

Клиническое наблюдение

Развитие трех эндокринопатий на фоне терапии ниволумабом

Глибка А.А.¹ • Мазурина Н.В.¹ • Гриднев Д.И.² • Саранцева К.А.³ • Трошина Е.А.¹

Глибка Анастасия Андреевна – врач-эндокринолог¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7324-8344>
✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация. Тел.: +7 (967) 160 77 64. E-mail: anastasiya_glibka@mail.ru

Мазурина Наталия Валентиновна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отдела терапевтической эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>. E-mail: natalyamazurina@mail.ru

Гриднев Данила Игоревич – врач-онколог онкологического отделения № 8 (химиотерапия) онкологического стационара²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1679-7985>. E-mail: danya.darko@yandex.ru

Саранцева Ксения Андреевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения лекарственных методов лечения № 17³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>. E-mail: sarantsevaka@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор Института клинической эндокринологии, заместитель директора¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>. E-mail: troshina@inbox.ru

Активное применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в онкологической практике приводит к увеличению числа наблюдаемых иммуноопосредованных нежелательных явлений, в том числе различных эндокринопатий. В фокусе внимания случаи с развитием полигланулярных поражений по причине их неясных предикторов.

В статье приведено клиническое наблюдение пациента с центральным раком правого легкого, которому была назначена иммунотерапия анти-PD-1-моноклональным антителом (ниволумаб). На фоне данной терапии развилось три эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явления без сопутствующего поражения других органов и систем. Наибольший интерес представляет возникновение надпочечниковой недостаточности и фульминантного сахарного диабета, так как в отличие от гипотиреоза, также развившегося у пациента, они описываются значительно реже и на данный момент не определена частота их встречаемости и ассоциация с определенной подгруппой препаратов ингибиторов контрольных точек. Невзирая на множественное поражение

органов эндокринной системы, с учетом наличия положительной динамики в противоопухолевом лечении и подбора соответствующей гормональной терапии лечение ниволумабом было продолжено.

Пациенты, получающие ингибиторы контрольных точек, нуждаются в мультидисциплинарном ведении с участием эндокринолога, так как существует вероятность развития множественных (в том числе жизнеугрожающих) эндокринопатий.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек, ниволумаб, эндокринные иммуноопосредованные нежелательные явления, надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз, сахарный диабет, рак легкого

Для цитирования: Глибка АА, Мазурина НВ, Гриднев ДИ, Саранцева КА, Трошина ЕА. Развитие трех эндокринопатий на фоне терапии ниволумабом. Альманах клинической медицины. 2022;50(8):490–496. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-056.

Поступила 26.11.2022; доработана 14.12.2022; принята к публикации 30.12.2022; опубликована онлайн 30.12.2022

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева ДЗМ»; 105077, г. Москва, ул. 11-я Парковая, 32, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23, Российская Федерация

Широкое применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) в онкологической практике для лечения различных типов опухолей [1] диктует необходимость их тщательного изучения и поиска предикторов эффективности и безопасности. По состоянию на март 2022 г. показанием для использования ИКТИО считается большой спектр различных нозологических единиц – меланома, немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого,

почечно-клеточный рак, гепатоцеллюлярный рак и др. [2].

Воздействие лекарственных препаратов данной группы (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, пролголимаб) достигается в основном путем активации собственной иммунной системы пациента (скоординированного каскада противоопухолевых реакций) [3]. Этот механизм и определяет возможность развития побочных эффектов – иммуноопосредованных нежелательных явлений



(ИОНЯ), прежде всего кожных проявлений, поражений желудочно-кишечного тракта, а также эндокринных заболеваний [4, 5]. Любое проявившееся ИОНЯ классифицируется в соответствии с общепринятой шкалой СТСАЕ (англ. Common Terminology Criteria for Adverse Events – Общие терминологические критерии нежелательных явлений) от легкой степени (СТСАЕ 1) до крайне тяжелой (СТСАЕ 4–5) [6–8].

Эндокринные ИОНЯ редко приводят к летальному исходу, но влияют на качество жизни таких пациентов. При должной информированности специалистов, участвующих в подборе терапии, проведении лечения и уходе за онкологическим пациентом на фоне терапии ИКТИО, эндокринопатии, как правило, быстро распознаются и хорошо поддаются лечению [9, 10].

