

Клинический случай лечения пациента с острой надпочечниковой недостаточностью после комбинированной иммунотерапии (ниволумаб + ипилимумаб). Перспективы возвращения к иммунотерапии после тяжелых осложнений

К.К. Лактионов, ORCID: 0000-0003-4469-502X, lkoskos@mail.ru

К.А. Саранцева✉, ORCID: 0000-0002-7817-8429, sarantsevaka@gmail.com

Д.И. Юдин, ORCID: 0000-0002-0620-2696, yudinden@mail.ru

М.Ф. Белоярцева, ORCID: 0000-0002-7897-3422, mfb1973@gmail.com

Г.С. Юнаев, ORCID: 0000-0002-9562-9113, garik_dr@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Ингибиторы контрольных точек, а также их комбинации все шире входят в повседневную практику онколога. Однако учитывая механизм действия, его использование может быть связано с побочными иммунными эффектами, которые могут осложнять клиническое течение и прогноз заболевания. По мере роста числа зарегистрированных показаний для назначения ингибиторов PD-1, PD-L1, CTLA-4 и их комбинаций, увеличивается частота сообщений о развитии редких осложнений, связанных с иммунотерапией, среди которых особо следует выделить группу аутоиммунных эндокринопатий. Такие осложнения, как гипопаратиреоз, гипо- и гипертиреоз встречаются достаточно часто, сравнительно легко поддаются коррекции и обычно не приводят к отмене терапии. Механизмы, лежащие в основе иммунного повреждения органов-мишеней, остаются малоизученными. Первичная надпочечниковая недостаточность – редкое и потенциально жизнеугрожающее осложнение, которое за счет неспецифических симптомов может быть распознано слишком поздно. Развитие надпочечниковой недостаточности отмечено всего у 0,7% пациентов в рандомизированных клинических исследованиях. На сегодняшний день не существует единой тактики для выявления и лечения этого осложнения. Ведение таких пациентов возможно только мультидисциплинарной командой, имеющей в своем составе эндокринолога.

Мы представляем клинический случай развития надпочечниковой недостаточности на фоне комбинированной химиоиммунотерапии и результаты лечения пациента после лечения.

Ключевые слова: надпочечниковая недостаточность, эндокринопатии, чекпойнт-ингибиторы, иммуноопосредованные нежелательные явления, ниволумаб, комбинированная иммунотерапия

Для цитирования: Лактионов К.К., Саранцева К.А., Юдин Д.И., Белоярцева М.Ф., Юнаев Г.С. Клинический случай лечения пациента с острой надпочечниковой недостаточностью после комбинированной иммунотерапии (ниволумаб + ипилимумаб). Перспективы возвращения к иммунотерапии после тяжелых осложнений. *Медицинский совет.* 2021;(4S): 108–113. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-108-113.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of treatment of a patient with acute adrenal insufficiency after combined immunotherapy (nivolumab + ipilimumab). Prospects for a return to immunotherapy after severe complications of immunotherapy

Konstantin K. Laktionov, ORCID: 0000-0003-4469-502X, lkoskos@mail.ru

Ksenia A. Sarantseva✉, ORCID: 0000-0002-7817-8429, sarantsevaka@gmail.com

Denis I. Yudin, ORCID: 0000-0002-0620-2696, yudinden@mail.ru

Maria F. Beloyartseva, ORCID: 0000-0002-7897-3422, mfb1973@gmail.com

Grigory S. Yunaev, ORCID: 0000-0002-9562-9113, garik.dr@mail.ru

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Checkpoint inhibitors, as well as their combinations, are increasingly included in the daily practice of the oncologist. However, given the mechanism of action, its use may be associated with immune side effects that can complicate the clinical course and prognosis of patients. As the number of reported indications for the administration of PD-1, PD-L1, CTLA-4 inhibitors increases, the rate of reports of rare complications associated with immunotherapy increases. Among the complications, it is worth highlighting the group of autoimmune endocrinopathies. Such complications of immunotherapy as hypophysitis, hypo- and hyperthyroidism are quite common, are relatively easy to correct and usually do not lead to discontinuation of therapy. The mechanisms underlying immune damage to target organs remain poorly understood.

