

VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Vientisųjų studijų magistro baigiamasis darbas

Onkologinių ligų imunoterapijos sukeltos endokrinopatijos: literatūros apžvalga

Cancer Immunotherapy-Related Endocrinopathies: Literature Review

Karolis Laucius VI kursas, 8 gr.

Katedra/Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas:

Klinikinės medicinos institutas,
Vidaus ligų ir šeimos medicinos klinika

Darbo vadovas:

asist. dr. Agnė Abraitienė
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas:

prof. Vytautas Kasiulevičius
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2024-05-10

karolis.laucius@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRUMPOS.....	3
2. SANTRAUKA.....	4
3. SUMMARY.....	5
4. ĮVADAS.....	6
5. DARBO METODOLOGIJA.....	8
6. LITERATŪROS APŽVALGA.....	9
6.1. IMUNINĖS PATIKROS VIETŲ INHIBITORIAI.....	9
6.2. PD-1 RECEPTORIAI.....	9
6.3. PDL-1 RECEPTORIAI.....	10
6.4. CTLA-4 RECEPTORIAI.....	10
6.5. ENDOKRINOPATIJOS.....	10
6.6. SKYDLIAUKĖS FUNKCIJOS SUTRIKIMAI.....	12
6.7. POSMEGENINĖS LIAUKOS UŽDEGIMAS.....	15
6.8. CUKRINIS DIABETAS.....	18
6.9. PIRMINIS ANTINKSČIŲ NEPAKANKAMUMAS.....	19
6.11. AUTOIMUNINIS POLIENDOKRININIS SINDROMAS.....	21
7. IŠVADOS.....	23
8. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	23
9. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	24

1. SANTRUMPOS

AKTH – adrenokortikotropinis hormonas.

ATPO – antikūnai prieš skydliaukės peroksidazę.

APS – autoimuninis poliendokrininis sindromas.

CD – cukrinis diabetas.

CIADM – su imuninės patikros vietos inhibitoriais susijęs autoimuninis cukrinis diabetas (angl. *Checkpoint Inhibitor–Associated Autoimmune Diabetes Mellitus*, CIADM).

CTLA-4 – citotoksinis T limfocitų antigenas 4 (angl. *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4*).

FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas.

GLP-1 – gliukagoną panašus polipeptidas 1.

HLA – žmogaus leukocitų antigenas (angl. *Human Leukocyte Antigen*).

IPVI – imuninės patikros vietų inhibitoriai (angl. *Immune Checkpoint Inhibitors*).

KMI – kūno masės indeksas.

LH – liuteinizuojantis hormonas.

LT4 – laisvas tiroksinas.

MRT – magnetinio rezonanso tomografija.

PD-1 – programuotos ląstelių mirties baltymas 1 (angl. *Programmed Cell Death Protein 1*).

PDL-1 – programuotos ląstelių mirties baltymo ligandas 1 (angl. *Programmed Cell Death Protein Ligand 1*).

PTH – parathormonas.

STH – somatotropinis hormonas.

TSH – tirotropinis hormonas.

2. SANTRAUKA

Pastaraisiais metais imunoterapija tapo revoliucine daugelio vėžio rūšių gydymo priemone. Pernelyg aktyvuotos imuninės ląstelės gali sukelti autoimuninį įvairių organų, įskaitant odą, virškinimo traktą, plaučių, širdies, inkstų ir endokrininę sistemas, pažeidimą. Maždaug 10 proc. visų onkologinėmis ligomis sergančių pacientų, gydomų imuninės patikros vietų inhibitoriais (IPVI, angl. *Immune Checkpoint Inhibitors*), susiduria su endokrininių organų nepageidaujamomis reakcijomis. Skydliaukės funkcijos sutrikimai yra pati dažniausia IPVI sukelta endokrinopatija, kuri gali pasireikšti kaip tirotoksikozė arba hipotirozė ir daugeliu atvejų yra siejama su gydymu programuotos ląstelių mirties baltymo 1 (PD-1) ir jo ligando (PDL-1) inhibitoriais arba skiriant kelių vaistų derinį. Nors dauguma endokrinopatijų, išprovokuotų gydymo IPVI, pasireiškia gana nesunkiais simptomais, retai fiksuojami ir tirotoksinės krizės, miksedomienės komos ar antinksčių krizės atvejai (1,2). Hipofizitas dažniausiai pasireiškia vartojantiems kombinuotą terapiją, taip pat siejamas su gydymu citotoksinių T limfocitų antigeno 4 (CTLA-4) inhibitoriais, ypač ipilimumabo vartojimu (3).

Šio darbo tikslas yra atlikti naujausios mokslinės literatūros apžvalgą. Pagrindiniai uždaviniai – aprašyti onkologinių pacientų, gydomų imunoterapija, sukeliamų endokrinopatijų paplitimą, pagrindinius patogenezės aspektus, klinikinę išraišką, moderniausius diagnostikos būdus ir gydymo galimybes. Literatūros apžvalga buvo atliekama atrenkant publikacijas iš „PubMed (MEDLINE)“ ir „Google Scholar“ medicininių duomenų bazių. Pagal naudotus raktinius žodžius ir pritaikytus atrankos kriterijus, peržvelgus straipsnių pavadinimus, santraukas, buvo pasirinkti 52 straipsniai, tinkami literatūros apžvalgai.

Tema yra tikrai aktuali, nes imunoterapija yra modernus ir vis plačiau naudojamas gydymo būdas, kuris daliai pacientų gali iššaukti nepageidaujamus poveikius. Taigi, žinoti, kodėl jie atsiranda, juos laiku atpažinti ir tinkamai gydyti yra svarbu įvairiapusei pacientų gerovei ir geresniam gydymo efektyvumui pasiekti.

Raktažodžiai: imuninės patikros vietų inhibitoriai, endokrinopatijos, CTLA-4, PD-1/PDL-1, hipofizitas, tiroiditas.

3. SUMMARY

In recent years, immunotherapy has become a revolutionary treatment option for many types of cancer. Over-activated immune cells can cause autoimmune damage to a wide range of organs, including the skin, the gastrointestinal tract, the lungs, the heart, the kidneys, and the endocrine system. Approximately 10% of all cancer patients treated with Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) experience endocrine adverse reactions. Thyroid dysfunction is the most common endocrinopathy caused by ICIs, which can present as thyrotoxicosis or hypothyroidism, and is mostly associated with therapy using Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) inhibitors, or with combination immunotherapy. Although most endocrinopathies provoked by ICIs treatment present with relatively mild symptoms, rare cases of thyrotoxic crisis, myxedema coma, or adrenal crisis are also reported (1,2). Hypophysitis is most common in patients receiving combination therapy and is also associated with treatment with Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 (CTLA-4) inhibitors, particularly ipilimumab (3).

This paper aims to review the recent scientific literature. The main objectives are to describe the prevalence, pathogenesis, clinical presentation, state-of-the-art diagnostic modalities, and treatment options for endocrinopathies in oncological patients undergoing immunotherapy. To conduct the literature review, "PubMed (MEDLINE)" and "Google Scholar" medical databases were searched using specific keywords and selection criteria. After reviewing the titles and abstracts of the articles, a total of 52 articles were selected for the literature review.

The topic is of real relevance as immunotherapy is a modern and increasingly used treatment modality, which in some patients also causes adverse effects. Knowing why they occur, recognizing them in time, and treating them appropriately is therefore important for the well-being of patients and better treatment effectiveness.

Keywords: Immune Checkpoint Inhibitors, Immune-Related Endocrinopathies, CTLA-4, PD-1/PDL-1, Hypophysitis, Thyroiditis.

4. ĮVADAS

Imunoterapija yra modernus sisteminio gydymo būdas, pakeitęs įvairių autoimuninių, onkologinių ligų gydymą. Imunoterapijos pagalba organizmo imuninė sistema yra aktyvinama ar slopinama. Imunoterapija ar kombinuotas gydymas kartu su kitais gydymo metodais, tokiais kaip radioterapija ar chemoterapija, yra plačiai naudojama onkologinėmis ligomis sergančių pacientų gydyme. Skiriant tokią terapiją, žmogaus imuninė sistema pati yra skatinama atpažinti ir kovoti su vėžinėmis ląstelėmis (4).

2011 m. Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) Maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and Drug Administration, FDA*) patvirtino IPVI vaistą ipilimumabą, antikūną prieš CTLA-4, skirtą piktybinei melanomai gydyti. Vėliau buvo sukurti ir gydymui patvirtinti antikūnai prieš PD-1, pavyzdžiui, nivolumabas ir pembrolizumabas, ir antikūnai prieš PD-L1, pavyzdžiui, atezolizumabas ir durvalumabas, skirti plaučių vėžiui gydyti (5).

Imunoterapijos sukeliami nepageidaujami reiškiniai (angl. *Immune-Related Adverse Events, irAEs*) yra autoimuninės kilmės ir gali toksiškai veikti bet kurią organų sistemą. Neretai stebimi autoimuniniai endokrininės sistemos organų – skydliaukės, hipofizės, antinksčių ir kasos pažeidimai (6–8). Organo pažeidimas gali skirtis priklausomai nuo naudojamos IPVI klasės (PD-1/PD-L1 ar CTLA-4). Palyginti su PD-1/PD-L1 inhibitoriais, CTLA-4 inhibitoriai dažniau sukelia kolitą, hipofizitą ir dermatitą, rečiau – pneumonitą, hipotirozę ir skeleto simptomus, tokius kaip mialgiją ir artralgiją (9).