По данным метаанализа (включившего 101 исследование, 19922 пациентов) [4] отмечена высокая частота выявления эндокринных ИОНЯ, связанных с ИКТИО, значительно увеличивающаяся при комбинированных схемах лечения (анти-СТЛА-4-моноклональное антитело + анти-PD-1/PD-L1-моноклональное антитело). Наибольшую частоту гипопаратиреоза регистрировали на фоне использования анти-СТЛА-4-моноклонального антитела (ипилиумаба) – 5,6%, при комбинированной терапии – до 10,5%. Самую высокую частоту гипотиреоза наблюдали в случае монотерапии при использовании анти-PD-1-моноклонального антитела (ниволумаба или пембролизумаба) – до 8,5%, в случае комбинированной терапии – до 16,4%. Первичная надпочечниковая недостаточность и сахарный диабет встречаются значительно реже, что не позволяет на данном этапе отследить частоту их возникновения.

Наибольший интерес представляет описание развития множественных ИОНЯ при терапии ИКТИО ввиду редкости их регистрации. Ранее нами был опубликован клинический случай пациентки с меланомой кожи, у которой на фоне терапии пембролизумабом развилось сразу два эндокринных ИОНЯ: деструктивный тиреоидит (с короткой фазой тиреотоксикоза и последующим стойким гипотиреозом) и сахарный диабет [11].

Ниже мы описываем развитие трех эндокринных ИОНЯ у пациента с раком легкого на фоне терапии ниволумабом.

Клиническое наблюдение

Пациент Д., 39 лет, поступил в стационар Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии с жалобами на нестабильные

показатели гликемии (от 3,0 до 25,0 ммоль/л), общую слабость.

Из анамнеза (*anamnesis morbi*) известно, что считает себя больным с декабря 2019 г., когда впервые отметил появление общей слабости и длительной фебрильной лихорадки. Обратился в Городскую клиническую больницу им. Д.Д. Плетнева. При дообследовании выявлено образование правого легкого. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), от 21.01.2020 выявлен центральный рак правого легкого, метастатическое поражение лимфоузлов средостения и правых надключичных лимфоузлов сT2bN3M0, стадия IIIВ. Диагноз верифицирован по данным гистологического исследования (фибробронхоскопия от 10.01.2020) – умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак.

По данным дообследования (ПЭТ-КТ от 27.01.2020 и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастированием от 28.01.2020) в веществе головного мозга патологических образований не выявлено; щитовидная железа однородной структуры; поджелудочная железа не увеличена, структура не изменена, панкреатический проток не расширен; надпочечники не увеличены.

На онкологическом консилиуме от 28.01.2020 принято решение о проведении химиолучевой терапии в последовательном режиме. С 06.02.2020 по 03.05.2020 проведено 4 курса полихимиотерапии по следующей схеме: этопозид 100 мг/м² (разовая доза 200 мг, суммарная доза 600 мг) в 1–3-й дни + цисплатин 100 мг/м² (суммарная доза 200 мг) в 1-й день, цикл 28 дней. До начала первого курса полихимиотерапии по данным анализа крови от 06.02.2020: глюкоза 7,71 ммоль/л; креатинин сыворотки крови 102 мкмоль/л (0–117); скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ 81 мл/мин/1,73 м². Лечение переносил с явлениями астении 1-й степени, тошноты и рвоты 1-й степени, алопеции.

В связи с выявленной в мае 2020 г. COVID-19-ассоциированной пневмонии проведение курсов химиотерапии было прервано. С 17.06.2020 по 18.07.2020 проведены 5–6-й курсы полихимиотерапии по прежней схеме. Лечение перенес без непосредственной токсичности.

По данным контрольного обследования (КТ грудной полости от 08.08.2020) выявлено прогрессирующее заболевание в виде роста размеров первичной опухоли правого легкого, нарастания степени инвазии структур корня легкого, появления метастатического поражения паренхимы обоих легких. Тактика ведения обсуждалась на онкологическом консилиуме. Принято решение о проведении 2-й линии иммунотерапии – ниволумаб 240 мг внутривенно, цикл 14 дней до



прогрессирования либо непереносимой токсичности. Лечение переносил с явлениями астении 1-й степени. С августа 2020 по апрель 2021 г. проведено 17 курсов иммунотерапии. По данным ПЭТ-КТ от 13.02.2021 отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров очагов в грудной клетке и снижения их метаболической активности.

