

# Артропатия, ассоциированная с противоопухолевой терапией ингибиторами контрольных точек: текущее понимание проблемы

Колтакова А.Д.<sup>1</sup>, Ли́ла А.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Ингибиторы контрольных точек (ИКТ) – противоопухолевые препараты, активирующие иммунный ответ против клеток злокачественного новообразования. Терапия этими препаратами отличается высокой эффективностью, в то же время она ассоциируется с развитием множества иммуновоспалительных осложнений, в том числе скелетно-мышечных.

В обзоре представлено текущее понимание клинических проявлений, патогенеза и терапии иммуноопосредованной артропатии у пациентов, получающих ИКТ.

**Ключевые слова:** онкоревматология; ингибиторы контрольных точек; иммуноопосредованные нежелательные события; иммуноопосредованный артрит.

**Контакты:** Анастасия Дмитриевна Колтакова: [koltakova.a.d@gmail.com](mailto:koltakova.a.d@gmail.com)

**Для ссылки:** Колтакова АД, Ли́ла АМ. Артропатия, ассоциированная с противоопухолевой терапией ингибиторами контрольных точек: текущее понимание проблемы. Современная ревматология. 2023;17(5):112–117. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-112-117

## *Arthropathy associated with antitumor checkpoint inhibitors therapy: current understanding of the problem*

*Koltakova A.D.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Checkpoint inhibitors (CPI) are anticancer drugs that activate the immune response against cancer cells. This type of treatment is highly effective, but also associates with many immunoinflammatory complications, including musculoskeletal.

This review presents the current understanding of the clinical manifestations, pathogenesis and therapy of immune-mediated arthropathy in patients receiving CPI.

**Keywords:** oncorheumatology; checkpoint inhibitors; immune-mediated adverse events; immune-mediated arthritis.

**Contact.** Anastasya Dmitrievna Koltakova; [koltakova.a.d@gmail.com](mailto:koltakova.a.d@gmail.com)

**For reference:** Koltakova AD, Lila AM. Arthropathy associated with antitumor checkpoint inhibitors therapy: current understanding of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):112–117. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-112-117

Ингибиторы контрольных точек (ИКТ) – противоопухолевые препараты, активирующие собственный Т-клеточный цитотоксический иммунный ответ в отношении клеток злокачественного новообразования. Внедрение этих препаратов в клиническую практику в 2011 г. совершило революцию в онкологии и позволило успешно лечить ранее некурабельные опухоли, а основоположники данного вида лечения в 2018 г. были удостоены Нобелевской премии [1].

ИКТ представлены тремя различными классами моноклональных антител, направленных на блокирование иммунных контрольных точек: цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4), белка программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1) и первого лиганда PD-1 (PD-L1; см. таблицу).

Иммунные контрольные точки в норме регулируют иммунный ответ, подавляя активацию Т-клеток и предотвращая развитие аутореактивности, тем самым защищая собственные ткани от повреждения. Большинство типов опухолевых клеток используют иммунные контрольные точки для уклонения от естественного противоопухолевого иммунного ответа. В результате применения ИКТ восстанавливается эффекторная функция Т-лимфоцитов в отношении клеток опухоли [2]. В то же время этот механизм неспецифичен, в результате чего при применении ИКТ может наблюдаться иммуновоспалительная реакция, направленная на здоровые ткани организма, что приводит к развитию органоспецифических осложнений, которые получили название «иммуноопосредованные нежелательные явления» (иНЯ).

Препараты ИКТ и области их применения  
Checkpoint inhibitors and their area of application

Препарат	Год регистрации в FDA	Мишень	Показания
Ипилимумаб	2011	CTLA-4	Меланома
Пембролизумаб	2014	PD-1	Меланома, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, лимфома Ходжкина, рак головы и шеи, уротелиальная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома, злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности, рак желудка с экспрессией PD-L1, аденокарцинома желудка, рак шейки матки, почечно-клеточный рак
Ниволумаб	2014	PD-1	Меланома, рак легкого, лимфома Ходжкина, рак головы и шеи, уротелиальная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома
Атезолизумаб	2016	PD-L1	Уротелиальная карцинома, немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого, тройной негативный рак молочной железы
Дурвалумаб	2017	PD-L1	Уротелиальная карцинома, немелкоклеточный рак легкого
Авелумаб	2017	PD-L1	Карцинома из клеток Меркеля, уротелиальная карцинома
Цемиплимаб	2018	PD-1	Плоскоклеточный рак кожи, немелкоклеточный рак легкого
Пролголимаб	–	PD-1	Меланома