Ar nepageidaujamas reiškinys išsivystys ir kokią organų sistemą pažeis, priklauso nuo keleto skirtingų rizikos faktorių. Pirmiausia, priklauso nuo pačio paciento savybių: demografinių duomenų, ligos, gyvenimo anamnezės, vaistų vartojimo istorijos. Taip pat labai priklauso nuo onkologinės ligos, jos išplitimo, histologijos. Galiausiai, skiriasi ir nuo skiriamo imunoterapinio preparato (5,9).

Endokrinopatija gali išryškėti bet kuriuo metu nuo gydymo IPVI pradžios ar net baigus gydymą, nors dažniausiai pirmieji simptomai išryškėja pirmosiomis gydymo savaitėmis ar mėnesiais (7,8). Sutrikimų įvairovė varijuoja nuo ūmių būklių, lėtinių ligų, negrįžtamo organo funkcijos praradimo net iki mirties (7). IPVI sukeltų endokrinopatijų simptomai neretai yra nespecifiniai, todėl kartais būna sunku atskirti nuo pačios onkologinės ligos klinikos, tačiau laiku nustatyta diagnozė gali ryškiai pagerinti paciento išėjimą (5). Nemažai daliai pacientų endokrininė funkcija neatsistato, tačiau kai kuriems pavyksta išgyventi ilgą laiką net ir po metastazavusio vėžio gydymo. Sparčiai daugėjant pacientų, kuriems visą gyvenimą reikia pakaitinės hormonų terapijos prižiūrint gydytojui endokrinologui, įvairių sričių specialistai turėtų išmokyti laiku atpažinti ir pradėti gydyti imunoterapijos sukeltas nepageidaujamas

reakcijas. Tokiu būdu simptomai gali tapti kontroliuojami, o pirminės onkologinės ligos gydymas - tęsiamas (10).

Darbo tikslas: atlikti išsamią naujausios mokslinės literatūros apžvalgą.

Darbo uždaviniai:

1. Aprašyti onkologinių pacientų, gydomų imunoterapija, sukeltų endokrinopatijų patogenezės aspektus, klinikinę išraišką, moderniausius diagnostikos ir gydymo būdus.
2. Aprašyti dažniausių endokrinopatijų paplitimą, skiriant skirtingą imunoterapinį gydymą.

5. DARBO METODOLOGIJA

Literatūros apžvalga buvo atlikta atrenkant straipsnius iš „PubMed (MEDLINE)“ ir „Google Scholar“ medicininių duomenų bazių, įvedus šiuos reikšminius žodžius ir jų derinius: „*Immune Checkpoint Inhibitors*“, „*Immune-Related Endocrinopathies*“, „*CTLA-4*“, „*PD-1/PDL-1*“, „*Hypophysitis*“, „*Thyroiditis*“. Sužymėti atrankos kriterijai: straipsnio išleidimo laikotarpis 2015-2024 m., internete prieinamas pilnas straipsnio tekstas, straipsnis parašytas anglų kalba. Iš viso pagal pateiktus kriterijus ir su suvestais reikšminiais žodžiais buvo rastos 382 publikacijos. Perskaičius jų pavadinimus buvo atrinkti 194 straipsniai, atitinkantys apžvalgos temą. Toliau buvo perskaitytos atrinktų publikacijų santraukos ir tolimesnei analizei pasirinkti 125 straipsniai. Galiausiai buvo perskaityti pilni straipsnių tekstai ir į apžvalgą įtrauktos 52 publikacijos (1 lentelė).

1 lentelė. Literatūros atrankos schema.

Straipsniai, rasti pagal raktinius žodžius ir minėtus kriterijus:	382
Straipsniai, atrinkti pagal pavadinimą:	194
Straipsniai, atrinkti perskaičius santraukas:	125
Straipsniai, atrinkti perskaičius pilną tekstą:	52

6. LITERATŪROS APŽVALGA

6.1. IMUNINĖS PATIKROS VIETŲ INHIBITORIAI

Vėžio imunoterapija buvo revoliucionizuota, atradus imuninės patikros vietų receptorius, tokius kaip PD-1 ir jo ligandas PDL-1 bei CTLA-4 (11). Humanizuoti monokloniniai antikūnai, nutaikyti prieš šiuos baltymus, yra sėkmingai naudojami metastatinės melanomos, inkstų ląstelių karcinomos, galvos ir kaklo srities onkologinių ligų, nesmulkių ląstelių plaučių, urotelio, hepatoceliulinės karcinomos, Hodžkino limfomos bei kitų onkologinių ligų gydyme (3,11).

IPVI yra plačiausiai naudojamų imunoterapijos vaistų grupė. Skiriamos trys pagrindinės jų grupės: PD-1 inhibitoriai (nivolumabas, pembrolizumabas ir cemiplimabas), PDL-1 inhibitoriai (atezolimumabas, durvalumabas ir avelumabas) bei CTLA-4 inhibitoriai (ipilimumabas). Abi grupės veikia aktyvindamos priešvėžinį imuninį atsaką slopindamos imuninės patikros vietas per T limfocitų paviršinius receptorius ir taip veiksmingiau yra naikinamos vėžinės ląstelės (11). Šie vaistai onkologinių ligų gydymui gali būti skiriami atskirai ar kombinacijomis. Leidžiami intraveninėmis infuzijomis kas 3-6 savaites iki 2 metų (12).

PD-1 ir CTLA-4 yra receptoriai, kurie randami limfocituose. PD-L1/L2 yra ne tokie specifiški, randami ant daugelio ląstelių, įskaitant ir navikines ląsteles. Įprastinė šių baltymų funkcija – mažinti imuninį atsaką į antigeną, veikiant kaip imuninės sistemos „stabdžiai“. Monokloniniai antikūnai prieš šiuos kontrolės taškų reguliatorių baltymus (IPVI), „atlaisvina“ imuninės sistemos „stabdžius“ ir leidžia pacientų imuninei sistemai kovoti su vėžinėmis ląstelėmis (13).

6.2. PD-1 RECEPTORIAI

PD-1 yra inhibitorinis receptorius, atliekantis pagrindinį vaidmenį programuotos ląstelių mirties signalų perdavime, siekiant reguliuoti T limfocitų medijuojamą atsaką. PD-1 įsitraukimas gali sumažinti citokinų, tokių kaip IL-2, IFN- γ ir TNF- α , sekreciją, ir ląstelių proliferaciją, trikdydamas CD28 kostimuliacinio signalizavimo kelią (11). PD-1 veikia kaip ląstelės paviršiaus receptorius, priklausantis imunoglobulinų superšeimai ir jungiantis du ligandus PDL-1 ir PDL-2 (7).

2014 m. JAV Maisto ir vaistų administracija patvirtino žmogaus IgG4 monokloninį antikūną nivolumabą ir pembrolizumabą – IgG4 modifikuotą humanizuotą monokloninį antikūną – pacientams, sergantiems neoperabilia arba metastazavusia recidyvuojančia melanoma, gydyti (14).

6.3.PDL-1 RECEPTORIAI

PD-L1, dar žinomas kaip B7-H1 arba CD274, yra svarbi dalis stabdant vėžio ir imuniteto ciklą, jungdamasis su neigiamais T ląstelių aktyvavimo reguliatoriais, tokiais kaip PD-1 ir B7.1 (CD80). Todėl žinoma, kad prisijungus prie PD-L1 yra slopinama T ląstelių migracija ir proliferacija, taip apribojant navikinių ląstelių žudymą (11). PDL-1 yra ant įvairių audinių ląstelių paviršiaus, įskaitant makrofagus, dendritines ląsteles, B ir T limfocitus ir vėžines ląsteles. Įprastai šios molekulės raiška yra gana maža, tačiau ji padidėja suaktyvėjus T limfocitams, lėtinėmis infekcijomis sergantiems pacientams. Kadangi PDL-1 yra universalus receptorių daugeliui audinių, jo randama ir ant imuninių, ir ant neimuninių ląstelių, tokių kaip hepatocitai, kasos salelių ląstelės, endotelio, skydliaukės ir raumenų ląstelės. PDL-2 daugiausia yra išreikštas makrofaguose ir dendritinėse ląstelėse (3,7).

Vėžinės ląstelės gali padidinti PD-L1 receptorių raišką, kad išvengtų imuninės sistemos atakos. PD-L1 hiperekspresija būna susijusi su genetinėmis aberacijomis, naviko mikroaplinkos veiksniais, kurie slopina priešvėžinį T ląstelių atsaką (15).