В апреле 2021 г. (через 9 месяцев от начала иммунотерапии) отметил нарастание общей слабости, отечность лица, осиплость голоса, прибавку в весе, снижение слуха. При дообследовании выявлена вторичная надпочечниковая недостаточность и первичный гипотиреоз: адренокортикотропный гормон (АКТГ) 2,0 пмоль/л (1,6–13,9); кортизол 32,0 нмоль/л (101,2–535,7); тиреотропный гормон (ТТГ) 133,23 мЕд/л (0,4–4,0); свободный тироксин (Т4) < 5,1 пмоль/л (9,0–19,1); свободный трийодтиронин < 1,64 пмоль/л (2,63–5,7); натрий 140 ммоль/л; калий 3,8 ммоль/л; хлор 101 ммоль/л. Ситуация расценена как развитие эндокринопатии 3–4-й степени тяжести по СТСАЕ на фоне иммунотерапии. Назначена заместительная терапия: гидрокортизон 10 мг в 7:00 и 5 мг в 15:00; левотироксин натрия 150 мкг. Согласно международным рекомендациям по ведению ИОНЯ, иммунотерапия остановлена на время подбора гормональной терапии эндокринологом. С учетом положительной динамики на фоне проводимого противоопухолевого лечения с 15.06.2021 терапия ниволумабом продолжена в прежнем объеме.

С августа 2020 по 06.01.2022 суммарно проведено 22 введения ниволумаба. Однако 11.01.2022 (через 18 месяцев от начала иммунотерапии) по экстренным показаниям бригадой скорой медицинской помощи был госпитализирован в отделение реанимации Городской клинической больницы им. Д.Д. Плетнева с впервые выявленным сахарным диабетом. Манифестация заболевания с характерной клинической картины острой метаболической декомпенсации и кетоацидотической прекомы (выраженная общая слабость, нарушение сознания, одышка в покое, сухость во рту, повышенная жажда, рвота, жидкий стул, при самоконтроле гликемия 15,0 ммоль/л). Кислотно-щелочное состояние – рН 6,9 (7,35–7,45), глюкоза 11,8 ммоль/л, С-пептид 0,17 нг/мл (0,9–7,1), HbA1c 9,3%, калий 2,24 ммоль/л, ТТГ 1,9 мкМЕ/мл (0,38–5,33), свободный Т4 13,94 пмоль/л (7,86–14,41), утренний кортизол сыворотки крови 11,6 мкг/дл (5,0–25,0), пролактин 16,7 нг/мл (2,5–17,0), лютеинизирующий гормон 3,68 мМЕ/мл (1,24–8,62) на фоне терапии левотироксином натрия 175 мкг и гидрокортизоном 15 мг в сутки. В стационаре проводилась дезинтоксикационная инфузионная терапия с положительным эффектом, а также инициирована базис-болюсная инсулинотерапия (детемир+глулизин). Проводился скрининг

поздних осложнений сахарного диабета: согласно офтальмоскопии данных за диабетическую ретинопатию нет, однако выявлен горизонтальный мелкокалиберный маятникообразный нистагм ОУ; креатинин сыворотки крови варьировал от 215,2 до 141,6 мкмоль/л (СКФ по формуле СКД-ЕРІ от 32 до 54 мл/мин/1,73 м², суточная протеинурия 0 г/сут), что было расценено как нефропатия метаболического генеза на фоне сопутствующей инфекции мочевыводящих путей (бактериальный посев мочи от 25.01.2022: резистентная ко всем антибактериальным препаратам *Acinetobacter baumannii*; по данным электронейромиографии от 25.01.2022 диагностирована дистальная полинейропатия сенсомоторного типа (токсическая, дисметаболическая)). Проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы (от 21.01.2022): эхо-признаки гипоплазии (общий объем 3,1 см³) и диффузных изменений щитовидной железы. Выписан с рекомендациями по динамическому обследованию, были назначены левотироксин натрия 175 мкг, гидрокортизон 10 мг в 7:00 и 5 мг в 14:00, инсулин детемир подкожно 25 Ед в 9:00 и 30 Ед в 21:00, инсулин глулизин подкожно 8–14 Ед перед основными приемами пищи.

По данным контрольной МРТ головного мозга с контрастированием (от 30.04.2022): очаговых изменений не выявлено, признаки сосудистой микроангиопатии.