**Примечание.** FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

В рамках иНЯ могут поражаться любые органы и системы, включая скелетно-мышечную [3]. Так, по данным метаанализа плацебо-контролируемых клинических исследований ИКТ, скелетно-мышечные иНЯ, к которым авторы отнесли артралгии, миозит ревматическую полимиалгию и артрит, фиксировались у 9,8–12,9% больных. При этом частота развития артралгий всех степеней тяжести составляла 9,6–12,6% и в ряде случаев не отличалась от таковой при применении плацебо [4]. Вместе с тем в отчетах о безопасности применения ИКТ обращает на себя внимание широкий диапазон встречаемости скелетно-мышечных иНЯ: для артралгий этот показатель составляет 1–43%, а для артрита – 1–7%. Это говорит о значительной гетерогенности и, возможно, недостаточно тщательном описании скелетно-мышечных симптомов в онкологических клинических испытаниях. В частности, в ряде исследований регистрировались только тяжелые и часто встречающиеся скелетно-мышечные иНЯ, а в других они вовсе не упоминались [3, 5]. В то же время, по некоторым данным, поражение суставов в реальной клинической практике наблюдается практически у четверти пациентов, получающих ИКТ, что делает эти иНЯ одними из наиболее распространенных [5].

В целом считается, что скелетно-мышечные иНЯ обычно представлены артритом и ревматической полимиалгией (или синдромом, подобным ревматической полимиалгии), которые могут развиваться в любое время после начала иммунотерапии и даже после ее окончания, однако наиболее часто их дебют приходится на первые 6 мес противоопухолевого лечения [3, 5].

Основное представление о фенотипических особенностях этих нарушений получено на ограниченных когортах пациентов, описанных в сериях клинических случаев или ретроспективных исследованиях [5]. По данным систематического обзора 2021 г. [6], в котором были проанализированы 372 описанных случая иммуноопосредованного пора-

жения суставов, полиартрит имел место в 49%, олигоартрит – в 17%, моноартрит – в 3%, артралгии – в 10% случаев. Основными терминами, используемыми для описания фенотипа артрита, были: «ревматоидоподобный полиартрит» (65%), «артрит крупных суставов» (22%) и «спондилоартрит/псориатический артрит» (13%). Также у единичных пациентов диагностировали ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с мягким отеком (RS3PE-синдром) и пирофосфатную артропатию.

Кроме того, была отмечена большая доля случаев (21%) ревматической полимиалгии или синдрома, подобного ревматической полимиалгии. Однако важно отметить, что во многих отчетах о развитии этого заболевания диагностика проводилась только на основании клинических данных, полученных зачастую лечащим врачом-онкологом, а не ревматологом. Более того, большинство исследований являлись ретроспективными и в них не оценивались имеющиеся у пациентов скелетно-мышечные симптомы с применением диагностических и/или классификационных критериев ревматических заболеваний. При этом у части пациентов с диагностированной ревматической полимиалгией также было отмечено активное вовлечение в патологический процесс периферических суставов, в том числе симметричное поражение мелких суставов кистей [7].

Специфических лабораторных маркеров скелетно-мышечных иНЯ не выявлено. У части описанных пациентов наблюдалось повышение острофазовых показателей, в то время как иммунологические нарушения, характерные для классических аутоиммунных ревматических заболеваний, имелись лишь в единичных случаях. Так, ревматоидный фактор (РФ) и/или антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) были обнаружены только в 9% случаев, в то время как антинуклеарный фактор (АНФ), обычно в низком титре, – в 30%, при этом его клиническое значение оставалось неясным [6].

### Механизмы развития скелетно-мышечных иНЯ

Хотя точные механизмы развития иНЯ не изучены, их наличие является прогнозируемым в силу основного фармакологического действия ИКТ. При использовании анти-CTLA-4-препаратов иНЯ регистрируются чаще, чем при блокировании PD-L1/PD-1, однако частота развития иммуновоспалительного поражения отдельных органов при ингибировании различных контрольных точек различается. В частности, скелетно-мышечные иНЯ наиболее характерны для анти-PD-1/PD-L1-препаратов [8].