6.4. CTLA-4 RECEPTORIAI

CTLA-4 yra T limfocitų paviršiaus baltymas, kuris konkuruoja su CD28 jungdamasis prie CD80 ar CD86, esančių ant antigenų pristatančių ląstelių, tokiu būdu slopindamas imuninės sistemos aktyvaciją (7). CTLA-4 yra imunoglobulinų superšeimai priklausantis baltymas, ekspresuojamas aktyvuotų T limfocitų. CTLA-4 lemia T ląstelių aktyvaciją ankstyvosiose fazėse. Šis baltymas slopina T ląstelių aktyvinimą kostimuliuojančio receptoriaus CD28 funkciją. Todėl galima teigti, kad CTLA-4 nebuvimas lemtų nekontroliuojamą T limfocitų proliferaciją (11).

6.5. ENDOKRINOPATIJOS

Pradėjus naudoti IPVI kaip vėžio gydymą, ryškiai pagerėjo pacientų išgyvenamumas, tačiau jie taip pat sukelia ir nemažą įvairovę nepageidaujamų reiškinių. Jie labai skiriasi nuo tradicinių vėžio gydymo metodų (chemoterapijos, radioterapijos) sukeliamų reiškinių. Patys dažniausi šalutiniai reiškiniai – tai kolitas, pneumonitas, hepatitas ir odos pažeidimai (16). 2017 m. buvo paskelbta metaanalizė, kurioje, remiantis MEDLINE duomenų bazėje paskelbtais 73 vėžio klinikinių tyrimų su IPVI rezultatais, buvo

įvertinti 11 328 dalyvavusių pacientų imunoterapijos sukelti nepageidaujami reiškiniai. Buvo pranešta, kad bet kokio laipsnio šalutinių poveikių dažnis yra didesnis vartojant CTLA-4 inhibitorius (pasireiškė 53,8 proc. gydymą gavusių pacientų) nei PD-1 (26,5 proc.) ir PD-L1 (17,1 proc.). Be to, bet kokio laipsnio nepageidaujami reiškiniai dažniau diagnozuoti pacientams, kuriems skirtas CTLA-4 ir PD-1/PD-L1 inhibitorių derinys (61,1 proc.) (17).

Endokrininės sistemos sutrikimai diagnozuojami maždaug 10 proc. imunoterapinį gydymą IPVI gaunančių pacientų (12). Ypač didelė nepageidaujamo IPVI terapijos poveikio rizika tarp endokrininių organų kyla skydliaukei, hipofizei ir antinksčiams. Manoma, kad tokį jautrumą gali lemti gausi šių organų vaskuliarizacija (18). Tiesioginė CTLA-4 baltymo raiška hipofizėje lemia tiesioginį toksinį poveikį šiam organui ir taip hipofizė tampa dažnesniu taikiniu nepageidaujamam poveikiui pasireikšti (19).

Vėžio imunoterapijos sukeltas endokrinopatijas laiku diagnozuoti kartais būna sudėtinga, nes simptomai – labai įvairūs, priklauso nuo pažeisto organo. Tyrimai dėl endokrininių funkcijų nuokrypių, išskyrus skydliaukės funkcijos laboratorinius tyrimus, atliekami retai. Sunku diferencijuoti vėžio imunoterapijos nepageidaujamus reiškinius nuo pačios onkologinės ligos išprovokuotų simptomų: hormoninių tyrimų rezultatų interpretaciją gali apsunkinti ir ūmi liga, ir hipofizės-skydliaukės ir antinksčių ašį veikiančių vaistų vartojimas (20). Pavyzdžiui, bendras silpnumas, padidėjęs prakaitavimas, nuovargis, kūno svorio pokyčiai, tachikardija, pykinimas ir vėmimas, pilvo skausmai yra susiję su sutrikusia endokrininės sistemos veikla, tačiau būdingi ir gydymą citotoksineis preparatais gaunantiems pacientams. Taigi, laboratorinis hormonų koncentracijų pokyčių stebėjimas gali padėti teisingai nustatyti diagnozę, ypač pacientams su naujai pasireiškusiais simptomais, tokiais kaip bendras silpnumas, nuovargis. Pastaraisiais metais, tobulėjant žinioms apie nepageidaujamų reiškinių patogenezę, sukuriami efektyvesni diagnostikos ir gydymo standartai (6,7).

2018 m. į JAV atliktą sisteminę apžvalgą ir metaanalizę buvo įtraukti 38 atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 7551 pacientas. Kombinuotas imunoterapinis gydymas buvo susijęs su didžiausiu hipotirozės ir hipertirozės dažniu. Lyginant su pacientais, vartojusiais tik ipilimumabą, PD-1 inhibitorių vartojusiems pacientams dažniau išsivystė hipotirozė. Hipertiroidizmo rizika buvo reikšmingai didesnė vartojant PD-1 nei PD-L1 inhibitorius. Nors PD-1 inhibitorius gavusiems pacientams hipofizitas pasireiškė reikšmingai rečiau nei ipilimumabą gavusiems pacientams, kombinuotą terapiją gavusiems pacientams hipofizitas pasireiškė reikšmingai dažniau. Dėl pirminio antinksčių nepakankamumo ir insulino apykaitos sutrikimų statistinių išvadų nebuvo padaryta dėl mažesnio įvykių skaičiaus (21).

Kitoje metaanalizėje, atliktoje 2019 m. Briuselyje, buvo apžvelgta 101 studija, kurioje dalyvavo 19 922 pacientai, gydyti skirtingais IPVI režimais: monoterapija CTLA-4, PD-1, PD-L1 inhibitoriais, CTLA-4 inhibitoriais kombinacijoje su PD-1 ar PD-L1 inhibitoriais bei placebo/chemoterapinį gydymą gavusių pacientų grupė. Aprašyti rezultatai – labai panašūs į anksčiau minėtos metaanalizės rezultatus. 5,6 proc. ipilimumabu gydytų pacientų pasireiškė hipofizitas: dažniau nei gavusiems gydymą nivolumabu (0,5 proc.) ar pembrolizumabu (1,1 proc.). Tarp PD-1/PD-L1 inhibitorius vartojusių pacientų skydliaukės funkcijos sutrikimų dažnis buvo didžiausias (tarp vartojusių nivolumabą – 8,0 proc.), ypač hipotirozės. Kombininis gydymas buvo susijęs su daugelio endokrinopatijų išsivystymu: hipotirozės (10,2-16,4 proc.), hipertirozės (9,4-10,4 proc.), hipofizito (8,8-10,5 proc.) ir pirminio antinksčių nepakankamumo (5,2-7,6 proc.). Cukrinis diabetas ir pirminis antinksčių nepakankamumas, taikant monoterapinį gydymą, diagnozuoti retai (22).

Prieš pradedant gydymą imunoterapija, pacientus ir juos prižiūrinčius gydytojus reikia informuoti apie galimus šalutinius poveikius. Ne išimtis yra ir endokrinopatijos, todėl siekiant išvengti naujai atsirandančių ar pastebėti jau esamus endokrininės sistemos sutrikimus visiems pacientams prieš pradedant gydymą reikia įvertinti: glikemiją nevalgius, natrio koncentraciją kraujyje, tirotropinio hormono (TSH), laisvo tiroksino (LT4), rytinio kortizolio (nevarojant kortikosteroidų), liuteinizuojančio hormono (LH), folikulus stimuliuojančio hormono (FSH), testosterono vyrams ir FSH koncentracijas moterims menopauzės laikotarpiu. Gydymo imunoterapija kiekvieno gydymo kurso metu pirmus 6 mėnesius, kas 2 kursus kitus 6 mėnesius, vėliau – atsiradus klinikiniam simptomams, visiems pacientams kartoti šiuos tyrimus: glikemiją nevalgius, natremiją, TSH, LT4, rytinio kortizolio ir testosterono koncentraciją vyrams (23).

6.6. SKYDLIAUKĖS FUNKCIJOS SUTRIKIMAI

Skydliaukės funkcijos sutrikimas yra pati dažniausia su IPVI vartojimu susijusi endokrinopatija. Daugeliu atvejų siejama su anti-PD-1 ir anti-PD-L1 terapija arba skiriant kelių vaistų derinį. Sutrikimas gali pasireikšti kaip tirotoksikozė arba hipotirozė (8,24). Prieš su IPVI susijusią hipotirozę gali būti pereinamoji tirotoksinė fazė, kuri paprastai būna lengva ar net besimptomė, trunkanti kelias savaites, o po to greitai praeinanti į eutirozę arba hipotirozę (25). Nors hipertirozė dažnai būna trumpalaikė, gydant IPVI, pasitaiko Greivso ligos atvejų, bet bendrai hipertirozės paplitimas tarp nepageidaujamų reiškinių yra mažesnis nei hipotirozės (26). Gydant anti-CTLA-4 terapija, hipotirozės dažnis buvo 3,8 proc., anti-PD-1L - 3,9 proc., o anti-PD-1 - 7 proc. Gydant ipilimumabo ir nivolumabo deriniu hipotirozė pasireiškia dažniausiai – apie 13,2 proc. atvejų. Hipertirozė pasireiškia maždaug 0,6 proc. pacientų,

gydytų anti-PD-1L terapija, 1,7 proc. – anti-CTLA-4, 3,2 proc. – anti-PD-1 ir 8 proc. kombinuotu gydymu ipilimumabu ir nivolumabu (25).

