

# Эндокринологические осложнения на фоне противоопухолевой терапии.

## Лекция для практических врачей

А.А. Глибка, Н.В. Мазурина, Е.А. Трошина✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

Таргетная терапия и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) все чаще используются для лечения многих солидных опухолей. Применение алпелисиба и ИКТИО сопряжено с риском развития различных побочных эффектов, в частности эндокринных дисфункций. В этой лекции четко прописаны первичный скрининг, мониторинг, подбор терапии и неотложные ситуации для каждой эндокринопатии, т.е. для гипергликемии во время лечения алпелисибом и для деструктивного тиреоидита и гипопфизита на фоне терапии ИКТИО.

**Ключевые слова:** гипергликемия, деструктивный тиреоидит, гипопфизит, алпелисиб, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

**Для цитирования:** Глибка А.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Эндокринологические осложнения на фоне противоопухолевой терапии. Лекция для практических врачей. *Consilium Medicum*. 2022;24(6):416–421. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201695

### LECTURE

## Endocrine side effects during cancer treatment. Lecture for practitioners

Anastasiya A. Glibka, Natalya V. Mazurina, Ekaterina A. Troshina✉

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

### Abstract

Targeted therapy and immune checkpoint inhibitors (ICI) are increasingly being used to treat many solid tumors. The use of alpelisib and ICPI has a risk of side-effects, particularly endocrine dysfunctions. In this lecture, there are clearly stated: initial screening, monitoring, selection of therapy and emergency situations for each endocrinopathy, i.e. hyperglycemia during treatment with alpelisib and destructive thyroiditis and hypophysitis during treatment of ICI.

**Keywords:** hyperglycemia, destructive thyroiditis, hypophysitis, alpelisib, immune checkpoint inhibitors

**For citation:** Glibka AA, Mazurina NV, Troshina EA. Endocrine side effects during cancer treatment. Lecture for practitioners. *Consilium Medicum*. 2022;24(6):416–421. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201695

Противоопухолевая терапия в современной онкологии является высокоэффективным и перспективным методом лечения. Расширение ее возможностей в последние годы происходит за счет совершенствования стандартных методик и создания принципиально новых по механизму действия противоопухолевых препаратов. Ее использование в сочетании с хирургическими и лучевыми методами лечения дает реальную возможность увеличить продолжительность и качество жизни онкологических больных. На сегодняшний день среди осложнений, развивающихся на фоне лечения онкологических заболеваний, все чаще встречаются эндокринные нежелательные явления (НЯ). Спектр эндокринных НЯ зависит в первую очередь от методов лечения основного онкологического заболевания [1]:

1) хирургическое лечение:

- удаление или резекция эндокринного органа по поводу злокачественной опухоли (например, двусторонняя адреналэктомия по поводу аденокарциномы рака или тиреоидэктомия по поводу рака щитовидной железы);

- удаление или повреждение эндокринной железы в ходе оперативного вмешательства (например, послеоперационный гипопаратиреоз, возникший после тиреоидэктомии, или ипсилатеральная адреналэктомия во время радикальной нефрэктомии по поводу почечно-клеточного рака почки [2]);

2) лучевая терапия:

- прямое повреждение эндокринных клеток, нарушение кровоснабжения за счет сосудистой дегенерации, индукция хронического воспаления и фибрирования (например, гипопитуитаризм вследствие краниальной лучевой терапии [3] или гипотиреоз после лучевой терапии лимфомы Ходжкина [4] или краниоспинального облучения [5]);

3) гормональная терапия:

- осложнения, определяемые самим механизмом воздействия лекарственного препарата (например, медикаментозный гиперкортицизм или остеопороз на фоне приема антагонистов эстрогенов);

### Информация об авторах / Information about the authors

✉Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. терапевтической эндокринологии, зам. дир. по координации эндокринологической службы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702

Глибка Анастасия Андреевна – аспирант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-7324-8344