Различия в профиле токсичности при блокаде CTLA-4 и PD-1/PD-L1 были подтверждены на биологических моделях. У мышей с врожденной заблокированной экспрессией CTLA-4 в первые недели жизни развивалось тяжелое иммуноопосредованное состояние, характеризующееся выраженным лимфолиферативным процессом и полиорганным поражением с вовлечением сердца, легких, печени, поджелудочной железы, но не почек [9, 10]. Дефицит CTLA-4 у взрослых мышей проявлялся аналогичными, но более мягкими симптомами, включающими развитие лимфолиферации, гуморальных нарушений с образованием аутоантител и последующим повреждением органов [11].

В то же время блокада PD-1 у мышей приводила к менее фатальным последствиям, однако в процессе жизни у лабораторных животных развивались иммуноопосредованные органные поражения, в том числе волчаночно-подобный иммунокомплексный гломерулонефрит и артрит [12].

Роль контрольных точек в патогенезе артрита была отмечена также при проведении испытаний на биологических моделях коллаген-индуцированного артрита, течение которого было более агрессивным у животных как с дефицитом CTLA-4, так и с блокадой PD-1 по сравнению с их «дикими» сородичами [11, 13].

Ключевую роль в развитии иммуноопосредованного артрита отводят Т-клеточному звену иммунитета. Так, по данным биопсии синовиальной ткани коленного сустава у пациента с артритом, индуцированным терапией ниволумабом, наблюдался лимфоидный (фолликулярный) паттерн воспалительного клеточного инфильтрата с наличием инфильтрирующих Т-клеток памяти (CD45RO+) и экстенсивных макрофагов, экспрессирующих CD68, и отсутствием В-клеток [14].

Кроме того, у таких больных были выявлены клональная экспансия и миграция CX3CR1+ CD8+ Т-клеток из периферической крови в синовиальную жидкость [15, 16]. Известно, что эти клетки также играют критическую роль в эрадикации опухоли *in vivo* [16]. Таким образом, вполне вероятно, что они способны перекрестно реагировать со здоровыми тканями организма, в частности суставам, провоцируя в них воспалительную реакцию. Эта гипотеза частично подтверждается предыдущими исследованиями, показывающими наличие сходства Т-клеточного репертуара между опухолями и кардиальными миоцитами при иммуноопосредованном миокардите, а также тканями легких при иммуноопосредованном пневмоните [17, 18].

Согласно другой теории, развитие иНЯ может опосредоваться неспецифической экспансией аутореактивного клона Т-клеток, не связанного непосредственно с опухолевым процессом [19, 20], однако это предположение нуждается в дополнительном подтверждении.

Таким образом, ряд патофизиологических аспектов развития иНЯ только предстоит выяснить, в том числе роль

других клеток иммунной системы, включая В-лимфоциты, в возникновении иммуноопосредованного артрита.

### Терапия при скелетно-мышечных иНЯ

Скелетно-мышечные иНЯ склонны к хронизации, что отличает их от большинства других иНЯ, которые часто носят самоограничивающийся характер или регрессируют после короткого курса иммуносупрессивной терапии и/или прерывания противоопухолевого лечения. Поражение суставов у пациентов, получающих ИКТ, зачастую характеризуется длительным течением и/или периодическими обострениями [21, 22]. Кроме того, было отмечено, что далеко не всегда прерывание иммунотерапии приводит к разрешению иммуноопосредованного артрита [23].

Эта особенность скелетно-мышечных иНЯ привлекает к себе внимание в связи с необходимостью проведения длительной антиревматической терапии, что остается сложной задачей как для онкологов, так и для ревматологов.

Стратегия ведения таких пациентов до конца не разработана, однако представляется очевидным, что терапия иНЯ должна основываться на балансе между ее противовоспалительным/иммуносупрессивным действием и сохранением достаточной противоопухолевой активности ИКТ.

Опыт ведения пациентов с поражением суставов в рамках иНЯ показывает, что для контроля нетяжелых ревматических проявлений бывает достаточно назначения нестероидных противовоспалительных препаратов. Также при лечении пациентов с моно- или олигоартритом возможно внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК) [5].