По данным контрольной КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с контрастированием (от 12.05.2022): зарегистрирован полный ответ (опухолевая ткань не определяется). Согласно данному обследованию поджелудочная железа не увеличена, с четкими волнистыми контурами, паренхима обычной плотности, без очаговых образований; надпочечники не изменены.

На последующем онкологическом консилиуме принято решение о продолжении иммунотерапии без изменения режима на фоне поддерживающей терапии по поводу гипотиреоза, гипокортицизма и сахарного диабета.

По данным анамнеза (*anamnesis vitae*) известно, что в возрасте 7 лет была выявлена папиллома гортани (лечение – лазерная коагуляция), в 25 лет перенес пневмонию.

Аллергические реакции отрицает. Вредные привычки: курение с 18 лет по 0,5 пачки в сутки (индекс курения 5,5).

Наследственность: у матери – в течение 12 лет сахарный диабет 2-го типа (метформин 1000 мг+гликлазид 60 мг, HbA1c 6,2%), гипертоническая болезнь 3-й степени (валсартан 160 мг+моксонидин 0,4 мг), миома матки; у тети (по матери) – сахарный диабет 2-го типа, перенесенная в 75 лет инфекция COVID-19; у бабушки (по матери) – тромбоэмболия (причина



смерти в 74 года); у бабушки (по матери) – перелом в области тазобедренного сустава (причина смерти в 72 года). По отцовской линии наследственность неизвестна.

При осмотре вес 102 кг, рост 180 см, индекс массы тела 31,5 кг/м². Артериальное давление 135/80 мм рт. ст. частота сердечных сокращений 70 уд/мин. По органам и системам без особенностей.

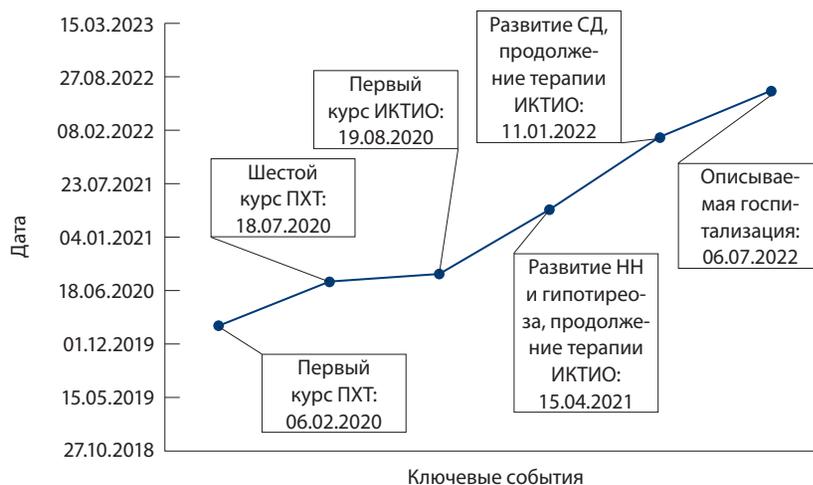
На момент госпитализации (06.07.2022, рисунок) получал: левотироксин натрия 200 мкг; гидрокортизон 10 мг утром и 5 мг в 16:00; инсулин детемир подкожно 30 Ед в 8:30 и 30 Ед в 20:30; инсулин глужизин подкожно 14–20 Ед перед основными приемами пищи. Контроль гликемии нерегулярный, гликированный гемоглобин не определялся. В школе для больных сахарным диабетом не обучался, подсчет хлебных единиц (ХЕ) не вел.

При лабораторном обследовании: HbA1c 10,2%; креатинин сыворотки крови 138,7 мкмоль/л (63–110), скорость СКФ по формуле СКД-ЕРІ 55 мл/мин/1,73 м²; соотношение альбумина/креатинина в разовой порции мочи 0,5 мг/ммоль; АКТГ (утро) 39,49 пг/мл (7,2–63,3); ренин (прямой) 3,9 мЕд/л (2,8–39,9); ТТГ 7,9 мМЕ/л (0,25–3,5); свободный Т4 16,47 пмоль/л (9–19); общий холестерин 5,36 ммоль/л (3,3–5,2); липопротеиды низкой плотности 3,22 ммоль/л (1,0–3,3); липопротеиды высокой плотности 1,34 ммоль/л (0,9–2,6); триглицериды 1,77 ммоль/л (0,1–1,7).

