to

Oncologic Drugs (ENCADO) group // *J Am Acad Dermatol*. 2021. Vol. 84, N 5. P. 1310–1320. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.137

36. Bonigen J., Raynaud-Donzel C., Hureau J., et al. Anti-PD-1-induced psoriasis: A study of 21 patients // *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2017. Vol. 31, N 5. P. e254–e257. doi: 10.1111/jdv.14011

37. Шатохина Е.А., Полонская А.С., Круглова Л.С., Шатохин М.Н. Дерматологические нежелательные явления противоопухолевой иммунотерапии моноклональными антителами к PD-1 и PD-L1 // *Иммунология*. 2021. Т. 42, № 6. P. 641–654. EDN: UAFIWM doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-641-654

38. Ellis S.R., Vierra A.T., Millsop J.W., et al. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: A review of histopathologic features // *J Am Acad Dermatol*. 2020. Vol. 83, N 4. P. 1130–1143. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.105

39. Dulos J., Carven G.J., van Boxtel S.J., et al. PD-1 blockade augments Th1 and Th17 and suppresses Th2 responses in peripheral blood from patients with prostate and advanced melanoma cancer // *J Immunother*. 2012. Vol. 35, N 2. P. 169–178. doi: 10.1097/CJI.0b013e318247a4e7

40. Geisler A.N., Phillips G.S., Barrios D.M., et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events // *J Am Acad Dermatol*. 2020. Vol. 83, N 5. P. 1255–1268. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.132

REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660
- Shah NJ, Lacouture ME. Dermatologic immune-related adverse events to checkpoint inhibitors in cancer. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(2):407–409. doi: 10.1016/j.jaci.2022.11.015
- Callahan MK, Wolchok JD. At the bedside: CTLA-4- and PD-1-blocking antibodies in cancer immunotherapy. *J Leukocyte Biology*. 2013;94(1):41–53. doi: 10.1189/jlb.1212631
- Poprach A, Lakomý R, Büchler T. [Immunotherapy of renal cell carcinoma. (In Czech)]. *Klin Onkol*. 2017;30(Suppl 3):55–61. doi: 10.14735/amko20173S55
- Sakamuri D, Glitza IC, Cuellar SL, et al. Phase I dose-escalation study of anti-CTLA-4 antibody ipilimumab and lenalidomide in patients with advanced cancers. *Mol Cancer Therapeutics*. 2018;17(3):671–676. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0673
- Simmons D, Lang E. The most recent oncologic emergency: What emergency physicians need to know about the potential complications of immune checkpoint inhibitors. *Cureus*. 2017;9(10):e1774. doi: 10.7759/cureus.1774
- Calvo CR, Amsen D, Kruisbeek AM. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) interferes with extracellular signal-regulated kinase (ERK) and Jun NH2-terminal kinase (JNK) activation, but does not affect phosphorylation of T cell receptor zeta and ZAP70. *J Exp Med*. 1997;186(10):1645–1653. doi: 10.1084/jem.186.10.1645
- Cao T, Zhou X, Wu X, Zou Y. Cutaneous immune-related adverse events to immune checkpoint inhibitors: from underlying immunological mechanisms to multi-omics prediction. *Front Immunol*. 2023;(14):1207544. doi: 10.3389/fimmu.2023.1207544
- Schirmmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *Int J Oncol*. 2019;54(2):407–419. doi: 10.3892/ijo.2018.4661
- Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, et al. Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(5):309–335. doi: 10.3322/caac.20132
- Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol*. 2011;(29):235–271. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101324
- Collins LK, Chapman MS, Carter JB, Samie FH. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer*. 2017;41(2):125–128. doi: 10.1016/j.cup.2016.12.001
- Inno A, Metro G, Bironzo P, et al. Pathogenesis, clinical manifestations and management of immune checkpoint inhibitors toxicity. *Tumori*. 2017;103(5):405–421. doi: 10.5301/tj.5000625
- Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nature Rev Clin Oncol*. 2016;13(8):473–486. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.58
- Shubnikova EV, Bukatina TM, Velts NY, et al. Immune response checkpoint inhibitors: New risks of a new class of antitumor agents. *Safety Risk Pharmacotherapy*. 2020;8(1):9–22. EDN: EEVXR doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22
- Ma B, Anandasabapathy N. Immune checkpoint blockade and skin toxicity pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2022;142(3, Pt B):951–959. doi: 10.1016/j.jid.2021.06.040
- Apalla Z, Rapoport B, Sibaud V. Dermatologic immune-related adverse events: The toxicity spectrum and recommendations for management. *Int J Womens Dermatol*. 2021;7(5, Pt A):625–635. doi: 10.1016/j.ijwd.2021.10.005
- Lyadova MA, Lyadov VK. Immune-mediated adverse events in immune checkpoint inhibitors therapy: literature review. *J Modern Oncol*. 2021;23(2):319–326. EDN: BKMZKU doi: 10.26442/18151434.2021.2.200502

19. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: A review. *JAMA Oncol.* 2016;2(10):1346–1353. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1051
20. Protsenko SA, Antimonik NY, Balluzek MF, et al. Practical recommendations for the management of immune-mediated adverse events: RUSSCO Practice Guidelines. *Malignant Tumours.* 2021;11(#3s2):187–223. (In Russ). doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-50
21. Kaunitz GJ, Loss M, Rizvi H, et al. Cutaneous eruptions in patients receiving immune checkpoint blockade: Clinicopathologic analysis of the nonlichenoid histologic pattern. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(10):1381–1389. doi: 10.1097/PAS.0000000000000900
22. Phillips GS, Freites-Martinez A, Wu J, et al. Clinical characterization of immunotherapy-related pruritus among patients seen in 2 oncodermatology clinics. *JAMA Dermatol.* 2019;155(2):249–251. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4560
23. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer.* 2016;(60):12–25. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.010
24. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):95. doi: 10.1186/s40425-017-0300-z
25. Minkis K, Garden BC, Wu S, et al. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: A systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(3):e121–e128. doi: 10.1016/j.jaad.2012.12.963
26. Tattersall IW, Leventhal JS. Cutaneous toxicities of immune checkpoint inhibitors: The role of the dermatologist. *Yale J Biol Med.* 2020;93(1):123–132.
27. Chou S, Hwang SJ, Carlos G, et al. Histologic assessment of lichenoid dermatitis observed in patients with advanced malignancies on antiprogrammed cell death-1 (anti-PD-1) therapy with or without ipilimumab. *Am J Dermatopathol.* 2017;39(1):23–27. doi: 10.1097/DAD.0000000000000587
28. Si X, He C, Zhang L, et al. Management of immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *Thorac Cancer.* 2020;11(2):488–492. doi: 10.1111/1759-7714.13275
29. Lee CK, Li S, Tran DC, et al. Characterization of dermatitis after PD-1/PD-L1 inhibitor therapy and association with multiple oncologic outcomes: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(6):1047–1052. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.035
30. Hofmann L, Forscher A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.* 2016;(60):190–209. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.025
31. Schaberg KB, Novoa RA, Wakelee HA, et al. Immunohistochemical analysis of lichenoid reactions in patients treated with anti-PD-L1 and anti-PD-1 therapy. *J Cutan Pathol.* 2016;43(4):339–346. doi: 10.1111/cup.12666
32. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):161–169. doi: 10.1016/j.jaad.2014.02.035
33. Joseph RW, Cappel M, Goedjen B, et al. Lichenoid dermatitis in three patients with metastatic melanoma treated with anti-PD-1 therapy. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(1):18–22. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0134
34. Shi VJ, Rodic N, Gettinger S, et al. Clinical and histologic features of lichenoid mucocutaneous eruptions due to anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 immunotherapy. *JAMA Dermatol.* 2016;152(10):1128–1136. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2226
35. Nikolaou V, Sibaud V, Fattore D, et al. Immune checkpoint-mediated psoriasis: A multicenter European study of 115 patients from the European Network for Cutaneous Adverse Event to Oncologic Drugs (ENCADO) group. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(5):1310–1320. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.137
36. Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, et al. Anti-PD1-induced psoriasis: A study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(5):e254–e257. doi: 10.1111/jdv.14011
37. Shatokhina EA, Polonskaia AS, Kruglova LS, Shatokhin MN. Dermatologic adverse events of cancer immunotherapy with anti-PD-1 and anti-PD-L1 monoclonal antibodies. *Immunologiya.* 2021;42(6):641–654. EDN: UAFIWM doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-641-654
38. Ellis SR, Vierra AT, Millsop JW, et al. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: A review of histopathologic features. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(4):1130–1143. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.105
39. Dulos J, Carven GJ, van Boxtel SJ, et al. PD-1 blockade augments Th1 and Th17 and suppresses Th2 responses in peripheral blood from patients with prostate and advanced melanoma cancer. *J Immunotherapy.* 2012;35(2):169–178. doi: 10.1097/CJI.0b013e318247a4e7
40. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1255–1268. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.132
41. Siegel J, Totonchy M, Damsky W, et al. Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: A retrospective analysis evaluating the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(6):1081–1088. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.008
42. Aggarwal P. Disproportionality analysis of bullous pemphigoid adverse events with PD-1 inhibitors in the FDA adverse event reporting system. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(7):623–633. doi: 10.1080/14740338.2019.1619693
43. Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol.* 2017;44(2):158–176. doi: 10.1111/cup.12858
44. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: Skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):345–361. doi: 10.1007/s40257-017-0336-3
45. Larsabal M, Marti A, Jacquemin C, et al. Vitiligo-like lesions occurring in patients receiving anti-programmed cell death-1 therapies are clinically and biologically distinct from vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(5):863–870. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.044
46. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1974–1982. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4358