Patogenezė. Skydliaukės disfunkcijos, kurią sukelia imunoterapija, patofiziologija nėra iki galo išnagrinėta, bet manoma, kad daugiausia susijusi su „tyliu“ uždegiminiu tiroiditu, kuris yra susijęs su T ląstelių citotoksiškumu. Pats ligos mechanizmas yra artimesnis pogimdyviniam tiroiditui, nei autoimuniniam tiroiditui, nes autoimuninio patofiziologija yra susijusi su antitirodinių antikūnų citotoksiškumu. Natūralių ląstelių žudikių (NK) skaičius tiroidito metu, veikiant anti-PD-1, padidėja. Maža kraujyje cirkuliuojančių limfocitų koncentracija gali paaiškinti mažesnę skydliaukės ligos dažnį, gydant anti-CTLA-4 (27).

Klinika. Tiek skydliaukės hiperfunkcijos, tiek hipofunkcijos sukelti simptomai nesiskiria nuo kitų etiologijų (ne IPVI sukeltų) skydliaukės pažeidimų (28). Su IPVI susijusios tirotoksikozės simptomai paprastai būna lengvi arba vidutinio sunkumo ir gana nespecifiniai. Nuovargis, svorio kritimas ir padažnintas pulsas yra dažniausiai pasireiškiantys tirotoksikozės simptomai. Kiti klinikiniai tirotoksikozės požymiai yra karščio netoleravimas, tremoras, padidėjęs nerimas (3). Fizinės apžiūros metu neretai stebima tachikardija, šilta oda, aukšti gilieji sausgyslių refleksai. Kartais vyresnio amžiaus pacientams randamas prieširdžių virpėjimas. Retais atvejais dėl sunkios tirotoksikozės IPVI gali sukelti paciento gyvybei pavojingą „skydliaukės audrą“, kuri gali pasireikšti febriliu karščiavimu ir šoku (25). Hipotirozei būdingiausi simptomai yra nuovargis ir svorio padidėjimas. Kartu būna stebimi šalčio netoleravimas, vidurių užkietėjimas ir odos sausumas. Kartais šie simptomai gali būti sukelti ir pačios onkologinės ligos, todėl svarbu klinikinius simptomus derinti su laboratorinių tyrimų rezultatais. Atliekant fizinę apžiūrą stebima bradikardija, išsausėjusi ir šiurkšti kūno oda, veido paburkimas, periorbitalinė edema ir uždelstas giliųjų sausgyslių refleksų atsipalaidavimas (24,27).

Diagnostika. TSH, LT4 bei antikūnų prieš skydliaukės peroksidazės (anti-TPO) koncentracijų nustatymas yra rekomenduojamas visų pacientų, gydomų IPVI, pradinių profilaktinių laboratorinių tyrimų dalis (28). Visiems pacientams, gaunantiems gydymą IPVI, reikėtų kartoti TSH ir LT4 tyrimus kas 4-6 sav., ypač, jei pasireiškia hipotirozei ar tirotoksikozei būdingi simptomai (29).

Skydliaukės funkcijos sutrikimo diagnozė nustatoma pagal TSH lyginant su prieš imunoterapinį gydymą buvusiu verte. Rezultatus reikėtų vertinti atsargiai: svarbu įsitikinti, ar nėra jodo prisotinimo, susijusio su kontrastinių medžiagų naudojimu, ar nebuvo skirtas gydymas gliukokortikoidais, galintis turėti įtakos pogumburio, hipofizės ir skydliaukės hormonų ašiai (27). Tirotoksikozei būdinga maža TSH ir padidėjusi LT4 koncentracija. Subklinikinei hipertirozei būdinga maža TSH ir nedaug padidėjusi LT4 koncentracija, tačiau neviršijanti normos ribų. Hipotirozės atveju padidėja TSH ir sumažėja LT4 koncentracija. Subklinikinei hipotirozei būdingas padidėjęs TSH ir normalus LT4 kiekis (25).

2017 m. JAV buvo aprašytas unikalus atvejis, kai biopsijos pagalba rasti netikėti pakitimai su IPVI susijusiu tiroiditu sergančios pacientės skydliaukės audinyje. 51 m. moteriai, sergančiai metastazavusia melanoma, kuriuos skydliaukės tyrimai prieš tai buvo be pakitimų, praėjus 2 sav. nuo kombinuoto gydymo nivolumabu ir ipilimumabu pradžios, nustatyta sumažėjusi TSH ir padidėjusi LT4 koncentracija. Ultragarso kontrolėje atlikta plonos adatos aspiracinė skydliaukės biopsija, kurios citopatologinis tyrimas parodė limfocitų ir CD163 teigiamų histiocitų telkinius, būdingus Hašimoto tiroiditui, ir unikalų radinį – gausius nekrotinių ląstelių telkinius. Tipiškos skydliaukės folikulinės ląstelės biopsijoje buvo retos. Nors CD163+ ląstelių gali būti randama pacientams, sergantiems autoimunine skydliaukės liga, nekrotizavusios ląstelės jiems nebūdingos (30).

Gydymas. Hipotirozės gydymas priklauso nuo TSH padidėjimo laipsnio ir simptomų sunkumo ir iš esmės nesiskiria nuo kitos etiologijų skydliaukės funkcijos nepakankamumo gydymo. Prieš pradedant pakaitinę hormonų terapiją, būtina atmesti antinksčių nepakankamumą, kad būtų išvengta antinksčių krizės, kuri gali kelti pavojų gyvybei. Hormoninis pakaitinis gydymas levotiroksinu, skiriant 1-1,6 mcg/kg per parą dozę (priklausomai nuo amžiaus ir gretutinių ligų), yra pagrindinis gydymo būdas. TSH koncentracijai esant <10 mU/l, sprendimas dėl pakaitinio hormoninio gydymo turėtų būti vertinamas individualiai (priklausomai nuo simptomų ir laboratorinių tyrimų rezultatų) (27). Pacientams, kuriems pasireiškia sunkūs simptomai ar miksedemos požymiai, reikalinga intraveninė terapija. Bendram pacientų stebėjimui rekomenduojama matuoti TSH ir LT4 koncentracijas kas 4-6 savaites, pradedant nuo gydymo imunoterapija pradžios arba nuo tada, kai pacientui pasireiškia skydliaukės funkcijos sutrikimą indikuojantys simptomai (29).

Esant tirotoksikozei, simptomams malšinti galima skirti neselektyvų β blokatorių (pvz., atenololį, propranololį). Esant itin sunkiai ir ūmiai simptomatikai ar išsivysčius orbitopatijai dėl Greivso ligos, pacientą vertėtų hospitalizuoti ir pradėti skirti prednizoloną nuo 1 iki 2 mg/kg per dieną arba kitą lygiavertį preparatą, kurio dozę vėliau sumažinti iki nutraukimo per 1-2 savaites (10,29). Gydant su IPVI susijusią tirotoksikozę, tirostatikai nėra skiriami, išskyrus atvejus, kai diagnozuojama Greivso liga, nes su IPVI susijusios tirotoksikozės etiologija yra tiroiditas, o ne padidėjusi skydliaukės hormonų sintezė (25). Radioaktyvus jodas ir skydliaukės operacija nėra rekomenduojami su IPVI susijusios tirotoksikozės gydymo būdai (7).

Skydliaukės funkcijos sutrikimas nėra kontraindikacija tęsti imunoterapiją. Sunkios tirotoksikozės ar hipotirozės atveju, gydymą IPVI galima laikinai sustabdyti ir pratęsti, palengvėjus simptomams. Esant sunkiai oftalmopatijai, imunoterapiją reikėtų nutraukti, o jos atnaujinimas turėtų būti vertinamas kiekvieno paciento individualiu atveju (27).

6.7. POSMEGENINĖS LIAUKOS UŽDEGIMAS

Hipofizitas, arba kitaip posmegeninės liaukos uždegimas, dažniausiai siejamas su anti-CTLA-4 terapija, ypač ipilimumabo vartojimu (3). Jo metu gali išryškėti laikinas ar nuolatinis vieno ar daugiau hipofizės hormonų trūkumas arba masės efekto sukelti simptomai (8).

Hipofizitas gali būti pirminis (izoliuotas hipofizės uždegimas) arba antrinis (sukeltas vaistų, infekcijos ar sisteminių ligų). Dažniausiai pasitaikanti hipofizito forma – limfocitinis hipofizitas – dažniau pasireiškia moterims (vyrų ir moterų santykis 1:6) ir yra susijusi su nėštumu arba pogimdyminiu laikotarpiu. Su gydymu IPVI susijusiu hipofizitu dažniau serga vyrai (vyrų ir moterų santykis 4:1), netgi atsižvelgus į tai, kad vyrai yra dažniau gydomi IPVI dėl didesnio sergamumo melanoma. Vyriška lytis, vyresnis amžius ir didelės imunoterapinio vaisto dozės yra pagrindiniai su IPVI terapija susijusio hipofizito rizikos veiksniai (18,31).