Primary adrenal insufficiency is a rare and potentially life-threatening complication that, due to non-specific symptoms, may be recognized too late. The development of adrenal insufficiency was noted in only 0.7% of patients in randomized clinical trials. To date, there is no single tactic for identifying and treating this complication. The management of such patients is possible only by a multidisciplinary team that includes an endocrinologist.

We present a clinical case of the development of adrenal insufficiency on the background of combined chemo-immunotherapy and the results of the patient's treatment after its resolution.

Keywords: adrenal insufficiency; Endocrinopathies; immune-checkpoint inhibitors; immune-related adverse events; nivolumab; combined immunotherapy

For citation: Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Yudin D.I., Beloyartseva M.F., Yunaev G.S. A clinical case of treatment of a patient with acute adrenal insufficiency after combined immunotherapy (nivolumab + ipilimumab). Prospects for a return to immunotherapy after severe complications of immunotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4S):108–113. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-108-113.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек сопряжена с риском развития специфической иммуноопосредованной токсичности. Наиболее часто развивается дерматологическая токсичность, реже встречаются поражения желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, эндокринные нарушения. Обычно эти изменения характеризуются изменениями лабораторных показателей и минимальными клиническими проявлениями. В частности, при поражении эндокринной системы наиболее часто развиваются гипо- и гипертиреозы, которые хорошо поддаются медикаментозной коррекции и не требуют отмены иммунотерапии. В редких случаях могут развиваться тяжелые осложнения, требующие неотложной госпитализации и прекращения иммунотерапии. Одним из таких осложнений является острая надпочечниковая недостаточность, которая может вызвать дегидратацию, гипотензию и тяжелые электролитные нарушения (прежде всего гиперкалиемию, гипонатриемию). Надпочечниковая недостаточность встречается редко и отмечается у 0,7% пациентов, получавших лечение в рандомизированных клинических исследованиях [1].

На сегодняшний день в литературе описаны единичные случаи развития острой надпочечниковой недостаточности у пациентов, получавших иммунотерапию: 84-летний мужчина, получавший монотерапию ниволумабом по поводу диссеминированного рака легкого [2]; 55-летняя женщина, получавшая комбинированную терапию пембролизумабом, наб-паклитакселом, карбоплатином, адриамицином и циклофосфамидом по поводу протокового рака молочной железы [3]; 50-летняя женщина, получавшая комбинированную терапию ниволумабом и ипилимумабом по поводу диссеминированной меланомы [4].

В ряде исследований отмечалось, что назначение комбинированных режимов иммунотерапии приводит к увеличению частоты серьезных эндокринологических нарушений, по сравнению с монорежимом. При этом основную роль в их развитии играет добавление ипилимумаба, а также его дозировка [5–8]. Для ипилимумаба среднее время развития эндокринопатий 2–4-й степени находится в диапазоне 7–20 нед. от начала применения [9]. При назначении монотерапии ниволумабом среднее время развития гипопитуитаризма составило 4,9 мес. (1,4–11 мес.); надпочечниковой недостаточности – 4,3 мес. (от 15 дней до 21 мес.); гипотиреоза или тиреоидита в исходе гипотиреоза – 2,9 мес. (от 1 дня до 16,6 мес.); гипертиреоза – 1,5 мес. (от 1 дня до 14,2 мес.) [10]. Подобные показатели были выявлены и при исследовании пембролизумаба [11].

Симптомы эндокринопатий обычно неспецифические, что затрудняет диагностику. В первую очередь следует исключить метастатическое поражение органов-мишеней. Эндокринопатии щитовидной железы обычно протекают бессимптомно и выявляются в виде изменения лабораторных показателей, хотя тиреоидит может проявляться в виде жалоб на боли в горле, тахикардию, сердцебиение и другие симптомы гипертиреоза. Тиреоидит обычно переходит в состояние гипотиреоза в течение нескольких недель. Начальные симптомы надпочечниковой недостаточности, связанные с первичным или вторичным нарушением функции гипофиза, могут вызывать серьезные сложности в постановке правильного диагноза. Наиболее распространенные признаки и симптомы включают тошноту, рвоту, слабость, усталость, легкие когнитивные дисфункции, гипотонию, лихорадку и головную боль. Диагноз обычно ставится на основании характерных изменений в лабораторных показателях и/или рентгенографических изменений, например увеличения гипофиза.