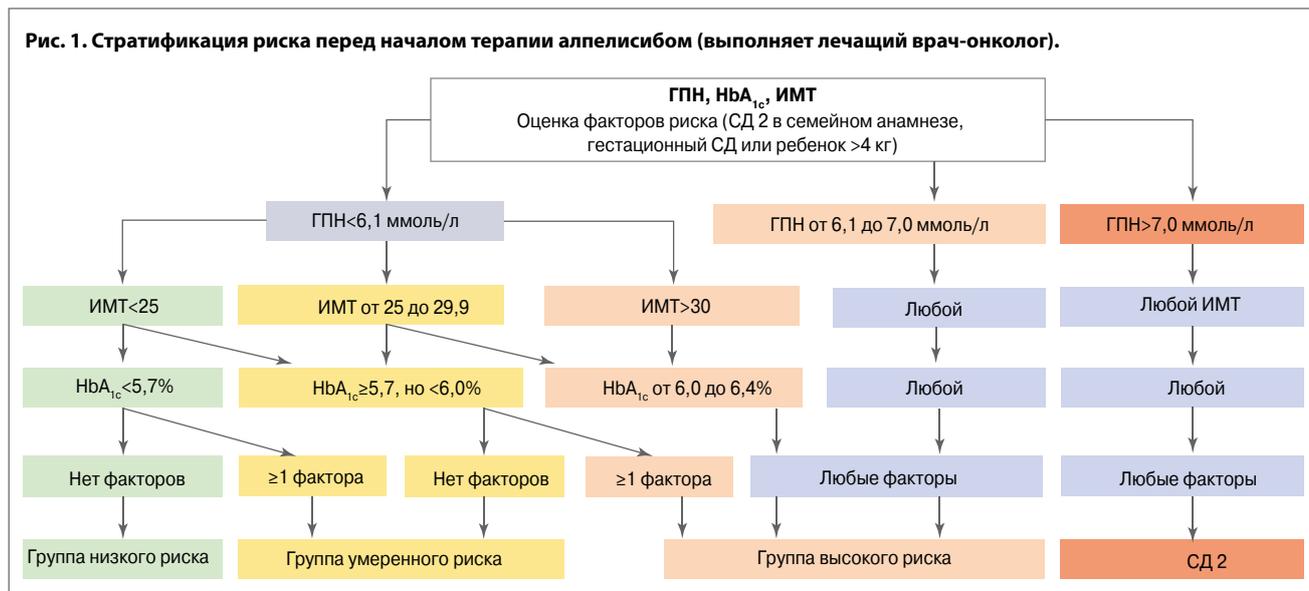
Мазурина Наталия Валентиновна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8077-9381; SPIN-код: 9067-3062

✉Ekaterina A. Troshina – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702

Anastasiya A. Glibka – Graduate Student, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-7324-8344

Natalya V. Mazurina – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8077-9381; SPIN code: 9067-3062

**Рис. 1. Стратификация риска перед началом терапии апеллисибом (выполняет лечащий врач-онколог).**



4) таргетная терапия:

- развитие гипергликемии на фоне лечения апеллисибом при раке молочной железы (РМЖ);

5) иммунотерапия:

- эндокринные иммуноопосредованные НЯ (иоНЯ) при использовании ингибиторов контрольных точек иммунного ответа – ИКТИО (например, на фоне терапии анти-PD-1-моноклональными антителами – дисфункции щитовидной железы, а при использовании анти-CTLA-4-моноклональных антител – гипофизит);

Стоит отметить, что таргетная терапия и иммунотерапия являются наиболее молодыми и наиболее эффективными методами противоопухолевой терапии. Именно поэтому представляется необходимым прицельно сосредоточиться на тех эндокринных осложнениях, которые нередко возникают при использовании данных видов лечения. Важно понимать, что своевременная диагностика и лечение эндокринных нарушений у онкологических пациентов позволяют избежать жизнеугрожающих состояний и продолжить проводимую противоопухолевую терапию.

**Гипергликемия у пациентов, получающих апеллисиб**

РМЖ является одним из наиболее распространенных видов рака, а также основной онкологической причиной смерти среди женщин во всем мире [6–8]. По аналитическим данным, опубликованным в 2019 г., за год от РМЖ умерли 700 600 человек, что почти в 2 раза больше, чем в 1990 г. (380 905 человек) [8].

РМЖ гетерогенен, проявляет различные морфологические и биологические особенности и, следовательно, отличается по своему клиническому проявлению и реакции на лечение. Классификация РМЖ направлена на более точную диагностику заболевания и основана на следующих параметрах:

- стадировании по TNM (T – tumor – распространенность и размеры первичной опухоли; N – nodus – наличие, отсутствие и распространенность метастазов в регионарных лимфатических узлах; M – metastasis – наличие или отсутствие отдаленных метастазов);
- гистологическом подтипе (существует более 20 различных гистологических видов инвазивного РМЖ);
- определении иммунофенотипа (рецептор эстрогена, рецептор прогестерона, рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа, human epidermal growth factor receptor 2 – HER2) [9].

Для лечения гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического РМЖ с мутацией гена PIK3CA [10] используется апеллисиб – пероральный биодоступный низкомолекулярный ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы

(PI3K), специфично подавляющий PI3Ka. К наиболее частым «таргетным» нежелательным реакциям на фоне данной терапии относится гипергликемия, которая является временным НЯ и разрешается после отмены лечения [11].