Nustatyta, kad dažniausiai hipofizitas pasireiškia vartojant kombinuotą IPVI terapiją – apie 6,4 proc. pacientų (dažniausiai ipilimumabą ir nivolumabą) (3,21). Rečiau – 3,2 proc. – skiriant gydymą CTLA-4 inhibitoriais, 0,4 proc. vartojant PD-1 ir <0,1 proc. PD-L1 inhibitorius (21,32).

Pati dažniausia hipofizito forma yra adrenokortikotropinio hormono (AKTH) deficitas. Tiriant ipilimumabo sukeltą hipofizitą, 80 proc. atvejų buvo nustatytas centrinis antinksčių nepakankamumas (1).

Patogenezė. Tikslūs mechanizmai, kodėl išsivysto IPVI sukeltas hipofizitas, išlieka neaiškūs. Galvojama, kad iš pradžių kyla uždegiminės II tipo padidėjusio jautrumo reakcijos. Antikūnas prisijungia prie hipofizės CTLA-4 antigeno, sudaro imuninius kompleksus, kurie aktyvuoja komplemento molekules. Dėl to pažeidžiamos hipofizės ląstelės, suaktyvinamos uždegiminės ląstelės ir padidėja antigeno pateikimas (33). Vėliau išsivysto autoimuninės IV tipo padidėjusio jautrumo reakcijos, kurioms būdinga limfocitų infiltracija, formuojanti ektopinius limfoidinius folikulus. Jie glaudžiai kontaktuodami su hormonų produkujančiomis ląstelėmis sutrikdo normalią hipofizės hormonų produkciją (34).

Klinika. Dažniausiai pirmieji simptomai pasireiškia 2-3 mėnesiai po gydymo pradžios (3). Klinikinė hipofizito išraiška priklauso nuo to, kiek hipofizė padidėja, nes tai gali sukelti masės efekto simptomus, tokius kaip galvos skausmas, diplopija (dvejinimasis akyse), regos lauko sutrikimai. Hormonų trūkumo požymiams yra priskiriami nuovargis, pykinimas, bendras silpnumas, anoreksija, hiponatremija – dažniausiai nespecifiniai. Esant hipotenzijai ar posturalinei hipotenzijai, vėmimui, karščiavimui, sumišimui arba delyrui, hiponatremijai, hiperkalemijai ir (arba) hipoglikemijai, ūminiam inkstų nepakankamumui, hipovolemiam šokui, verta susirūpinti dėl antinksčių krizės, kurią reikia skubiai gydyti (34).

Apie 80 proc. pacientų, sergančių IPVI sukeltu hipofizitu, turi vieną ar daugiau sutrikimų: centrinį hipotiroidizmą (TSH trūkumą), centrinį antinksčių nepakankamumą (AKTH trūkumas) arba hipogonadotropinį hipogonadizmą (FSH ir LH trūkumus) (3).

Diagnostika. Hipofizito diagnozė yra grindžiama klinikinių požymių, susijusių su navikiniu sindromu arba hormonų deficitu ir (arba) hiponatremija, ir įrodytų hormonų sutrikimų ir (arba) hipofizitui būdingų pakitimų vaizdiniuose tyrimuose, sąsajomis (35).

Svarbiausias aspektas hipofizito diagnostikoje yra ankstyvas diagnozės nustatymas, kad būtų išvengta ūminės antinksčių krizės, kuri gali būti pavojinga gyvybei (33). Iš laboratorinių kraujo tyrimų pirmiausia reikėtų įvertinti AKTH, rytinio kortizolio, TSH, LT4 ir elektrolitų koncentracijas kraujyje. Taip pat vertėtų nustatyti LH, FSH ir testosterono kiekį vyrams bei estrogenų kiekį moterims, kurioms dar nėra menopauzės, kurioms pasireiškia nuovargis, seksualinio potraukio sumažėjimas ir nuotaikos pokyčiai (29). Dėl ūmaus antrinio antinksčių nepakankamumo atsiradusi hiponatremija dažnai yra pagrindinis PD-1/PD-L1 sukulto hipofizito požymis, tačiau jį gali maskuoti kiti onkologinės ligos simptomai (36).

Įtariant hipofizitą dėl pasireiškusių endokrininės sistemos sutrikimams būdingų simptomų, naujai atsiradus stipriems galvos skausmams ar regėjimo sutrikimams, nustačius anksčiau minėtus laboratorinių tyrimų pakitimus, reikėtų atlikti galvos magnetinio rezonanso tomografiją (MRT) su gadolino kontrastu, kad būtų galima nustatyti hipofizės padidėjimą ir atmesti kitas hipopituitarizmo priežastis, tokias kaip hipofizės darinį (adenomą ar metastazes), abscesą arba apopleksiją. Daugeliu hipofizito atvejų MRT parodo hipofizės padidėjimą su kontrasto kaupimu, kartais padidėja piltuvėlis. MRT hipofizės padidėjimas paprastai pasireiškia kartu su hormonų koncentracijos pokyčiais arba prieš tai. Svarbu įsidėmėti, kad hipofizės MRT vaizdas gali būti be pakitimų iki 23 proc. CTLA-4 inhibitorių sukulto hipofizito atvejų ir dar dažniau vartojant PD-1/PD-L1 inhibitorius (29,32). Normalus hipofizės MRT vaizdas nepaneigia hipofizito diagnozės (7).

Gydymas. Visų pirma, hipofizito gydymas turėtų būti pradedamas nuo trūkstamų hipofizės hormonų pakeitimo ir (arba) imunosupresinių (steroidinių) vaistų dozių paskyrimo. Imunoterapinį gydymą kai kuriais atvejais galima sustabdyti, kol paciento simptomai tampa suvaldomi (29,37).

Sunkių hipofizitų atvejais rekomenduojama anti-CTLA-4 preparatų vartojimą nutraukti ir jo neatnaujinti, kol ligos aktyvumas nesumažės. Dėl šios rekomendacijos nutraukti gydymą kyla diskusijų, nes po atlikto tyrimo su melanoma sergančiais pacientais, gydytais ipilimumabu ir taikant ilgalaikę priežiūrą, buvo siūloma tęsti imunoterapiją ir, esant reikalui, kartu tęsti ir gliukokortikoidų vartojimą bei pakaitinę hormonų terapiją (38).

Intraveninio metilprednizolono skyrimo indikacijos gydant bet kokios kilmės autoimuninį hipofizitą yra prieštaringa. Optinės kryžmės suspaudimas, galvinių nervų paralyžius, stiprus galvos skausmas – hipofizės padidėjimo sukeliama simptomai yra vienos iš nedaugelio indikacijų skirti didelių dozių gliukokortikoidų terapiją (7,39).

Kitaip nei dauguma kitų hipopituitarizmo priežasčių, pavyzdžiui, radioterapija, operacijos, hipofizės adenoma, hipofizitas dažnai diagnozuojamas kaip izoliuotas AKTH trūkumas, kuris gali pasireikšti ūminiu kortizolio deficitu. Sunkių simptomų neturinčiam ar asimptotiniam pacientui, radus sumažėjusią kortizolio koncentraciją, rekomenduojama pradėti peroralinio hidrokortizono skyrimą (39). Daugumai pacientų antinksčių nepakankamumui kompensuoti skiriama 15-25 mg hidrokortizono paros dozė (arba 20-30 mg kortizono acetato), padalinta į dvi ar tris dozes (40). Dideles gliukokortikoidų dozes skirti, jei IPVI gydomam pacientui su ūmiai blogėjančia bendra būkle įtariama antinksčių krizė: 100 mg hidrokortizono į veną arba raumenį, po to po 50 mg kas 6 val. kartu su intravenine skysčių terapija (41). 7,5 mg prednizolono ar didesnių dozių vartojimas ilgiau nei 3 sav. gali išprovokuoti antrinę antinksčių nepakankamumą. Taigi, jei svarstoma nutraukti gliukokortikoidų vartojimą, reikėtų apsvarstyti galimybę atlikti rytinį kortizolio, AKTH tyrimą ir, jei reikia, 250 µg *Synacthen* stimuliacijos mėginį. Gydymą nutraukti derėtų palaipsniui, mažinant vartojamo preparato dozę (7).

Pacientams, sergantiems hipofizitu ir turintiems sumažėjusią LT4 koncentraciją, rekomenduojama pakaitinė skydliaukės hormonų terapija. Gydymas levotiroksinu gali paskatinti antinksčių krizės atsiradimą pacientui, kuriam yra negydomas antinksčių nepakankamumas, todėl prieš pradedant gydyti levotiroksinu reikia atmesti antinksčių nepakankamumą ir prireikus skirti gliukokortikoidus (42). Taip pat svarbu įsitikinti, ar skydliaukės veiklos sutrikimas nėra sukeltas tam tikrų medikamentų, turinčių įtakos skydliaukės funkcijos tyrimams (pvz., heparino, gliukokortikoidų, opiatų, amiodarono ar jodo turinčių kontrastinių medžiagų) (43). TSH nėra tinkamas gydymo eigos stebėsenai esant centrinei hipotirozei. Pacientams, vartojantiems mažas levotiroksino dozes, rekomenduojama periodiškai mažinti ir galiausiai nutraukti levotiroksino vartojimą, kad būtų galima įvertinti, ar skydliaukės funkcija atsistatė. Esant poreikiui, pakaitinį gydymą galima skirti viso gydymo imunoterapija laikotarpiu (7).