При неэффективности этих методов следует рассмотреть применение системной терапии ГК, которые, согласно текущим клиническим рекомендациям, являются препаратами первой линии, используемыми онкологами для купирования иНЯ [24]. Вместе с тем необходимость их назначения таким пациентам до сих пор вызывает дискуссии. Доклинические данные показывают, что системные ГК (даже в низких дозах) обладают выраженной способностью к подавлению активации опухоль-специфичных Т-лимфоцитов, тем самым уменьшая эффективность ИКТ [25].

Подтверждением этого являются данные о том, что назначение ГК в дозе >10 мг/сут в пересчете на преднизолон в начале иммунотерапии, а также их применение менее чем за 2 мес до начала лечения ИКТ могут приводить к снижению как общей выживаемости пациентов, так и выживаемости без прогрессирования [26–31]. Однако следует отметить, что результаты большинства приведенных исследований не скорректированы в отношении причины, по которой были назначены ГК. В частности, у таких больных влияние на выживаемость могла оказать повышенная опухолевая нагрузка или коморбидная патология [32].

В то же время предполагается, что развитие иНЯ при лечении ИКТ может являться прогностическим маркером хорошего противоопухолевого иммунного ответа [33]. Согласно данным ряда исследований, отрицательный эффект ГК в отношении противоопухолевой эффективности был очевиден только у пациентов, получавших ГК по паллиативным показаниям, тогда как применение ГК для коррекции иНЯ [34], а также для лечения аутоиммунных заболеваний, хронической обструктивной болезни легких или профилактики реакций гиперчувствительности не было связано с худшими исходами [35].

Вместе с тем имеются ограниченные данные о том, что по крайней мере при одном из иНЯ — гипофизите — назначение ГК в средней дозе >7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон может способствовать нарушению противоопухолевого иммунитета [36].

Таким образом, на сегодняшний день невозможно однозначно ответить на вопрос о воздействии системных ГК, применяемых для купирования иНЯ, на противоопухолевую эффективность ИКТ. Из-за опасений, что ГК снижают противоопухолевый ответ, международная целевая группа EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) не рекомендовала проведение пульс-терапии или назначение высоких доз пероральных ГК при отсутствии опасных для жизни осложнений ревматических иНЯ. Кроме того, члены рабочей группы предлагали снижать дозу ГК до минимальной эффективной в течение нескольких недель или сразу после уменьшения ревматических проявлений у пациентов, получающих ИКТ. При этом доза ≤10 мг/сут в пересчете на преднизолон рассматривалась как приемлемая целевая [5]. В то же время исследователями было отмечено, что для удовлетворительного контроля иммуноопосредованного поражения суставов этой дозы зачастую оказывается недостаточно [5, 6], что вкупе с широко известными неблагоприятными реакциями длительного применения ГК ставит вопрос об использовании стероид-сберегающих препаратов у таких больных.

Предпринимаются попытки назначения с этой целью как синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), так и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), однако опыт их использования при развитии иммуноопосредованного поражения суставов остается ограниченным.

Для различных типов артрита в зарегистрированных случаях успешно применялись такие БПВП, как метотрексат, гидроксихлорохин и сульфасалазин, в виде монотерапии либо в комбинации, при этом ни один из препаратов до сих пор не доказал своего превосходства [5, 6]. Стоит отметить, что в отчетах о применении БПВП, в том числе метотрексата, у пациентов с артритом при длительном наблюдении сообщалось об их безопасности, в том числе в отношении прогрессирования опухоли. В то же время размеры описанных выборок очень ограничены, что мешает сделать окончательные выводы [26, 37, 38]. Также требуется настороженность при назначении сульфасалазина, в связи с возможно более частым развитием реакций гиперчувствительности при его использовании у пациентов, получающих анти-PD-1-терапию [39].

Кроме БПВП, для контроля тяжелого и рефрактерного к стандартной терапии артрита также используют ГИБП, чаще всего ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНОα), преимущественно инфликсимаб, и интерлейкина (ИЛ) 6, преимущественно тоцилизумаб.