Гипергликемия развивается у 60–67% пациенток, получающих терапию апеллисибом [12]. Блокада PI3K приводит к нарушению пострецепторного действия инсулина, а именно блокирует передачу сигнала с инсулинового рецептора. В результате, несмотря на связывание инсулина с рецептором, не происходит активации транспортера глюкозы GLUT4, который обеспечивает проникновение глюкозы в клетки печени, скелетной мускулатуры и жировой ткани.

В 2020 г. эндокринологами и онкологами совместно разработан и опубликован «Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом апеллисиб» [13].

Так, на I этапе, еще до назначения апеллисиба, проводится стратификация по степени риска развития гипергликемии (для чего предлагается учитывать как клинические данные, так и результаты лабораторного обследования):

- 1) уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и глюкозы плазмы натощак (ГПН);
- 2) значение индекса массы тела (ИМТ);
- 3) семейный анамнез сахарного диабета 2-го типа (СД 2), наличие в анамнезе гестационного СД или факта рождения детей с массой тела более 4 кг.

На основании оценки данных параметров пациент определяется в соответствующую группу риска (рис. 1) [13].

В группах умеренного и высокого риска еще до начала терапии назначается метформин в дозе 500–1000 мг и 2 тыс. мг соответственно.

На фоне проведения терапии апеллисибом все пациенты должны соблюдать диету с исключением легкоусвояемых углеводов и умеренным ограничением медленноусвояемых углеводов. Лечащий врач-онколог должен предупредить пациентку о том, что гипергликемия является частым НЯ на фоне лечения апеллисибом, разъяснить необходимость регулярного контроля уровня глюкозы и рассказать о симптомах гипергликемии (сухость во рту, полиурия и др.);

Частота контроля гликемии определяется в зависимости от группы риска. В течение первых 2 нед, когда риск развития гипергликемии наиболее высок, в группе низкого риска контроль ГПН проводится 1 раз в неделю, в группе умеренного риска – 2 раза в неделю. В группе высокого риска пациенты должны проводить ежедневный самоконтроль и лабораторный контроль уровня ГПН осуществляется 2 раза в неделю.

Начиная с 3-й недели лечения, если гипергликемия не возникла, то контроль в группе низкого риска может проводиться

1 раз в 2 нед, в группах умеренного и высокого риска – 1 раз в неделю. При этом в группе высокого риска пациенты должны продолжить ежедневный самоконтроль гликемии.

С учетом того, что механизм развития гипергликемии на фоне терапии алпелисидом принципиально отличается от механизмов развития гипергликемии при СД 2, назначение сахароснижающей терапии базируется на иных принципах. Назначение сахароснижающих препаратов, повышающих секрецию инсулина, или инсулинотерапии для купирования гипергликемии в данной ситуации существенно снизит эффективность противоопухолевой терапии и не будет обосновано патогенетически. Поэтому пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфонилмочевин, меглитиниды и инсулинотерапия должны использоваться в последнюю очередь.

Препаратом 1-й очереди при гипергликемии, индуцированной алпелисидом, является метформин. Как уже упоминалось, в группах умеренного и высокого риска этот препарат назначается профилактически. Если на фоне приема метформина в дозе 500–1000 мг уровень ГПН превышает 6,5 ммоль/л, доза метформина повышается до 2 тыс. мг/сут.

При ГПН выше 7,5 ммоль/л на фоне терапии метформином предпочтительно добавление препарата из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. При необходимости интенсификации сахароснижающей терапии рекомендуется назначение комбинации из 3–5 пероральных сахароснижающих препаратов, предпочтительными являются лекарственные средства, улучшающие чувствительность к инсулину, в том числе пиоглитазон.