Gonadotropinės ašies slopinimą dažnai sukelia onkologinė liga ar priešvėžinis gydymas, todėl prieš pradedant skirti lytinius steroidus derėtų atsižvelgti į paciento ligos prognozę, amžių, simptomatiką ir vėžio tipą. Gydymą rekomenduojama skirti tik esant hipofizitui su nuolatinio ir patvirtintu hipogonadotropiniu hipogonadizmu. Rekomenduojama įsitikinti, kad nėra kontraindikacijų (pavyzdžiui, hormonams jautraus vėžio, t. y. prostatos, kiaušidžių, krūties) ar padidėjusios ūmių tromboembolinių komplikacijų rizikos. Moterims lytinių hormonų pakaitinė terapija estrogenais ir progesteronu

reprodukiniame amžiuje yra svarbi ne tik siekiant užtikrinti gerą savijautą, bet ir išvengti tokių komplikacijų, kaip osteoporoziniai lūžiai, širdies ir kraujagyslių ligos. Estrogenus rekomenduojama skirti transderminiu būdu, siekiant sumažinti tromboembolijos rizikos ir tęsti tokį gydymą rekomenduojama iki menopauzės amžiaus (iki ~50 m.). Osteoporozę gydyti kalcio ir vitamino D papildais, jei lytinių hormonų pakaitinė terapija negalima (7).

Somatotropinio hormono (STH) pakaitinė terapija piktybinių navikų metu ir sergantiems IPVI sukeltu hipofizitu yra neskiriama. Vaikams ji padidina antrinių piktybinių susirgimų riziką (40,44). Pacientams su patvirtintu hipofizitu ir diagnozuotu necukriniu diabetu gydymui skiriamas desmopresinas. Pirmiausia, rekomenduojama įvertinti ir koreguoti kitas su natrio apykaitos sutrikimais susijusias priežastis. Pavyzdžiui, aldosterono trūkumas gali sukelti padidėjusį natrio netekimą su šlapimu, kortizolio trūkumas mažina vandens normalų šalinimą per inkstus (7,40).

6.8. CUKRINIS DIABETAS

Su IPVI susijęs autoimuninis cukrinis diabetas (angl. *Checkpoint Inhibitor–Associated Autoimmune Diabetes Mellitus*, CIADM) yra reta liga, apie kurios dažnumą, klinikinius požymius ir patogenezę žinoma nedaug. Labiausiai susijęs su anti-PD-1 terapija, sudaro beveik 80 proc. CIADM atvejų, sąsajos su anti-CTLA-4 imunoterapija dar nėra išsamiai ištyrinėtos (32).

Išmatuota, kad CIADM paveikia nuo 0,9 iki 2 proc. imunoterapija IPVI gydytų pacientų. Sergančių moterų ir vyrų santykis svyruoja nuo 1:1,2 iki 1:9. Vidutinis ligos pasireiškimo amžius – virš 60 metų (45).

CIADM yra išskiriama kaip atskira liga, kuriai būdingas staigiai išsivystantis autoimuninis nuolatinis kasos β ląstelių nepakankamumas, atsirandantis po imunoterapijos. CIADM paprastai pasireiškia labai ryškia simptomatika, jam būdingas svorio kritimas, poliurija, polidipsija ir daugeliu atvejų diabetinė ketoacidozė. Šiuos simptomus sukelia didelis insulino deficitas, kurį patvirtina itin žemos C-peptido vertės ir dėl kurio visą gyvenimą reikalinga intensyvi insulino terapija. Nors pagal visus šiuos požymius CIADM atrodo labai panašus į 1 tipo cukrinį diabetą (CD), tik pusei CIADM atvejų būdingi kasos autoantikūnai, o ryšys su specifiniais žmogaus leukocitų antígeno (HLA) lokusais, būdingais 1 tipo CD (pvz., HLA-DR3 arba DR4), dar nėra pilnai išaiškintas (46).

Be to, ši liga gali paveikti ir asmenis jau sergančius 2 tipo CD, vartojančius geriamuosius antidiabetinius vaistus. Pacientams, kurių liga yra gerai kontroliuojama, staiga gali atsirasti labai padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje ir neaptinkama C-peptido vertė (47).

Atsižvelgiant į tai, kad inkretinai, pavyzdžiui, į gliukagoną panašus polipeptidas-1 (GLP-1), skatina insulino sekreciją ir slopina gliukagono išsiskyrimą, yra iškelta teorija, kad prie CIADM disglukemijos gali prisidėti sutrikęs inkretinų reguliavimas (48). Yra nustatyta, kad pacientai, sergantys CIADM, turi mažesnę bazinę ir po atlikto gliukozės tolerancijos testo GLP-1 koncentraciją, palyginti su pacientais, kurie serga 1 ar 2 tipo diabetu (49).

Diagnostika. Diabetinė ketoacidozė diagnozės nustatymo metu yra labai dažna, pasireiškia iki 70 proc. pacientų. Sunki glikemijos kontrolė stebima nuo pat ligos pradžios, o būdingi autoantikūnai paprastai nustatomi iki 50 proc. atvejų (45,50). Dažniausiai randami antikūnai prieš glutamo rūgšties dekarboksilazę (anti-GAD) ir nustatyta, kad jie susiję su ūmesne ligos pradžia (51).

Laboratorinių tyrimų metu nustatoma hiperglikemija: 94,3 proc. pacientų buvo $\geq 16,7$ mmol/l, o HbA1c mediana buvo 62 mmol/mol (7,8 proc.) (46). Taip pat yra pastebėta, kad sumažėjusi C-peptido koncentracija $< 0,4$ nmol/l yra labai būdinga šiam susirgimui ir galėtų būti naudojamas kaip vienas iš tyrimo metodų CIADM diagnozei patvirtinti. Žmogaus leukocitų antigeno (HLA), kūno masės indekso (KMI) bei CD šeiminės anamnezės sąsaja su CIADM dar nėra pilnai suprasta (51,52). Onkologinius ligonius visada rekomenduojama papildomai ištirti ir dėl 2 tipo CD arba gliukokortikoidų sukkelto CD (7).

Gydymas. Kadangi anti-PD-1/PD-L1 sukeltas CD dažniausiai būna labai ūmus su sunkia insulinopenija ir pasireiškiantis diabetine ketoacidoze, rekomenduojama gydymą insulinu pradėti skubiai per insulino pompą ir skirti intraveninę skysčių terapiją. Siektina HbA1c reikšmė yra $< 8,0$ proc. Kitų imunoterapijos sukkelto diabeto gydymo būdų nėra. CIADM taikant anti-PD-1 arba anti-PD-L1 imunoterapiją nėra kontraindikacija tęsti gydymą, nors sunkiais atvejais jis gali būti kelioms dienoms sustabdytas (53).

Dėl kasos salelių sunaikinimo labai sumažėja insulino sekrecija. Todėl standartinis ilgalaikis CIADM gydymo būdas – intensyvi insulino terapija. Savaiminio pasveikimo tikimybė yra maža. Nėra įrodymų, kad didelės gliukokortikoidų dozės padėtų pasveikti pacientams nuo CIADM, todėl jų skyrimas neturi indikacijų. Planuojant gydymą reikia atsižvelgti į amžių, bendrą prognozę, paciento gebėjimus. Svarbu tęsti toliau diabeto gydymą ir mokymą specializuotame centre (7).

6.9. PIRMINIS ANTINKSČIŲ NEPAKANKAMUMAS

Pirminis antinksčių nepakankamumas yra reta imunoterapijos sukeliama komplikacija ir profilaktinis ištyrimas visiems pacientams nėra rekomenduojamas (54). IPVI sukkelto hipofizito išprovokuotas antrinis antinksčių nepakankamumas yra žymiai dažnesnis nei pirminis. Pirminis

diagnozuojamas tik apie 1 proc. pacientų, gaunančių monoterapinį gydymą IPVI. Daugiau nei pusė atvejų yra susiję su gydymu anti-PD-1/PD-L1 (16).

Klinika. Simptomai yra nespecifiniai, apimantys nuovargį, ortostatinę hipotenziją, diskomfortą pilvo srityje, tačiau galima ir antinksčių krizė, kuri gali būti pavojinga gyvybei. Dažnai pasireiškia hiponatremija ir hiperkalemija, o hipoglikemija ir hiperkalcemija stebimos rečiau (41).

Diagnostika. Pirminiam antinksčių nepakankamumui būdingas maža kortizolio ir padidėjusi AKTH koncentracija kraujyje – skirtumas nuo antrinio antinksčių nepakankamumo dėl hipofizito. Be to, tokiu atveju taip pat pasireiškia mineralokortikoidų trūkumas – mažas aldosterono ir padidėjęs renino kiekis, nes pažeidžiamos visos antinksčių žievės zonos (41). Pirminio antinksčių nepakankamumo atveju rekomenduojama atlikti anti-21-hidroksilazės antikūnų tyrimą, taip įrodant autoimuninę kilmę. Taip pat reikėtų atlikti antinksčių kompiuterinę tomografiją (KT), kadangi šis tyrimas padeda diferencijuoti nuo antinksčių atrofijos ar atmesti abipusių antinksčių metastazių ar tuberkuliozės diagnozę (54).