ФНОα играет сложную и неоднозначную роль в опухолевом процессе. После идентификации этого цитокина в 1975 г. была выявлена его способность вызывать некроз трансплантированных метилхолантрен-индуцированных сарком у мышей, благодаря чему он и получил свое название [40, 41]. Это повлияло на дальнейшие представления о его противоопухолевых свойствах, что нашло отражение в осторожном применении ингибиторов ФНОα, в том числе в ревматологической практике. Однако накопленный опыт не подтверждает имеющиеся опасения: в большинстве иссле-

дований не выявлено повышения риска развития онкопатологии при терапии этими препаратами аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний [42, 43].

В свою очередь, активное развитие иммуноонкологии расширило представление о роли ФНОα в онкологическом процессе. В частности, было показано, что данный цитокин продуцируется раковыми и/или стромальными клетками и это приводит к созданию воспалительной микросреды и ингибированию противоопухолевого иммунного ответа посредством прямой модуляции активации, выживаемости и функционального ответа лейкоцитов. Активность ФНОα также способствует изменению фенотипа клеток опухоли, делая их менее заметными для Т-лимфоцитов. Кроме того, этот цитокин непосредственно усиливает пролиферацию раковых клеток, а также содействует неоангиогенезу и метастазированию [44].

Доклинические данные показали, что инфликсимаб демонстрировал лишь незначительное влияние на активацию Т-клеток [25]. Более того, на биологических моделях был получен синергетический эффект ингибиторов ФНОα и ИКТ в отношении противоопухолевого ответа [45, 46].

Это нашло подтверждение в отчете клинического исследования фазы Ib TICIMEL (NCT03293784), в котором было показано, что применение ингибитора ФНОα (инфликсимаба или цертолизумаба пэгола) совместно с комбинированной иммунотерапией (ипилимумаб+ниволумаб) у пациентов с меланомой не только безопасно, но и может проявлять синергетическую фармакодинамическую активность с многообещающей частотой ответа опухоли на лечение [47, 48].

Для купирования иммуноопосредованного артрита также применяются ингибиторы ИЛ6. По аналогии с ингибиторами ФНОα использование этих препаратов на экспериментальной модели опухоли совместно с ИКТ продемонстрировало синергетический эффект за счет усиления противоопухолевого ответа при одновременном снижении токсичности последних [49], что также подтверждается первыми клиническими данными исследования II фазы (NCT03999749), посвященного оценке комбинации тоцилизумаба с ниволумабом и ипилимумабом [50].

Несмотря на обнадеживающие данные применения антицитокинных препаратов совместно с ИКТ, сохраняется неоднозначность в вопросе их длительного использования для терапии иммуноопосредованного артрита. Это подчеркивается в недавнем ретроспективном многоцентровом исследовании, в котором у 147 пациентов проанализированы сравнительная эффективность и безопасность ингибиторов ФНОα, ИЛ6 и метотрексата. В описанной когорте контроль над артритом был достигнут быстрее у пациентов, получавших ГИБП, особенно ингибиторы ФНОα, однако их применение также ассоциировалось с более быстрым прогрессированием рака. В то же время отмечается, что пациенты, получающие ингибиторы ФНОα, также принимают большую дозу ГК и это тоже могло повлиять на исходы онкологического заболевания [51].

Кроме ингибиторов ФНОα и ИЛ6, получивших наибольшее распространение в терапии иНЯ, были описаны единичные случаи успешной терапии иммуноопосредованного артрита с использованием препаратов, блокирующих ИЛ1, ИЛ12/ИЛ23, ИЛ17 и Янус-киназы [52–54].

## Заключение

Обобщая представленные данные, можно прийти к выводу, что иммуноопосредованная артропатия остается недостаточно изученным состоянием. Обращает на себя внимание тенденция к смещению парадигмы терапии иммуноопосредованного артрита от применения ГК