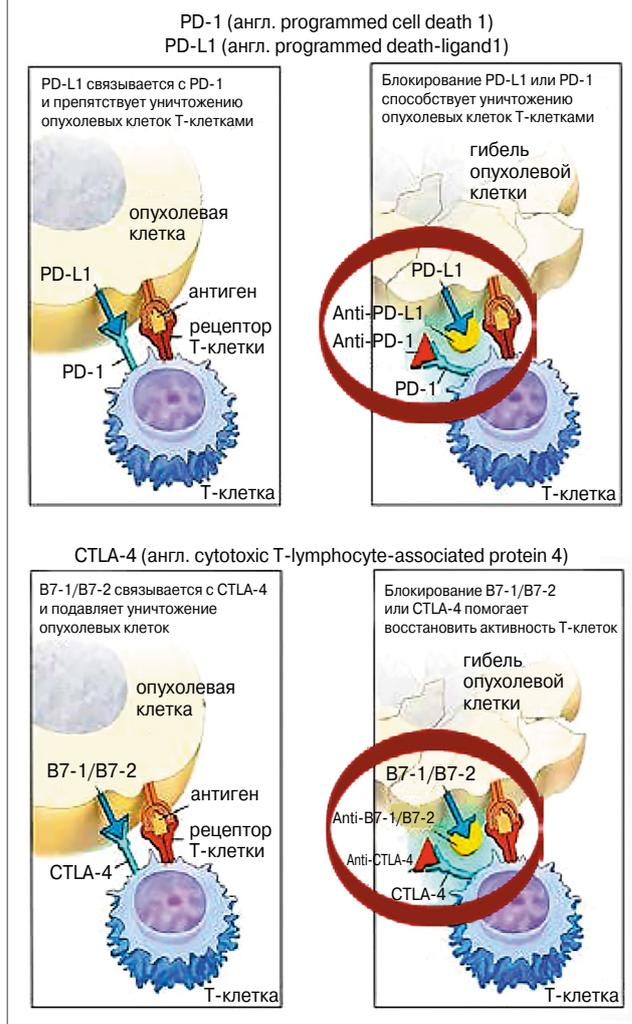
При уровне ГПН выше 13 ммоль/л существует высокий риск развития кетоацидоза, поэтому обязательным является определение уровня кетоновых тел в моче или сыворотке крови. Диабетический кетоацидоз, критериями которого являются ГПН > 13,9 ммоль/л в сочетании с гиперкетонемией (>5 ммоль/л) и кетонурией (≥++), является показанием для экстренной госпитализации.

Редуцирование дозы алпелисида или временная приостановка терапии необходимы при повышении ГПН > 13,9 ммоль/л, развитии кетоацидоза, а также невозможности достижения компенсации показателей углеводного обмена на фоне комбинированной сахароснижающей терапии (включая инсулинотерапию).

### Эндокринные ионНя на фоне терапии ИКТИО

ИКТИО (immune checkpoint inhibitors, ICIs) – онкоиммунологические препараты для лечения различных солидных опухолей, представляющие собой моноклональные антитела и позволяющие эффективнее реализоваться противоопухолевому клеточному иммунитету (через блокаду сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1); рис. 2 [14, 15]. Эффективность данной группы лекарственных средств не зависит от органа происхождения и гистологического типа опухоли [16], что и приводит к экспоненциальному

Рис. 2. Механизм действия ИКТИО [14, 15].



росту применения данной иммунотерапии в онкологической практике. Наибольшую эффективность ИКТИО показали при меланоме, немелкоклеточном раке легкого и раке печени.

В настоящее время используется 7 препаратов данной группы лекарственных средств, основное отличие которых определяется мишенью их воздействия (табл. 1) [17].

Среди наиболее часто развивающихся эндокринных ионНя наблюдается взаимосвязь с механизмом действия препарата ИКТИО: дисфункции щитовидной железы с наибольшей частотой возникают при использовании анти-PD-1 моноклональных антител; при назначении анти-CTLA-4 моноклональных антител или комбинации анти-CTLA-4- и

Таблица 1. Государственный реестр лекарственных средств (дата обращения: 22.05.2022). Фармако-терапевтическая группа: противоопухолевое средство – антитела моноклональные

МНН	Торговое наименование ЛП	Мишень	Одобен в мире	Дата регистрации в РФ	Дата окончания действия регистрационного удостоверения в РФ	ЖНВЛП
Ипилимумаб	Ервой®	CTLA-4	2011	05.05.2016	12.04.2026	Да
Пембролизумаб	Китруда®	PD-1	2014	18.11.2016	31.12.2025	Да
Ниволумаб	Опдиво®	PD-1	2014	22.12.2016	22.06.2026	Да
Пролголимаб*	Фортека®	PD-1	–	16.04.2020	16.04.2025	Да
Атезолизумаб	Тецентрик®	PD-L1	2016	18.01.2018	18.01.2023	Да
Дурвалумаб	Имфинзи®	PD-L1	2017	18.07.2019	18.07.2024	Да
Авелумаб	Бавенсио®	PD-L1	2017	30.10.2019	30.10.2024	Да

Примечание. ЛП – лекарственный препарат, ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; \*пролголимаб – единственный препарат, разработанный в Российской Федерации, одобренный для лечения неоперабельной или метастатической меланомы [18].