Значимое отличие эндокринопатий от других аутоиммунных осложнений заключается в том, что своевременно начатая коррекция осложнений позволяет избежать применения иммуносупрессии, а значит, позволяет пациентам не прерывать противоопухолевое лечение и продолжить иммунотерапию, несмотря на выпадение функций эндокринных желез (коры надпочечников, щитовидной железы и т. д.). Выявление данной группы осложнений на ранних этапах и своевременный выбор правильной тактики позволяют пациентам длительно получать иммунотерапию в отсутствие нарушений метаболических процессов. Однако решение о назначении заместительной гормональной терапии должно приниматься совместно с эндокринологом, а в случае развития тяжелых нарушений 3–4-й степени дальнейшее ведение больного возможно только коллегиально.

Механизмы развития эндокринопатий на фоне терапии анти-PD1/PD-L1-препаратами в настоящее время мало изучены и требуют проведения дополнительных исследований. Также не определены факторы риска и потенциальные предикторы развития тяжелых эндокринных нарушений, что создает дополнительные сложности на всех этапах диагностики и прогнозирования течения таких осложнений.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Все вышеизложенное хорошо демонстрирует следующий клинический случай. Пациентка И., 1957 года рождения, впервые обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина в 2017 г. Из анамнеза известно, что в 2015 г. у нее была верифицирована базалиома кожи грудной стенки слева, которая самостоятельно регрессировала. Другой значимой сопутствующей патологии у пациентки не выявлено.

При прохождении ежегодного профосмотра в октябре 2017 г. выявлена опухоль нижней доли правого легкого размерами 2,9 x 2,8 см. После дообследования выставлен диагноз «периферический рак нижней доли правого легкого с метастатическим поражением средней доли правого легкого, плевры справа T4NxM1a, IV стадия» (по 7-й редакции международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM). 26 марта 2018 г. выполнена трансторакальная пункционная биопсия опухоли правого легкого: полученный материал соответствует аденокарциноме. В связи с недостаточным количеством материала выполнить молекулярно-генетическое исследование в полном объеме не удалось. Мутаций гена EGFR не выявлено, уровень экспрессии PD-L1 неизвестен.

С 24 апреля по 11 декабря 2018 г. в рамках международного клинического исследования CA209-9LA было проведено 11 циклов комбинированной химиоиммунотерапии: пеметрексед 500 мг/м² + карбоплатин AUC 5 + ниволумаб 360 мг + ипилимумаб 1 мг/кг. На фоне проводимой терапии достигнуто уменьшение опухоли на 25% по критериям RECIST 1.1. В июне 2018 г. отмечено развитие гипотиреоза 1-й ст. После консультации эндокри-

нолога назначен L-тироксин 125 мг 1 р/сут. По данным КТ от 26 декабря 2018 г. отмечено прогрессирование заболевания в виде роста контрольных очагов на 20%.

С 6 января 2019 г. был проведен 1 курс 2-й линии химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² + бевацизумаб 15 мг/кг. С 15 января у пациентки отмечено появление зуда, кожной сыпи 3-й ст. на руках и туловище. Прием антигистаминных препаратов был не эффективен, что позволило расценить данное осложнение как отсроченное нежелательное явление ранее проведенной иммунотерапии. С 16 января начат прием преднизолона в дозе 30 мг (0,5 мг/кг) в сутки перорально. Нежелательное явление полностью разрешилось 30 января, однако было принято решение о смене режима лечения. В это же время пациентка самостоятельно прекратила прием L-тироксина.