в средних и высоких дозах в качестве монотерапии к схемам лечения, принятым в стандартной ревматологической практике. Однако вопросы эффективности и безопасности использования большинства антиревматических агентов в рассматриваемой популяции требуют дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun.* 2020 Jul 30;11(1):3801. doi: 10.1038/s41467-020-17670-y.
2. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012 Mar 22;12(4):252-64. doi: 10.1038/nrc3239.
3. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. 3<sup>rd</sup>, Shah AA. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Nov;69(11):1751-1763. doi: 10.1002/acr.23177. Epub 2017 Sep 21.
4. Zhang S, Zhou Z, Wang L, et al. Rheumatic immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors compared with placebo in oncologic patients: a systemic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021 Feb 12;12:2040622320976996. doi: 10.1177/2040622320976996. eCollection 2021.
5. Kostine M, Finckh A, Bingham CO, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jan;80(1):36-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217139. Epub 2020 Apr 23.
6. Ghosh N, Tiengson MD, Stewart C, et al. Checkpoint Inhibitor-Associated Arthritis: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *J Clin Rheumatol.* 2021 Dec 1;27(8):e317-e322. doi: 10.1097/RHU.0000000000001370.
7. Manzo C, Isetta M, Natale M, Castagna A. Identification and Classification of Polymyalgia Rheumatica (PMR) and PMR-Like Syndromes Following Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) Therapy: Discussion Points and Grey Areas Emerging from a Systematic Review of Published Literature. *Medicines (Basel).* 2020 Nov 3;7(11):68. doi: 10.3390/medicines7110068.
8. Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM, et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Dec;48(3):553-557. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.02.011. Epub 2018 Mar 22.
9. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity.* 1995 Nov;3(5):541-7. doi: 10.1016/1074-7613(95)90125-6.
10. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctl4-4. *Science.* 1995 Nov 10;270(5238):985-8. doi: 10.1126/science.270.5238.985.
11. Klocke K, Sakaguchi S, Holmdahl R, Wing K. Induction of autoimmune disease by deletion of CTLA-4 in mice in adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Apr 26;113(17):E2383-92. doi: 10.1073/pnas.1603892113. Epub 2016 Apr 11.
12. Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity.* 1999 Aug;11(2):141-51. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80089-8.
13. Raptopoulos AP, Bertsiis G, Makrygiannakis D, et al. The programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitory pathway is up-regulated in rheumatoid synovium and regulates peripheral T cell responses in human and murine arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010 Jul;62(7):1870-80. doi: 10.1002/art.27500.
14. Murray-Brown W, Wilsdon TD, Weedon H, et al. Nivolumab-induced synovitis is characterized by florid T cell infiltration and rapid resolution with synovial biopsy-guided therapy. *J Immunother Cancer.* 2020 Jun;8(1):e000281. doi: 10.1136/jitc-2019-000281.
15. Kim ST, Chu Y, Misoi M, et al. Distinct molecular and immune hallmarks of inflammatory arthritis induced by immune checkpoint inhibitors for cancer therapy. *Nat Commun.* 2022 Apr 12;13(1):1970. doi: 10.1038/s41467-022-29539-3.