**Таблица 2. Эндокринопатии, которые могут развиваться при проведении терапии ИКТИО**

Нарушение функции щитовидной железы (деструктивный тиреоидит, гипотиреоз, гипертиреоз)
Гипофизит
Надпочечниковая недостаточность (первичная и вторичная)
СД
Гипопаратиреоз
Гипогонадизм

анти-PD-1-моноклональных антител следует помнить о риске развития гипофизита [15, 19, 20]. Значительно реже описываются аутоиммунные поражения других органов эндокринной системы ( $\beta$ -клеток поджелудочной железы, паращитовидных желез, гонад); табл. 2 [19].

### **Дисфункции щитовидной железы у пациентов, получающих ИКТИО**

Деструктивный тиреоидит – наиболее частая клиническая форма поражения щитовидной железы на фоне терапии ИКТИО (встречается у 5–50% пациентов) [14, 21, 22] – характеризуется чередованием транзиторной тиреотоксической фазы и последующим стойким исходом в гипотиреоз (табл. 3) [20, 22, 23].

Данные о частоте развития тиреотоксикоза следует интерпретировать с учетом того, что в большинстве клинических исследований и аналитических обзоров не проводилось динамическое наблюдение за пациентами, т.е. факт развития гипертиреоза мог фиксироваться на фоне кратковременной деструктивной фазы тиреоидита. Индукция классического аутоиммунного тиреотоксикоза на фоне терапии ИКТИО происходит достаточно редко. По имеющимся данным, гипертиреоз с наименьшей частотой определяется на фоне терапии анти-PD-L1-моноклональными антителами (0,6%) и с наибольшей частотой (до 8,0%) – при использовании комбинации анти-CTLA-4-моноклональное антитело + анти-PD-1-моноклональное антитело (ипилимуаб + ниволумаб) [20]. Тем не менее даже транзиторный тиреотоксикоз может стать причиной нарушения ритма сердца и декомпенсации сердечной недостаточности.

Клинический комитет общества эндокринологии Великобритании и Французское эндокринное общество [24, 25] предлагают следующий алгоритм действий, направленный на своевременную диагностику нарушения функции щитовидной железы на фоне терапии ИКТИО.

До проведения терапии ИКТИО всем пациентам рекомендуется:

- 1) провести исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (своб. Т<sub>4</sub>);
- 2) при сборе анамнеза обратить внимание на наличие предшествующих заболеваний щитовидной железы, облучение органов шеи или средостения.

На фоне проведения терапии ИКТИО всем пациентам рекомендуется:

- 1) контролировать уровень ТТГ и своб. Т<sub>4</sub>, а также сообщать о симптомах тиреотоксикоза (снижение массы тела, сердцебиение, нервозность и др.) и гипотиреоза (выраженная астения, психомоторная заторможенность и др.);
- 2) проводить контроль уровней ТТГ и своб. Т<sub>4</sub>:
  - перед каждым введением препарата из группы ИКТИО в течение первых 6 мес;
  - перед каждым 2-м введением препарата ИКТИО в течение следующих 6 мес;
  - в течение 2-го года от начала терапии – при наличии клинических признаков тиреотоксикоза или гипотиреоза.

При выявлении нарушений функции щитовидной железы своевременно назначить адекватную терапию:

**Таблица 3. Частота гипотиреоза на фоне терапии ИКТИО (адаптировано [20])**

<b>Гипотиреоз – 6,6%</b>	
Анти-CTLA-4-моноклональные антитела	3,8%
Анти-PD-1-моноклональные антитела	7,0%
Анти-PD-L1-моноклональные антитела	3,9%
Анти-CTLA-4-моноклональное антитело + анти-PD-1-моноклональное антитело (ипилимуаб + ниволумаб)	13,2%

1) при тиреотоксикозе –  $\beta$ -адреноблокаторы (например, пропранолол 10–30 мг 3 раза в сутки по мере необходимости или атенолол 25–50 мг 1 раз в сутки при пульсе >100 уд/мин) [20];

2) при гипотиреозе – левотироксин натрия. Начинать заместительную терапию левотироксином натрия рекомендуется при уровне ТТГ >10 мЕд/л. При наличии субклинического или манифестного гипотиреоза стартовая доза подбирается из расчета 1 мкг/кг массы тела. При наличии в анамнезе случаев фибрилляции предсердий или ишемической болезни сердца целесообразно начинать терапию с минимальной дозы левотироксина натрия – 25 мкг/сут.

Учитывая высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, для лечения манифестного тиреотоксикоза применяются не только  $\beta$ -адреноблокаторы, но и глюкокортикоиды. Глюкокортикоиды являются наиболее эффективной терапией деструктивных тиреоидитов любой этиологии. Согласно Клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов «Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)» (2022 г.) [26] пациентам, имеющим тяжелые или средней степени тяжести симптомы тиреотоксикоза, следует назначить терапию глюкокортикоидами (преднизолон 20–30 мг/сут в 2–3 приема). По мере купирования тиреотоксической фазы глюкокортикоиды могут быть отменены.