С 15 февраля 2019 г. начато проведение 1 курса 3-й линии винорелбином 25 мг/кг в/в. 16 февраля появились жалобы на общую слабость, тошноту 2-й ст. Проводилась симптоматическая терапия с эффектом. Несмотря на положительную динамику, 17 февраля отмечен эпизод кратковременной потери сознания, завершившийся однократной рвотой, сохранялись жалобы на общую слабость. На следующий день во время утреннего осмотра пациентка предъявила жалобы на ощущение пустоты в грудной клетке слева, нарастающую астению, тошноту. Учитывая жалобы, в срочном порядке выполнено ЭКГ, выявлены косвенные признаки недостаточности коронарного кровообращения. После исследования при попытке встать с кушетки пациентка почувствовала головокружение, отмечен эпизод кратковременной потери сознания, завершившийся непроизвольным мочеиспусканием; гипотония 80/60 мм рт. ст. Для дальнейшего наблюдения и выработки тактики лечения пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

При поступлении в ОРИТ выявлены тяжелые водно-электролитные нарушения: калий – 2,5 ммоль/л (норма 3,5–5,3 ммоль/л); натрий – 120 ммоль (норма 132–152 ммоль/л), хлор – 97 ммоль/л (99–114 ммоль/л). Повторно выполнено ЭКГ в динамике, диагноз «острый инфаркт миокарда» не подтвержден при повторных исследованиях. Начато замещение электролитных потерь, но в это же время отмечено резкое нарастание отрицательной динамики. Любые попытки вертикализации пациентки сопровождались повторными эпизодами гипотонии и потери сознания. При динамическом наблюдении отмечено дальнейшее снижение уровня электролитов, в частности натрия, до критических значений. При этом у пациентки не было отмечено тошноты/рвоты, диареи и других состояний, которые позволяли бы объяснить данные нарушения.

Высказано предположение о развитии острой надпочечниковой недостаточности как тяжелой отсроченной токсичности после проведенной иммунотерапии. С целью верификации диагноза пациентке был выполнен забор крови на определение гормонального статуса, проведен осмотр эндокринолога. По данным анализа крови от 20 февраля 2019 г. отмечен критически низкий уровень

кортизола – 42,1 нмоль/л (норма 170–330 нмоль/л); АКТГ – менее 0,2 пмоль/л, подъем уровня ТТГ до 52,25 мМЕ/л. Выставлен диагноз «вторичная (гипофизарная) надпочечниковая недостаточность», начаты проведение заместительной гормонотерапии препаратом Солу-Кортеф 50 мг в/м 2 р/сут и коррекция водно-электролитных нарушений.

Однако, несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки продолжало прогрессивно ухудшаться: нарастала общая слабость, уровень натрия по состоянию на 21 февраля 2019 г. составлял 107 ммоль/л. Решением консилиума с участием эндокринолога был возобновлен прием L-тироксина в дозе 0,05 мг, увеличена доза Солу-Кортефа до 100 мг/сут в/в. На фоне проводимой терапии отмечено состояние с выраженной положительной динамикой, и уже 25 февраля пациентка была переведена в химиотерапевтическое отделение №17, а электролитные нарушения купированы. С 28 февраля пациентка переведена на поддерживающий прием Солу-Кортефа в дозе 30 мг/сут перорально и выписана под динамическое наблюдение. С этого момента постоянно наблюдается в Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии.

При дальнейшей рентгенологической оценке отмечено нарастание положительного эффекта в виде уменьшения размеров первичной опухоли. В ноябре 2019 г. отмечено прогрессирование заболевания, при этом процесс по-прежнему захватывал только грудную клетку. Учитывая анамнез заболевания и предшествующую токсичность, принято решение о начале 4-й линии химиотерапии по схеме этопозид 100 мг/м² + карбоплатин АУС 5. С 29 ноября 2019 г. по 15 февраля 2020 г. было проведено 3 курса по выбранной схеме. Однако проведение 3-го курса осложнилось развитием стойкой гематологической токсичности 3–4-й ст., что заставило нас отказаться от дальнейшего продолжения лечения.