До момента госпитализации в Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии аутоантитела к антигенам поджелудочной железы не исследовались, поэтому было принято решение о проведении серологического исследования крови: антитела к инсулину (IAA) 1,3 Ед/мл (0–10); антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD) <5 Ед/мл (0–10).

Учитывая развитие нескольких эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне терапии ИКТИО (в нашем случае ниволумаба), было принято решение об их кодировании по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: E89.8 – другие эндокринные и обменные нарушения, возникшие после медицинских процедур.

Итоговый диагноз сформулирован следующим образом: «Сахарный диабет вследствие терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Индивидуальный целевой уровень HbA1c <6,5%. Вторичная надпочечниковая недостаточность вследствие терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, медикаментозная компенсация. Первичный гипотиреоз вследствие терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, медикаментозная субкомпенсация. Ожирение 1-й степени. Центральный рак нижней доли правого легкого cT2bN3M0, стадия IIIb. Состояние после неoadъювантной химиотерапии (6 курсов лечения по



Хронологическая последовательность проводимой противоопухолевой терапии и развития эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений; ИКТИО – ингибитор контрольных точек иммунного ответа (в данном случае – ниволумаб), НН – надпочечниковая недостаточность, ПХТ – полихимиотерапия, СД – сахарный диабет

схеме «цисплатин + этопозид»). В процессе иммунотерапии (ниволумаб).

Во время госпитализации были осуществлены смена препарата и подбор дозы базального инсулина сверхдлительного действия, а также определены углеводные коэффициенты перед основными приемами пищи, проведено индивидуальное обучение основным принципам достижения целевых показателей гликемии. Были достигнуты околоцелевые показатели суточной гликемии. Эпизоды гипогликемий зафиксированы не были. С учетом отсутствия признаков гипопитуитаризма и выраженных клинических признаков надпочечниковой недостаточности в стационаре снижена доза глюкокортикостероида, а также рекомендована постепенная отмена гидрокортизона. Произведена коррекция дозы левотироксина натрия.

При выписке из стационара пациенту были рекомендованы: левотироксин натрия 250 мкг; гидрокортизон 5 мг утром и 5 мг в 16:00; инсулин деглудек подкожно 32 Ед в 21:00; инсулин глужизин подкожно 4–12 Ед (углеводный коэффициент: 1 ХЕ : 2 ЕД перед завтраком, 1 ХЕ : 1,5 Ед перед обедом, 1 ХЕ : 1,8 Ед перед ужином); осуществление самоконтроля гликемии не менее 3–4 раз в сутки и проведение полного гликемического профиля (перед и через 2 часа после основных приемов пищи, в 22:00, в 3:00) 1 раз в неделю; количественная оценка углеводов по системе ХЕ (употребление не менее 10–12 ХЕ медленно усваиваемых углеводов); регулярное динамическое обследование.

Обсуждение

Насколько нам известно, описанное клиническое наблюдение – один из немногих случаев поражения трех органов эндокринной системы на фоне



иммунотерапии ИКТИО по поводу рака легкого. Гиперергический иммунный ответ, опосредованный противоопухолевым препаратом из группы ИКТИО (ниволумабом), привел к развитию нескольких эндокринных ИОНЯ: первичного гипотиреоза, вторичной надпочечниковой недостаточности и фульминантного сахарного диабета.

Патогенез развития поражений органов эндокринной системы на фоне ИКТИО, тем более нескольких у одного пациента, неясен. Только предшествующие аутоиммунные эндокринопатии остаются значимым предиктором возникновения эндокринной токсичности во время лечения ИКТИО, независимо от выбранного лекарственного препарата, типа опухоли и возраста пациента [12, 13].

К сожалению, в описанном клиническом наблюдении мы не можем опираться на показатели лабораторных данных, оценивающих работу коры надпочечников и щитовидной железы до начала лечения, лишь на результаты ПЭТ-КТ и МРТ головного мозга с контрастным усилением, которые показывают, что на момент начала терапии ИКТИО структурных изменений органов эндокринной системы не было (исключены потенциальные метастатические поражения), а также на отсутствие специфических жалоб у пациента до развития описанных осложнений. При этом гипергликемия у больного выявлялась неоднократно, но это не привело к дополнительному прицельному диагностическому поиску с учетом имеющегося у пациента ожирения и отягощенной наследственности по сахарному диабету [14]. Развившийся сахарный диабет напоминает диабет 1-го типа за счет выраженной клинической картины декомпенсации углеводного обмена и низкого С-пептида [15], хотя его развитие на фоне специфической противоопухолевой иммунотерапии может говорить о принципиально ином патогенетическом механизме.