В случае если тиреотоксикоз не купируется в течение 1 мес на фоне терапии глюкокортикоидами, следует провести дифференциальную диагностику с болезнью Грейвса (классического аутоиммунного тиреотоксикоза). Критериями, подтверждающими диагноз, в данной ситуации могут быть наличие антител к рецептору ТТГ и повышенный захват радиоактивного йода при проведении скинтиграфии щитовидной железы.

В подавляющем большинстве случаев иммуноопосредованные дисфункции щитовидной железы хорошо поддаются лечению и компенсируются на фоне заместительной терапии левотироксином натрия, а значит, не требуют прерывания иммунотерапии основного онкологического заболевания.

### **Гипофизит у пациентов, получающих ИКТИО**

Гипофизит – одно из наиболее жизнеугрожающих и требующих осуществления неотложной медицинской помощи эндокринных ионНЯ, ассоциированных с терапией ИКТИО и встречающихся с частотой до 15% случаев на фоне терапии анти-CTLA-4-моноклональными антителами [27]. Неспецифичность клинических проявлений и отсутствие врачебной настороженности могут привести к летальному исходу, прежде всего за счет развития стойкой вторичной надпочечниковой недостаточности в отличие от вторичного гипотиреоза и гипогонадотропного гипогонадизма, которые могут быть транзиторными [20].

Развитие гипофизита сопровождается двумя группами симптомов. С одной стороны, это симптомы, обусловленные увеличением размеров гипофиза. Самая частая жалоба – головная боль, редко наблюдаются зрительные нарушения за счет сдавления зрительных нервов и нарушения

со стороны III, IV и VI черепно-мозговых нервов за счет сдавления в кавернозном синусе. С другой стороны – это симптомы нарушения функции передней доли гипофиза, представленные в первую очередь вторичной надпочечниковой недостаточностью. При гипофизите, ассоциированном с терапией ИКТИО, увеличение гипофиза, как правило, незначительно, а несхаранный диабет наблюдается крайне редко [27].

Ссылаясь на те же европейские источники, опубликованные Клиническим комитетом общества эндокринологии Великобритании и Французским эндокринным обществом [24, 25], приводим алгоритм, направленный на своевременную диагностику вторичной надпочечниковой недостаточности.

До проведения терапии ИКТИО всем пациентам рекомендуется:

1. Провести исследование уровня:

- натрия;
- кортизола сыворотки крови и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в утренние часы.

Следует отметить, что в рутинной клинической практике в отсутствие характерных жалоб, позволяющих заподозрить надпочечниковую недостаточность, кроме определения уровня натрия в сыворотке крови другие параметры практически не оцениваются.

2. Уточнить наличие в анамнезе поражений, заболеваний гипоталамо-гипофизарной области и использования любых глюкокортикоидных лекарственных препаратов (ингаляторов, назальных спреев, кремов, внутрисуставных инъекций и др.), которые могут подавлять гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

На фоне проведения терапии ИКТИО рекомендуется:

1. Информировать пациентов о симптомах надпочечниковой недостаточности (выраженная утомляемость, сонливость, спутанность сознания, анорексия, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия и др.).

2. Проводить контроль уровня натрия, кортизола, АКТГ:

- в отсутствие клинических проявлений в течение первых 6 мес перед каждым введением препарата ИКТИО;
- в течение следующих 6 мес перед каждым 2-м введением препарата ИКТИО;
- в течение 2-го года лечения – только при наличии клинических признаков, подозрительных в отношении гипокортицизма.

3. При клиническом подозрении на гипофизит:

- помимо оценки натрия, кортизола, АКТГ рекомендуется определение лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, ТТГ, своб. Т4, пролактина, тестостерона – для мужчин, эстрадиола – для женщин;
- рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза.

МРТ на сегодняшний день является наиболее доступным и информативным диагностическим методом. При гипофизите отмечаются гомогенное симметричное увеличение гипофиза, утолщение ножки гипофиза, отсутствие «яркого пятна» задней доли гипофиза, утолщение твердой мозговой оболочки, параселлярный гипоинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях [28].

При подозрении на первичную надпочечниковую недостаточность рекомендуется оценить уровень ренина и альдостерона (особенно если АКТГ выше или в пределах референтного лабораторного интервала и присутствует гипонатриемия).