ОБ АВТОРАХ

*** Сырысева Анастасия Юрьевна;**

адрес: Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1;
ORCID: 0000-0001-9585-8373;
eLibrary SPIN: 9508-5690;
e-mail: syryseva.a@yandex.ru

Шатохина Евгения Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-0238-6563;
eLibrary SPIN: 3827-0100;
e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Полонская Александра Сергеевна, канд. мед. наук,

доцент;
ORCID: 0000-0001-6888-4760;
eLibrary SPIN: 8039-4105;
e-mail: dr.polonskaia@gmail.com

Круглова Лариса Сергеевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-5044-5265;
eLibrary SPIN: 1107-4372;
e-mail: kruglovals@mail.ru

Покатаев Илья Анатольевич, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0001-9864-3837;
eLibrary SPIN: 7338-9428;
e-mail: pokia@mail.ru

Галкин Всеволод Николаевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-6619-6179;
eLibrary SPIN: 3148-4843;
e-mail: vsgalkin@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

*** Anastasiya Yu. Syryseva;**

address: 1 Leninskie gory, 119991 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0001-9585-8373;
eLibrary SPIN: 9508-5690;
e-mail: syryseva.a@yandex.ru

Evgeniya A. Shatokhina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-0238-6563;
eLibrary SPIN: 3827-0100;
e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Aleksandra S. Polonskaia, MD, Cand. Sci. (Med.),

Associate Professor;
ORCID: 0000-0001-6888-4760;
eLibrary SPIN: 8039-4105;
e-mail: dr.polonskaia@gmail.com

Larisa S. Kruglova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-5044-5265;
eLibrary SPIN: 1107-4372;
e-mail: kruglovals@mail.ru

Ilya A. Pokataev, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0001-9864-3837;
eLibrary SPIN: 7338-9428;
e-mail: pokia@mail.ru

Vsevolod N. Galkin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-6619-6179;
eLibrary SPIN: 3148-4843;
e-mail: vsgalkin@gmail.com