На этапе установления диагноза надпочечниковой недостаточности у пациента был достаточно низкий кортизол сыворотки крови и АКТГ, что не требовало проведения теста с инсулиновой гипогликемией для подтверждения диагноза. Тем не менее вполне возможно, что по прошествии года произошло восстановление АКТГ-продуцирующей функции гипофиза. По итогам госпитализации доза гидрокортизона была редуцирована, а также рекомендована постепенная его отмена. Данный феномен представляет интерес, так как в подавляющем большинстве случаев вторичная надпочечниковая недостаточность на фоне терапии ИКТИО стойкая

и необратимая [16], хотя и встречается крайне редко описание клинических случаев спонтанного восстановления АКТГ-продуцирующей функции гипофиза [17].

Эндокринные ИОНЯ чаще диагностируются в первые месяцы применения ИКТИО (обычно в течение 1–6 месяцев от первого введения ИКТИО) [12, 18, 19]. В нашем случае первичный гипотиреоз и вторичная надпочечниковая недостаточность манифестировали через 9 месяцев от начала иммунотерапии, фульминантный сахарный диабет – через 18 месяцев.

Невзирая на развитие множественного поражения органов эндокринной системы, с учетом наличия положительной динамики в противоопухолевом лечении и подбора соответствующей гормональной терапии лечение ниволумабом было продолжено, что согласуется с различными международными клиническими рекомендациями [20].

При развитии ИОНЯ любых органов и систем происходит оценка степени их тяжести с помощью универсальной шкалы токсичности СТСАЕ. При классифицировании выявленного ИОНЯ 3–4-й степени (выраженные симптомы или жизнеугрожающие состояния) практически всегда показана полная отмена используемого противоопухолевого лечения. Лишь при поражении кожи и органов эндокринной системы возможно возобновление лечения под наблюдением профильного специалиста [21].

Безусловно, каждый пациент, получающий иммунотерапию ИКТИО, должен быть тщательно проинформирован о признаках наиболее грозных эндокринных ИОНЯ (гипофизита и сахарного диабета) и о том, что обо всех новых симптомах следует сообщать лечащему онкологу [20].

Ввиду редкости полигландулярного поражения органов эндокринной системы на фоне данного вида противоопухолевой терапии подобные клинические наблюдения должны детально описываться и анализироваться для выявления возможных закономерностей.

Заключение

Развитие эндокринных ИОНЯ при использовании иммунотерапии ИКТИО диктует необходимость более внимательного изучения подобного феномена среди всех побочных эффектов противоопухолевой терапии. В представленном клиническом наблюдении описано развитие множественных эндокринопатий 3–4-й (тяжелой) степени по СТСАЕ, что может носить жизнеугрожающий характер при несвоевременных



диагностике и лечении. В этой связи пациенты, получающие ИКТИО, нуждаются в мультидисциплинарном ведении различными профильными специалистами, в том числе эндокринологом. Своевременная диагностика и назначение

заместительной терапии соответствующими гормонами дают возможность продолжить иммунотерапию ИКТИО основного заболевания в полном объеме, что увеличивает общую и безрецидивную выживаемость. ☺

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Исследование выполнено за счет средств государственного задания «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа

профилактики осложнений и персонализации лечения» (рег. № АААА-А20-120011790180-4).

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.А. Глибка – дизайн статьи, анализ результатов исследования, поиск и анализ литературы, написание текста;

Н.В. Мазурина – интерпретация результатов исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи; Д.И. Гриднев и К.А. Саранцева – анализ результатов исследования, редактирование текста; Е.А. Трошина – утверждение итогового варианта текста рукописи. 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.