Своевременное назначение необходимых лекарственных препаратов:

- при острой надпочечниковой недостаточности (не дожидаясь результатов анализа на кортизол сыворотки крови) – гидрокортизон (немедленная болюсная инъекция) 100 мг внутривенно или внутримышечно с

последующей инфузией гидрокортизона (суммарно) 200 мг в течение 24 ч (по 50 мг гидрокортизона внутривенно или внутримышечно каждые 6 ч) [29];

- при подборе пероральной дозы гидрокортизона рекомендуется первоначально назначить 20/10/10 мг (утро/обед/вечер соответственно) с последующим снижением до поддерживающей дозы гидрокортизона 10/5/5 мг (утро/обед/вечер соответственно). Возможно применение перорального преднизолона в поддерживающей дозе 3–5 мг/сут;
- метилпреднизолон не подходит для лечения надпочечниковой недостаточности, однако может быть полезен при клинических симптомах компрессии головного мозга (дефекты полей зрения, параличи черепных нервов, некупируемая головная боль и др.);
- подбор соответствующей заместительной терапии – при выявлении дефицита тропных гормонов;
- обучить пациента увеличивать подобранную дозировку глюкокортикоидного препарата при стрессовых ситуациях, инфекциях, лихорадке, оперативных вмешательствах.

По данным наблюдения за пациентами с гипофизитом, развившимся на фоне лечения ипелимумабом, назначение преднизолона практически не влияло на клиническую картину, сроки нормализации размеров гипофиза по данным МРТ и восстановление функций аденогипофиза [30]. В лечении пациентов с гипофизитом первостепенную роль играет коррекция вторичной надпочечниковой недостаточности. По мере разрешения заболевания восстанавливается продукция гормонов гипофиза: тиреотропная и гонадотропная функции восстанавливаются достаточно часто, секреция АКТГ в большинстве случаев снижается стойко [31].

Необходимо также помнить, что для лечения практически всех иоНЯ, вызванных ИКТИО, используются системные глюкокортикоиды [32], которые, безусловно, могут нивелировать клинические проявления вторичной надпочечниковой недостаточности и приводить к ложноотрицательным результатам.

Невзирая на улучшение общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с солидными опухолями, проходящих терапию ИКТИО, одновременное полиорганное поражение, а также возможное развитие полигландулярных эндокринных иоНЯ могут значительно осложнить диагностику и лечение эндокринопатий.

## Заключение

Иммуноопосредованные эндокринные НЯ, возникающие на фоне терапии ИКТИО, могут проявляться неспецифическими симптомами (слабость, головная боль, тошнота, гипотония). В отсутствие своевременной диагностики и лечения такие состояния, как надпочечниковая недостаточность, фульминантный СД, тиреотоксикоз, могут стать жизнеугрожающими состояниями. В то же время большинство эндокринных иоНЯ хорошо поддаются коррекции и продолжение ИКТИО представляется возможным в случае их своевременной диагностики и адекватного лечения.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Госзадание «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения», Рег. №АААА-А20-120011790180-4.

**Funding source.** Epidemiological and molecular-cellular characteristics of tumor, autoimmune and iodine-deficient thyroid diseases as the basis for the prevention of complications and personalization of treatment, assignment number АААА-А20-120011790180-4