Neskubiais atvejais pirminiam antinksčių nepakankamumo diagnozė patvirtinama, jei rytinio kortizolio koncentracija plazmoje yra <138 nmol/l, o plazmos AKTH koncentracija yra padidėjusi. Jei rytinio kortizolio koncentracija yra 138-500 nmol/l, atliekamas stimuliacinis 250 μ g *Synacthen* testas. Jei vertinant kortizolio kiekį, atlikus testą, yra <500 nmol/l, antinksčių nepakankamumo diagnozė patvirtinama (55).

Įtarus ūminį antinksčių nepakankamumą pacientui, gydomam IPVI, rekomenduojama nedelsiant paimti kraujo tyrimą plazmos kortizolio ir AKTH koncentracijai ištirti nepriklausomai nuo paros laiko. Nelaukiant tyrimų rezultatų, pradėti skirti hidrokortizoną (55).

Gydymas. Suaugusiesiems rekomenduojama vieną kartą per parą skirti fludrokortizoną (0,05-0,15 mg) ir hidrokortizoną (15-25 mg per parą) arba kortizono acetatą (20-35 mg per parą), išskaidytą į dvi ar tris dozes. Vaisto dozė koreguojama atsižvelgiant į paciento bendrą būklę, biocheminių tyrimų rezultatus. Fludrokortizono dozę koreguoti pagal paciento kraujospūdį, kalio kiekį kraujo serume. Taip pat siūloma dieta su padidintu druskos kiekiu. Vaikams rekomenduojama skirti hidrokortizoną (~ 8 mg/m²/d). Labai svarbus gydymo aspektas – užkirsti kelią antinksčių krizės išsivystymui (7,55).

Jei pacientui pasireiškia ūminis antinksčių nepakankamumas, rekomenduojama į veną sušvirkšti 100 mg hidrokortizono ir po to pradėti nepertraukiamą 100 mg hidrokortizono infuziją per 24 val. ir intraveninę skysčių terapiją. Kai klinikiniai ir biocheminiai parametrai pagerėja, gydymą tęsti geriamu hidrokortizonu po 60 mg per parą. Jei nėra ūminės patologijos, vėliau dozę galima sumažinti iki 15-30 mg/24 h. Tuomet galima pradėti gydymą fludrokortizonu, skiriant 50 μ g per parą, kuris vėliau gali būti koreguojamas (3,55).

Esant ūminiam antinksčių nepakankamumui, IPVI vartojimą rekomenduojama laikinai nutraukti. Pradėjus gydymą hidrokortizonu, stabilizavus paciento klinikinę būklę ir elektrolitų balansą, imunoterapiją galima pratęsti įprastinėmis dozėmis (55).

6.10. PIRMINIS HIPOPARATIROIDIZMAS

Pirminis hipoparatiroidizmas yra labai retas imunoterapijos sukeltas šalutinis poveikis. Labiausiai susijęs su anti-PD-1 terapija (56). Kadangi hipoparatiroidizmo, sukulto IPVI, atveju literatūroje yra aprašyta nedaug, nėra žinomas tikslus patofiziologinis ligos mechanizmas, neaišku, kada tikėtis simptomų pasireiškimo pradžios (aprašytuose atvejuose liga pasireiškia tarp 4 sav. ir 14 mėn. nuo gydymo IPVI pradžios) (16).

Klinika. Pacientams, kuriems IPVI sukelia hipoparatiroidizmą, pasireiškia simptominė hipokalcemija su dideliu nuovargiu, parestezijomis, pykinimu bendru silpnumu, kartais traukuliais (7).

Diagnostika. Hipoparatiroidizmui diagnozuoti reikia nustatyti mažą arba neadekvačiai normalų parathormono (PTH) kiekį, esant hipokalcemijai ir normaliam vitamino D, magnio, fosfatų bei 24 valandų kalcio išsiskyrimui su šlapimu. Šiuo metu nėra jokio tyrimo, nurodančio, kad hipoparatiroidizmo etiologija yra imunoterapija (16). Diagnozės nustatymo metu kalcio kiekis kraujo serume būna labai mažas (nuo 1,25 iki 1,62 mmol/l, kai normalus intervalas yra 2,20-2,55 mmol/l), o PTH kiekis būna žemas arba normalus. Elektrokardiogramose stebimas pailgėjęs QT intervalas (nuo 481 iki 493 ms) (7).

Gydymas. Hipoparatiroidizmo gydymui nerekomenduojama skirti didelių dozių gliukokortikoidų, o gydyti taip pat kaip ir kitų priežasčių sukeltą hipoparatiroidizmą. Simptominės hipokalcemijos atveju galima skirti kalcio preparatus ar kalcitriolį (aktyvią vitamino D formą). Esant ūmiai ligos pradžiai, skiriamas intraveninis kalcis, vėliau išrašomi peroraliniai papildai su kalciumu. Retais atvejais buvo skirtas gydymas kalciferoliu (16,56). Rekombinantinio PTH skyrimas hipoparatiroidizmo gydymui taip pat nėra rekomenduojamas. Saugu skirti tik pacientams, sergantiems osteoporoze, retais atvejais, kai kitas gydymas nėra veiksmingas (7).

6.11. AUTOIMUNINIS POLIENDOKRININIS SINDROMAS

Autoimuninis poliendokrininis sindromas (APS) yra apibūdinamas kaip klinikinių būklių grupė, kuriai būdingas autoimuninis kelių endokrininių liaukų funkcinis sutrikimas (57). Tokių atveju literatūroje nėra aprašyta daug, daugelis pacientų buvo sergantys onkologinėmis ligomis ir gydomi IPVI.

Beveik visi iš jų gydyti PD-1 inhibitoriais ir turėjo diagnozuotą aukštos rizikos HLA genotipą (HLA-DR4 alelį) (3).

Mokslinėje literatūroje yra skiriami du APS tipai. 1 tipo APS – reta monogeninė atmaina, kuriai būdingas autoimuninis antinksčių nepakankamumas, hipoparatiroidizmas ir gleivinės kandidozė. Dažniau su imunoterapija susijęs ir onkologiniams pacientams diagnozuojamas yra 2 tipo APS: jam priskiriami pirminis antinksčių nepakankamumas, 1 tipo CD ir skydliaukės funkcijos sutrikimas. Kai kurie autoriai išskiria ir 3 APS tipą, kuris yra labai panašus į antrą, tik jam nebūdingas antinksčių pažeidimas. Su šiais sindromais dažnai kartu pasireiškia ir kitos būklės, tokios kaip alopecija, vitiligo, celiakija ir autoimuninis gastritas su vitamino B12 trūkumu (16,57).

7. IŠVADOS

1. Imunoterapija yra inovatyvus gydymo būdas, tinkamas įvairioms onkologinėms ligoms gydyti, tačiau susijęs ir su įvairių organų sistemų nepageidaujamais poveikiais.
2. Vieni dažniausiai sutinkamų imunoterapijos sukeliamų šalutinių reiškinių – endokrininės sistemos pažeidimai, iš kurių dažniausias – skydliaukės funkcijos sutrikimas.
3. Nors dalis imunoterapijos sukeliamų endokrinopatijų yra negrįžtamos, laiku jas diagnozavus ir pradėjus taikyti atitinkamą gydymą galima laiku ir tinkamai koreguoti hormonų disbalansą.
4. Endokrinopatijų rizika yra didesnė skiriant kombinuotą IPVI imunoterapiją nei monoterapinį gydymą.
5. Skydliaukės funkcijos sutrikimai, cukrinis diabetas, pirminis antinksčių nepakankamumas yra labiau susiję su gydymu PD-1/PD-L1 inhibitoriais.
6. Hipofizitas dažniau siejamas su anti-CTLA-4 terapija.

8. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Gydymo eigoje išsivysčiusios endokrinopatijos nėra priežastis nutraukti priežvėžinę imunoterapiją.
2. Siekiant išvengti sunkių nepageidaujamų reiškinių, svarbi ankstyva diagnostika ir tinkamas gydymo parinkimas konkrečiai endokrinopatijai.
3. Trūksta žinių apie endokrinopatijų eigą ir ilgalaikes pasekmes, reikalingi tolimesni moksliniai tyrimai ir duomenų rinkimas.