16. Yan Y, Cao S, Liu X, et al. CX3CR1 identifies PD-1 therapy-responsive CD8+ T cells that withstand chemotherapy during cancer chemoimmunotherapy. *JCI Insight.* 2018 Apr 19;3(8):e97828. doi: 10.1172/jci.insight.97828.
17. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016 Nov 3;375(18):1749-1755. doi: 10.1056/NEJMoa1609214.
18. Läubli H, Koelzer VH, Matter MS, et al. The T cell repertoire in tumors overlaps with pulmonary inflammatory lesions in patients treated with checkpoint inhibitors. *Oncimmunology.* 2017 Oct 26;7(2):e1386362. doi: 10.1080/2162402X.2017.1386362. eCollection 2018.
19. Robert L, Tsoi J, Wang X, et al. CTLA4 blockade broadens the peripheral T-cell receptor repertoire. *Clin Cancer Res.* 2014 May 1;20(9):2424-32. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2648. Epub 2014 Feb 28.
20. Oh DY, Cham J, Zhang L, et al. Immune toxicities elicited by CTLA-4 blockade in cancer patients are associated with early diversification of the T-cell repertoire. *Cancer Res.* 2017 Mar 15;77(6):1322-1330. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2324. Epub 2016 Dec 28.
21. Calabrese L, Mariette X. Chronic inflammatory arthritis following checkpoint inhibitor therapy for cancer: game changing implications. *Ann Rheum Dis.* 2020 Mar;79(3):309-311. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216510. Epub 2020 Jan 3.
22. Chan KK, Tirpack A, Vitone G, et al. Higher Checkpoint Inhibitor Arthritis Disease Activity may be Associated With Cancer Progression: Results From an Observational Registry. *ACR Open Rheumatol.* 2020 Oct;2(10):595-604. doi: 10.1002/acr2.11181. Epub 2020 Oct 3.
23. Braaten TJ, Brahmer JR, Forde PM, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation. *Ann Rheum Dis.* 2020 Mar;79(3):332-338. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216109. Epub 2019 Sep 20.
24. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021 Dec 20;39(36):4073-4126. doi: 10.1200/JCO.21.01440. Epub 2021 Nov 1.
25. Draghi A, Borch TH, Radic HD, et al. Differential effects of corticosteroids and anti-TNF on tumor-specific immune responses: implications for the management of irAEs. *Int J Cancer.* 2019 Sep 1;145(5):1408-1413. doi: 10.1002/ijc.32080. Epub 2019 Jan 7.
26. Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed Death-Ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Oct 1;36(28):2872-2878. doi: 10.1200/JCO.2018.79.0006. Epub 2018 Aug 20.
27. Maslov DV, Tawagi K, Koc M, et al. Timing of steroid initiation and response rates to immune checkpoint inhibitors in metastatic cancer. *J Immunother Cancer.* 2021 Jul;9(7):e002261. doi: 10.1136/jitc-2020-002261.
28. Drakaki A, Dhillion PK, Wakelee H, et al. Association of baseline systemic corticosteroid use with overall survival and time to next treatment in patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy in real-world US oncology practice for advanced non-small cell lung cancer, melanoma, or urothelial carcinoma. *Oncimmunology.* 2020 Oct 5;9(1):1824645. doi: 10.1080/2162402X.2020.1824645.
29. De Giglio A, Mezquita L, Auclin E, et al. Impact of intercurrent introduction of steroids on clinical outcomes in advanced non-Small-Cell lung cancer (NSCLC) patients under immune-checkpoint inhibitors (ICI). *Cancers (Basel).* 2020 Sep 30;12(10):2827. doi: 10.3390/cancers12102827.
30. Scott SC, Pennell NA. Early use of systemic corticosteroids in patients with advanced