## Литература/References

- Kosák M. Endocrine late effects of cancer treatment. *Klin Onkol.* 2021;34(6):440-9. DOI:10.48095/ccko2021440
- Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2013;64(5):799-810. DOI:10.1016/j.eururo.2013.04.033
- Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary.* 2009;12(1):40-50. DOI:10.1007/s11102-008-0088-4
- van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, et al. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Hum Reprod Update.* 2012;18(1):12-28. DOI:10.1093/humupd/dmr038
- Боброва Е.И., Фадеев В.В., Сотников В.М., и др. Морфофункциональные нарушения щитовидной железы после лучевой терапии опухолевых заболеваний. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2014;10(3):45-52 [Bobrova EI, Fadeyev VV, Sotnikov VM, et al. Thyroid disorders after radiation therapy in childhood. *Clinical and experimental thyroidology.* 2014;10(3):45-52 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket2014345-52
- Рак молочной железы. ВОЗ. 2021. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Ссылка активна на 23.05.2022 [Mammary cancer. WHO. 2021. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Accessed: 23.05.2022 (in Russian)].
- Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res.* 2017;50(1):33. DOI:10.1186/s40659-017-0140-9
- Cancer deaths by type, World, 2019. Total annual number of deaths from cancers across all ages and both sexes, broken down by cancer type. Our World in Data. Available at: <https://ourworldindata.org/grapher/total-cancer-deaths-by-type?time=earliest>. Accessed: 23.05.2022.
- Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol.* 2020;27(1):27-35. DOI:10.1097/PAP.0000000000000232
- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2020;10:09 [Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka molochnoi zhelezy. *Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2.* 2020;10:09 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163
- Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Клименко В.В., и др. Применение аллелисина для лечения HR+ HER2-метастатического рака молочной железы у пациентов с мутацией PIK3CA: результаты исследования SOLAR-1. *Фарматека.* 2020;7:15-23 [Semiglazova Tlu, Semiglazov VV, Klimenko VV, et al. Primenenie alpelisiba dlia lecheniia HR HER2-metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy u patsientov s mutatsiei PIK3CA: rezul'taty issledovaniia SOLAR-1. *Farmateka.* 2020;7:15-23 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2020.7.15-23
- Chen X, Wei L, Chi L, et al. Adverse events of alpelisib: A postmarketing study of the World Health Organization pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(5):2180-9. DOI:10.1111/bcp.15143
- Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф., и др. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом аллелисиб. *Современная онкология.* 2020;22(4):56-9 [Mazurina NV, Artamonova EV, Beloyartseva MF, et al. The consensus on the prevention and correction of hyperglycemia in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(4):56-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.4.200566
- Inaba H, Ariyasu H, Okuhira H, et al. Endocrine dysfunctions during treatment of immune-checkpoint inhibitors. *Trends Immunother.* 2018;2(2):565. DOI:10.24294/ti.v2i2.606
- 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;8(1):9-22 [Shubnikova EV, Bukatina TM, Velts NYu, et al. Immune Response Checkpoint Inhibitors: New Risks of a New Class of Antitumor Agents. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020;8(1):9-22 (in Russian)]. DOI:10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22
- Ferrari SM, Fallahi P, Galetta F, et al. Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018;19(4):325-33. DOI:10.1007/s11154-018-9463-2
- Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 22.05.2022 [Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Accessed: 22.05.2022 (in Russian)].
- Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, et al. Novel PD-1 inhibitor polgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer.* 2021;149:222-32. DOI:10.1016/j.ejca.2021.02.030
- Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173-82. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.3064
- Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocr Rev.* 2019;40(1):17-65. DOI:10.1210/er.2018-00006
- Kurimoto C, Inaba H, Ariyasu H, et al. Predictive and sensitive biomarkers for thyroid dysfunctions during treatment with immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Sci.* 2020;111(5):1468-77. DOI:10.1111/cas.14363
- Osorio JC, Ni A, Chaff JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(3):583-9. DOI:10.1093/annonc/mdw640
- Yamauchi I, Yasoda A, Matsumoto S, et al. Incidence, features, and prognosis of immune-related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216954. DOI:10.1371/journal.pone.0216954
- Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, et al. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocr Connect.* 2018;7(7):G1-7. DOI:10.1530/EC-18-0068
- Castinetti F, Borson-Chazot F. Immunotherapy-induced endocrinopathies: Insights from the 2018 French Endocrine Society Guidelines. *Bull Cancer.* 2019;106(5):492-6. DOI:10.1016/j.bulcan.2019.02.003
- Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С., и др. Клинические рекомендации «Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)». *Проблемы эндокринологии.* 2021;67(2):57-83 [Troshina EA, Panfilova EA, Mikhina MS, et al. Clinical practice guidelines for acute and chronic thyroiditis (excluding autoimmune thyroiditis). *Problemy Endokrinologii.* 2021;67(2):57-83 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12747
- Garon-Czmil F, Petitpain N, Rouby F, et al. Immune check point inhibitors-induced hypophysitis: a retrospective analysis of the French Pharmacovigilance database. *Sci Rep.* 2019;9(1):19419. DOI:10.1038/s41598-019-56026-5
- Gutenberg A, Larsen J, Lupi I, et al. A radiologic score to distinguish autoimmune hypophysitis from nonsecreting pituitary adenoma preoperatively. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(9):1766-72. DOI:10.3174/ajnr.A1714
- Клинические рекомендации. Первичная надпочечниковая недостаточность, 2021 г. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/524\\_2/](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/524_2/) Ссылка активна на 23.05.2022 [Klinicheskie rekomendatsii. Pervichnaia nadpochechnikovaia nedostatochnost', 2021 g. Available at [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/524\\_2/](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/524_2/) Accessed: 23.05.2022 (in Russian)].
- 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;124(18):3706-14. DOI:10.1002/cncr.31629
- Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4078-85. DOI:10.1210/nc.2014-2306
- Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2020;10:50 [Protsenko SA, Antimonik Nlu, Bershtein LM, et al. Prakticheskie rekomendatsii po upravleniiu immunooposredovannymi nezhelelat'nymi iavleniiami. *Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2.* 2020;10:50 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-50

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2022



OMNIDOCUTOR.RU