Литература / References

- Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):738. doi: 10.3390/cancers12030738.
- Khader A, Bokhari R, Hakimelahi R, Scheirey C, Afnan J, Braschi-Amirfarzan M, Thomas R. A radiologist's guide to novel anticancer therapies in the era of precision medicine. *Eur J Radiol Open*. 2022;9:100406. doi: 10.1016/j.ejro.2022.100406.
- Liu X, Hogg GD, DeNardo DG. Rethinking immune checkpoint blockade: 'Beyond the T cell'. *J Immunother Cancer*. 2021;9(1):e001460. doi: 10.1136/jitc-2020-001460.
- de Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res*. 2019;51(3):145–156. doi: 10.1055/a-0843-3366.
- Mazarico I, Capel I, Giménez-Palop O, Albert L, Berges I, Luchtenberg F, García Y, Fernández-Morales LA, De Pedro VJ, Caixàs A, Rigla M. Low frequency of positive antithyroid antibodies is observed in patients with thyroid dysfunction related to immune check point inhibitors. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(12):1443–1450. doi: 10.1007/s40618-019-01058-x.
- Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, Cooksley T, Larkin J, Lorigan P, Morganstein D, Trainer PJ; Society for Endocrinology Clinical Committee. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocr Connect*. 2018;7(7):G1–G7. doi: 10.1530/EC-18-0068.
- Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocr Rev*. 2019;40(1):17–65. doi: 10.1210/er.2018-00006.
- U.S. Department Of Health And Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0 [Internet]. 2017 Nov 27. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
- Bisgaard Jørgensen L, Bastholt L, Yderstræde KB. Immunterapi med checkpointinhibitorer og endokrinologiske bivirkninger. *Ugeskrift for Laeger*. 2018;179(2):132–136.
- Majety P, Groysman A, Seery V, Shea M, Hou R. Monitoring Endocrine Complications of Immunotherapy: A Screening Tool. *Cureus*. 2022;14(7):e26859. doi: 10.7759/cureus.26859.
- Глибка АА, Мельниченко ГА, Михина МС, Мазурина НВ, Харкевич ГЮ. Развитие деструктивного тиреоидита и сахарного диабета после трех введений пембролизумаба по поводу меланомы кожи. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(2):20–27. doi: 10.14341/probl12698. [Glibka AA, Mel'nicenko GA, Mikhina MS, Mazurina NV, Kharkevich GYu. Development of destructive thyroiditis and diabetes mellitus after three injections of pembrolizumab for skin melanoma. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):20–27. doi: 10.14341/probl12698.]
- Rubino R, Marini A, Roviello G, Presotto EM, Desideri I, Ciardetti I, Bruglia M, Pimpinelli N, Antonuzzo L, Mini E, Livi L, Maggi M, Peri A. Endocrine-related adverse events in a large series of cancer patients treated with anti-PD1 therapy. *Endocrine*. 2021;74(1):172–179. doi: 10.1007/s12020-021-02750-w.
- Presotto EM, Rastrelli G, Desideri I, Scotti V, Gunnella S, Pimpinelli N, Vaccher E, Bearz A, Di Costanzo F, Bruggia M, Mini E, Maggi M, Peri A. Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(3):337–345. doi: 10.1007/s40618-019-01112-8.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майорова АЮ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й вып. М.; 2021. doi: 10.14341/DM12802. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorova AYU, editors. [Algorithms of the specialized medical care to patients with diabetes mellitus]. 10th ed. Moscow; 2021. Russian. doi: 10.14341/DM12802.]
- Nogueira E, Newsom-Davis T, Morganstein DL. Immunotherapy-induced endocrinopathies: assessment, management and monitoring. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:2042018819896182. doi: 10.1177/2042018819896182.
- Girotra M, Hansen A, Farooki A, Byun DJ, Min L, Creelan BC, Callahan MK, Atkins MB, Sharon E, Antonia SJ, West P, Gravell AE; Investigational Drug Steering Committee (IDSC) Immunotherapy Task Force collaboration. The Current Understanding of the Endocrine Effects From Immune Checkpoint Inhibitors and Recommendations for Management. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(3):pky021. doi: 10.1093/jncics/pky021.
- Thapi S, Leiter A, Galsky M, Gallagher EJ. Recovery from secondary adrenal insufficiency in a patient with immune checkpoint inhibitor therapy induced hypophysitis. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):248. doi: 10.1186/s40425-019-0729-3.
- Inaba H, Ariyasu H, Okuhira H, Yamamoto Y, Hiroaki Akamatsu H, Katsuda M, Jinnin M, Hara I, Akamizu T. Endocrine dysfunctions during



treatment of immune-checkpoint inhibitors. *Trends Immunother*, 2018;2(2):565. doi: 10.24294/ti.v2i2.606.

19. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolaney SM. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173–182. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
20. Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, Curigliano G, Decallonne B, Fleseriu M, Higham CE,

Lupi I, Paschou SA, Toth M, van der Kooij M, Dekkers OM. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol*. 2022;187(6):G1–G21. doi: 10.1530/EJE-22-0689.

21. Проценко СА, Антимоник НЮ, Баллюзек МФ, Берштейн ЛМ, Жукова НВ, Новик АВ, Носов ДА, Петенко НН, Семенова АИ, Чубенко ВА, Харкевич ГЮ, Юдин ДИ. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательны-

ми явлениями. Злокачественные опухоли. 2022;12(3s2-2):203–241. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-203-241. [Protsenko SA, Antimonik NYu, Ballyuzek MF, Bershteyn LM, Zhukova NV, Novik AV, Nosov DA, Petenko NN, Semenova AI, Chubenko VA, Kharkevich GYu, Yudin DI. [Practical guidelines on management of immune-mediated adverse events]. *Malignant Tumours*. 2022;12(3s2-2):203–241. Russian. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-203-241.]

Development of three endocrinopathies under nivolumab therapy

A.A. Glibka¹ • N.V. Mazurina¹ • D.I. Gridnev² • K.A. Sarantseva³ • E.A. Troshina¹

Active implementation of immune checkpoint inhibitors into oncology practice leads to an increase in numbers of observed immune-mediated adverse events, including various endocrinopathies. The focus is on multiple endocrine gland involvement because their predictors are unclear. The paper describes a clinical case of a patient with central cancer of the right lung, who had been administered immune therapy with anti-PD-1 monoclonal antibody (nivolumab). Under this treatment, three endocrine immune-mediated adverse events developed without any concomitant problems from other organs and body systems. The most interesting was the occurrence of adrenal insufficiency and fulminant diabetes mellitus, while, unlike hypothyroidism, which also developed in this patient, those two have been significantly less often described and up to now their incidence, prevalence and association with a certain subgroup of immune checkpoint inhibitors have not been identified. Despite multiple endocrine organ involvement and taking into account

positive effects of the anti-tumor treatment, as well as titration of the corresponding hormonal replacement therapy, treatment with nivolumab was continued.

Patients treated with immune checkpoint inhibitors require a multidisciplinary team approach including an endocrinologist, because of the potential multiple endocrinopathies, including life-threatening.

Key words: immune checkpoint inhibitors, nivolumab, endocrine immune-mediated adverse events, adrenal insufficiency, hypothyroidism, diabetes mellitus, lung cancer

For citation: Glibka AA, Mazurina NV, Gridnev DI, Sarantseva KA, Troshina EA. Development of three endocrinopathies under nivolumab therapy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(8):490–496. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-056.

Received 26 November 2022; revised 14 December 2022; accepted 30 December 2022; published online 30 December 2022

Anastasiya A. Glibka – Endocrinologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7324-8344>

✉ Ul. Dmitriya Ul'yanova 11, Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (967) 160 77 64. E-mail: anastasiya_glibka@mail.ru

Natalya V. Mazurina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>. E-mail: natalyamazurina@mail.ru

Daniya I. Gridnev – Oncologist, Department of Oncology No. 8 (Chemotherapy), Oncological In-Patient Unit²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1679-7985>. E-mail: danya.darko@yandex.ru

Kseniya A. Sarantseva – MD, PhD, Research Fellow, Department of Medicinal Methods of Treatment No. 17³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>. E-mail: sarantsevaka@gmail.com

Ekaterina A. Troshina – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Director of Institute of Clinical Endocrinology, Deputy Director¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>.

E-mail: troshina@inbox.ru

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent to the publication of his personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Funding

The study was financed from the State Task "Epidemiological and molecular cellular characteristics of tumor-related, autoimmune and iodine deficient thyroid disorders as the basis for prevention of their complications and treatment personalization" (reg. # AAAA-A20-120011790180-4).

Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

Authors' contributions

A.A. Glibka, the paper design, analysis of the results, literature search and analysis, text writing; N.V. Mazurina, interpretation of the results, approval of the final version of the manuscript; D.I. Gridnev and K.A. Sarantseva, analysis of the results, text editing; E.A. Troshina, 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.

¹Endocrinology Research Centre; ul. Dmitriya Ul'yanova 11, Moscow, 117036, Russian Federation

²City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev; ul. 11-ya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russian Federation

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478, Russian Federation