9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Elshimy G, Raj R, Akturk HK, Schriber A, Sisterna N, Ahmad I, et al. Immune Checkpoint Inhibitors Related Endocrine Adverse Events. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2024 Apr 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK577214/>
2. Lu D, Gao Y. Immune Checkpoint Inhibitor-related Endocrinopathies. *J Transl Intern Med.* 2022 Apr 2;10(1):9–14.
3. Paschou SA, Stefanaki K, Psaltopoulou T, Liontos M, Koutsoukos K, Zagouri F, et al. How we treat endocrine complications of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open.* 2021 Feb;6(1):100011.
4. Abbott M, Ustoyev Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Semin Oncol Nurs.* 2019 Oct;35(5):150923.
5. Okura N, Asano M, Uchino J, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, et al. Endocrinopathies Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Cancer Treatment: A Review. *J Clin Med.* 2020 Jun 29;9(7):2033.
6. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Jul;17(7):389–99.
7. Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, Curigliano G, Decallonne B, Fleseriu M, et al. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol.* 2022 Dec 1;187(6):G1–21.
8. Trevisani V, Iughetti L, Lucaccioni L, Predieri B. Endocrine immune-related adverse effects of immune-checkpoint inhibitors. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2023 Sep 3;18(5):441–51.
9. Chennamadhavuni A, Abushahin L, Jin N, Presley CJ, Manne A. Risk Factors and Biomarkers for Immune-Related Adverse Events: A Practical Guide to Identifying High-Risk Patients and Rechallenging Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Immunol [Internet].* 2022 Apr 26 [cited 2024 Apr 26];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.779691/full>
10. Nogueira E, Newsom-Davis T, Morganstein DL. Immunotherapy-induced endocrinopathies: assessment, management and monitoring. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019 Dec 25;10:2042018819896182.
11. Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA, Hosseini-Fard SR, Hosseini S, Sadeghirad H, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Curr Oncol.* 2022 Apr 24;29(5):3044–60.

12. Hattersley R, Nana M, Lansdown AJ. Endocrine complications of immunotherapies: a review. *Clin Med*. 2021 Mar;21(2):e212–22.
13. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, Yentz S, MacEachern MP, Shen LY, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019 Jan 22;5(1):1.
14. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev*. 2016 Apr;45:7–18.
15. Imblum BA, Baloch ZW, Fraker D, LiVolsi VA. Pembrolizumab-Induced Thyroiditis. *Endocr Pathol*. 2019 Jun 1;30(2):163–7.
16. Atkinson M, Lansdown AJ. Endocrine immune-related adverse events: Adrenal, parathyroid, diabetes insipidus, and lipoatrophy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022 May 1;36(3):101635.
17. El Osta B, Hu F, Sadek R, Chintalapally R, Tang SC. Not all immune-checkpoint inhibitors are created equal: Meta-analysis and systematic review of immune-related adverse events in cancer trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Nov;119:1–12.
18. Joshi M n, Whitelaw B c., Palomar M t. p., Wu Y, Carroll P v. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(3):331–9.
19. Castinetti F, Borson-Chazot F. Introduction to expert opinion on endocrine complications of new anticancer therapies. *Ann Endocrinol*. 2018 Oct 1;79(5):535–8.
20. Del Rivero J, Cordes LM, Klubo-Gwiedzinska J, Madan RA, Nieman LK, Gulley JL. Endocrine-Related Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors: Proposed Algorithms for Management. *The Oncologist*. 2020 Apr 1;25(4):290–300.
21. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Feb 1;4(2):173.
22. De Filette J, Andreescu C, 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 Mar;51(03):145–56.
23. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, et al. Endocrine side-effects of new anticancer therapies: Overall monitoring and conclusions. *Ann Endocrinol*. 2018 Oct 1;79(5):591–5.

24. Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Ott PA, Buchbinder EI, Haq R, et al. Characterization of Thyroid Disorders in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Cancer Immunol Res.* 2017 Nov 30;5(12):1133–40.
25. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocr Rev.* 2019 Feb 1;40(1):17–65.
26. Chiloiro S, Bianchi A, Giampietro A, Milardi D, De Marinis L, Pontecorvi A. The changing clinical spectrum of endocrine adverse events in cancer immunotherapy. *Trends Endocrinol Metab.* 2022 Feb 1;33(2):87–104.
27. Illouz F, Drui D, Caron P, Do Cao C. Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol.* 2018 Oct 1;79(5):555–61.
28. El Sabbagh R, Azar NS, Eid AA, Azar ST. Thyroid Dysfunctions Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *Int J Gen Med.* 2020 Nov 4;13:1003–9.
29. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018 Jun 10;36(17):1714–68.
30. Angell TE, Min L, Wieczorek TJ, Hodi FS. Unique cytologic features of thyroiditis caused by immune checkpoint inhibitor therapy for malignant melanoma. *Genes Dis.* 2018 Mar 1;5(1):46–8.
31. Fernandes S, Varlamov EV, McCartney S, Fleseriu M. A Novel Etiology of Hypophysitis - ClinicalKey. In: *Endocrinology and Metabolism Clinics* [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 5]. p. 387–99. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0889852920300293?scrollTo=%23hl0000364>
32. Kotwal A. Hypophysitis from immune checkpoint inhibitors: challenges in diagnosis and management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021 Aug;28(4):427–34.
33. Albarel F, Castinetti F, Brue T. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Immune check point inhibitors-induced hypophysitis. *Eur J Endocrinol.* 2019 Sep;181(3):R107–18.
34. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, Grosso F. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte–Associated Protein 4 Blockade - ClinicalKey. In: *The American Journal of Pathology* [Internet]. 2016 [cited 2024 Mar 5]. p. 3225–35. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0002944016303790?scrollTo=%23hl0000734>
35. Briet C, Albarel F, Kuhn E, Merlen E, Chanson P, Cortet C. Expert opinion on pituitary complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol.* 2018 Oct 1;79(5):562–8.

36. Lupi I, Brancatella A, Cosottini M, Viola N, Lanzolla G, Sgrò D, et al. Clinical heterogeneity of hypophysitis secondary to PD-1/PD-L1 blockade: insights from four cases. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* [Internet]. 2019 Oct 12 [cited 2024 Apr 20];2019(1). Available from: <https://edm.bioscientifica.com/view/journals/edm/2019/1/EDM19-0102.xml>
37. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine Side Effects Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr 1;98(4):1361–75.
38. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, Carré T, Morange I, Conte-Devolx B, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol*. 2015 Feb 1;172(2):195–204.
39. Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, Cooksley T, Larkin J, Lorigan P, et al. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocr Connect*. 2018 Jul 1;7(7):G1–7.
40. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov 1;101(11):3888–921.
41. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb 1;101(2):364–89.
42. Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018 Oct 1;7(5):225–37.
43. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec 1;27(6):745–62.
44. Krzyzanowska-Mittermayer K, Mattsson AF, Maiter D, Feldt-Rasmussen U, Camacho-Hübner C, Luger A, et al. New Neoplasm During GH Replacement in Adults With Pituitary Deficiency Following Malignancy: A KIMS Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Feb 1;103(2):523–31.
45. Zand Irani A, Gibbons H, Teh WX. Immune checkpoint inhibitor-induced diabetes mellitus with nivolumab. *BMJ Case Rep*. 2023 Apr;16(4):e253696.
46. Lo Preiato V, Salvagni S, Ricci C, Ardizzoni A, Pagotto U, Pelusi C. Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors: type 1 diabetes variant or new clinical entity? Review of the literature. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Jun 1;22(2):337–49.
47. Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019 Feb 1;7(1):e000591.

48. Wu L, Tsang VHM, Sasson SC, Menzies AM, Carlino MS, Brown DA, et al. Unravelling Checkpoint Inhibitor Associated Autoimmune Diabetes: From Bench to Bedside. *Front Endocrinol*. 2021 Nov 5;12:764138.
49. Bastin M, Busieau P, Kuhn E, Rouault C, Taboureau O, Toulgoat A, et al. Incretin response in immune checkpoint inhibitor-induced diabetes: an observational study. *Diabetes Metab*. 2021 Sep;47(5):101212.
50. Tsang VHM, McGrath RT, Clifton-Bligh RJ, Scolyer RA, Jakrot V, Guminski AD, et al. Checkpoint Inhibitor–Associated Autoimmune Diabetes Is Distinct From Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Nov 1;104(11):5499–506.
51. Liu J, Shi Y, Liu X, Zhang D, Zhang H, Chen M, et al. Clinical characteristics and outcomes of immune checkpoint inhibitor-induced diabetes mellitus. *Transl Oncol*. 2022 Oct 1;24:101473.
52. Wu L, Tsang V, Menzies AM, Sasson SC, Carlino MS, Brown DA, et al. Risk Factors and Characteristics of Checkpoint Inhibitor–Associated Autoimmune Diabetes Mellitus (CIADM): A Systematic Review and Delineation From Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2023 May 23;46(6):1292–9.
53. Smati S, Buffier P, Bouillet B, Archambeaud F, Vergès B, Cariou B. Expert opinion on immunotherapy induced diabetes. *Ann Endocrinol*. 2018 Oct 1;79(5):545–9.
54. Haissaguerre M, Hescot S, Bertherat J, Chabre O. Expert opinions on adrenal complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol*. 2018 Oct 1;79(5):539–44.
55. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2019 Feb 1;26(2):G1–18.
56. Win MA, Thein KZ, Qdaisat A, Yeung SCJ. Acute symptomatic hypocalcemia from immune checkpoint therapy-induced hypoparathyroidism. *Am J Emerg Med*. 2017 Jul 1;35(7):1039.e5-1039.e7.
57. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med*. 2018 Mar 22;378(12):1132–41.