- NSCLC treated with nivolumab. *J Thorac Oncol.* 2018 Nov;13(11):1771-1775. doi: 10.1016/j.jtho.2018.06.004. Epub 2018 Jun 20.
31. Riudavets M, Mosquera J, Garcia-Campelo R, et al. Immune-related adverse events and corticosteroid use for cancer-related symptoms are associated with efficacy in patients with non-small cell lung cancer receiving anti-PD-(L)1 blockade agents. *Front Oncol.* 2020 Sep 7;10:1677. doi: 10.3389/fonc.2020.01677. eCollection 2020.
32. Bruera S, Suarez-Almazor ME. The effects of glucocorticoids and immunosuppressants on cancer outcomes in checkpoint inhibitor therapy. *Front Oncol.* 2022 Aug 23;12:928390. doi: 10.3389/fonc.2022.928390. eCollection 2022.
33. Paderi A, Gambale E, Botteri C, et al. Association of Systemic Steroid Treatment and Outcome in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Real-World Analysis. *Molecules.* 2021 Sep 24;26(19):5789. doi: 10.3390/molecules26195789.
34. Petrelli F, Signorelli D, Ghidini M, et al. Association of Steroids use with Survival in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2020 Feb 27;12(3):546. doi: 10.3390/cancers12030546.
35. Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J Clin Oncol.* 2019 Aug 1;37(22):1927-1934. doi: 10.1200/JCO.19.00189. Epub 2019 Jun 17.
36. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer.* 2018 Sep 15;124(18):3706-3714. doi: 10.1002/cncr.31629. Epub 2018 Jul 5.
37. Leipe J, Christ LA, Arnoldi AP, et al. Characteristics and treatment of new-onset arthritis after checkpoint inhibitor therapy. *RMD Open.* 2018 Aug 17;4(2):e000714. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000714. eCollection 2018.
38. Brynjarsdottir HB, Bjursten S, Levin M, et al. Successful Management of Checkpoint Inhibitor-Induced Arthritis With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs During Active Immune Checkpoint Inhibition Treatment. *J Rheumatol.* 2023 Sep;50(9):1195-1197. doi: 10.3899/jrheum.221182. Epub 2023 Apr 1.
39. Ford M, Sahbudin I, Filer A, et al. High proportion of drug hypersensitivity reactions to sulfasalazine following its use in anti-PD-1-associated inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Dec 1;57(12):2244-2246. doi: 10.1093/rheumatology/key234.
40. Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, et al. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature.* 1984;312(5996):724-9. doi: 10.1038/312724a0.
41. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975 Sep;72(9):3666-70. doi: 10.1073/pnas.72.9.3666.
42. Micic D, Komaki Y, Alavanja A, et al. Risk of Cancer Recurrence Among Individuals Exposed to Antitumor Necrosis Factor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Gastroenterol.* 2019 Jan;53(1):e1-e11. doi: 10.1097/MCG.0000000000000865.
43. De Queiroz MJ, de Castro CT, Albuquerque FC, et al. Safety of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis in administrative health databases: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022 Aug 11;13:928471. doi: 10.3389/fphar.2022.928471. eCollection 2022.
44. Montfort A, Colacios C, Levade T, et al. The TNF Paradox in Cancer Progression and Immunotherapy. *Front Immunol.* 2019 Jul 31;10:1818. doi: 10.3389/fimmu.2019.01818. eCollection 2019.
45. Bertrand F, Montfort A, Marcheteau E, et al. TNF blockade overcomes resistance to anti-PD-1 in experimental melanoma. *Nat Commun.* 2017 Dec 22;8(1):2256. doi: 10.1038/s41467-017-02358-7.
46. Perez-Ruiz E, Minute L, Otano I, et al. Prophylactic TNF blockade uncouples efficacy and toxicity in dual CTLA-4 and PD-1 immunotherapy. *Nature.* 2019 May;569(7756):428-432. doi: 10.1038/s41586-019-1162-y. Epub 2019 May 1.
47. Meyer N, Lusque A, Virazels M, et al. Triple combination of ipilimumab + nivolumab + anti-TNF in treatment naive melanoma patients: Final analysis of TICIMEL, a phase Ib prospective clinical trial. *Annals of Oncology.* 2022;33 (suppl\_7): S356-S409. doi: 10.1016/annonc/annonc1059.
48. Montfort A, Filleron T, Virazels M, et al. Combining Nivolumab and Ipilimumab with Infliximab or Certolizumab in Patients with Advanced Melanoma: First Results of a Phase Ib Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2021 Feb 15;27(4):1037-1047. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3449. Epub 2020 Dec 3.
49. Hailemichael Y, Johnson DH, Abdel-Wahab N, et al. Interleukin-6 blockade abrogates immunotherapy toxicity and promotes tumor immunity. *Cancer Cell.* 2022 May 9;40(5):509-523.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2022.04.004. Epub 2022 May 9.
50. Weber JS, Muramatsu T, Hamid O, et al. Phase II trial of ipilimumab, nivolumab and tocilizumab for unresectable metastatic melanoma. *Annals of Oncology.* 2021;32 (suppl\_5): S867-S905. doi:10.1016/annonc/annonc706
51. Bass AR, Abdel-Wahab N, Reid PD, et al. Comparative safety and effectiveness of TNF inhibitors, IL6 inhibitors and methotrexate for the treatment of immune checkpoint inhibitor-associated arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jul;82(7):920-926. doi: 10.1136/ard-2023-223885. Epub 2023 Apr 5.
52. Ma VT, Lao CD, Fecher LA, Schioppa E. Successful use of secukinumab in two melanoma patients with immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthropathy. *Immunotherapy.* 2022 Jun;14(8):593-598. doi: 10.2217/imt-2021-0274. Epub 2022 Apr 13.
53. De La Fuente F, Belkhir R, Henry J, et al. Use of a bDMARD or tsDMARD for the management of inflammatory arthritis under checkpoint inhibitors: an observational study. *RMD Open.* 2022 Oct;8(2):e002612. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002612.
54. Murray K, Floudas A, Murray C, et al. First use of tofacitinib to treat an immune checkpoint inhibitor-induced arthritis. *BMJ Case Rep.* 2021 Feb 4;14(2):e238851. doi: 10.1136/bcr-2020-238851.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.07.2023/8.09.2023/13.09.2023

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научной темы № АААА-А19-119021190148-3. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was published as part of scientific research topic № АААА-А19-119021190148-3.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors

Колтакова А.Д. <https://orcid.org/0000-0003-0576-4870>

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>