При контрольном обследовании от 28 февраля 2020 г. отмечено прогрессирование заболевания в виде роста узлов на плевре справа, появления очагов в левом легком, увеличения лимфоузлов. Учитывая данные литературы, которые свидетельствуют в пользу возможного возобновления иммунотерапии у пациентов с иммуноопосредованными нежелательными явлениями, было принято решение о реиндукции иммунотерапии при условии тщательного контроля гормонального статуса, уровня натрия и продолжении заместительной гормонотерапии. Также мы приняли решение отказаться от ипилимумаба в пользу монотерапии ниволумабом, что было продиктовано более благоприятным профилем токсичности монотерапии и длительным эффектом на 1-й линии лечения. С 25 марта по 26 октября 2020 г. было проведено 10 курсов реиндукции иммунотерапии ниволумабом 240 мг в/в капельно каждые 2 нед. в монорежиме. Пациентка перенесла лечение удовлетворительно, каких-либо отклонений в показателях крови не было отмечено.

При контрольном обследовании от 28 октября 2020 г. отмечено прогрессирование заболевания. Со 2 ноября 2020 г. по настоящее время получает доцетаксел 75 мг/м² в/в капельно по месту жительства. Лечение переносит удовлетворительно.

Таким образом, пациентка уже более 2 лет находится на лечении с хорошим эффектом, несмотря на перенесенную тяжелую токсичность. На наш взгляд, данный клинический случай прекрасно иллюстрирует не только важность хорошего знания возможного спектра иммуноопосредованной токсичности и вероятных сроков ее реализации, но также еще раз подчеркивает значимость тщательного мониторинга состояния пациента на всех этапах лечения и необходимость работы мультидисциплинарной команды.

ОБСУЖДЕНИЕ

Потенциал совместного использования нескольких ингибиторов контрольных точек был впервые продемонстрирован при диссеминированной меланоме, где было показано, что комбинация ниволумаба и ипилимумаба значительно улучшает общую выживаемость при назначении в качестве первой линии лечения [10]. Согласно данным, полученным в ходе открытого рандомизированного многоцентрового исследования CA209-9LA, в котором оценивалась эффективность комбинации химиотерапии + ниволумаба + ипилимумаба в качестве 1-й линии лечения пациентов с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого, медиана общей выживаемости составила 15,6 мес. в группе с комбинированным режимом против 10,9 мес. в группе химиотерапии. Частота объективного ответа также оказалась выше: 38,2 против 24,9% в контрольной группе. Нежелательные явления 3–4-й ст. чаще отмечались в группе комбинированного режима (47 против 38%) и в основном являлись осложнениями химиотерапии: нейтропения – в 24 (7%) случаев в экспериментальной группе против 32 (9%) в контрольной группе, анемия – 21 (6%) против 50 (14%), диарея – 14 (4%) против 2 (1%), повышение уровня липазы – 22 (6%) против 3 (1%) и астения – 3 (1%) против 8 (2%) [12]. Между тем иммунотерапия в монорежиме либо в комбинации с химиотерапией в настоящее время является стандартом лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого практически на всех этапах лечения, не ограничиваясь лишь поздними стадиями заболевания [11]. Не будет преувеличением сказать, что в будущем иммунотерапия станет неотъемлемой частью лечения большинства видов рака.

Эндокринопатии являются одним из наиболее часто описываемых осложнений иммунотерапии [1, 13]. Основными отличиями от других иммуноопосредованных нежелательных явлений является то, что, с одной стороны, они хорошо поддаются коррекции, а с другой – часто необратимы и требуют пожизненного назначения заместительной гормонотерапии. Симптомы эндокринопатий многообразны и специфичны, что затрудняет постановку правильного диагноза, особенно онкологами. Последствия поздней диагностики и отсроченного начала лечения могут быть очень серьезными, вплоть до летального исхода. Таким образом, клиницисты должны быть внимательны к признакам и симптомам вероятных эндокринопатий, в то время как эндокринологи должны быть осведомлены о вероятных паттернах эндокринной дисфункции и обя-

зательно принимать во внимание, что пациент получал либо получает иммунотерапию [14].

Не менее важными, на наш взгляд, являются определение базовых функций щитовидной железы и оценка сопутствующей патологии еще до начала лечения. Это позволит в дальнейшем избежать многих проблем и не усугубить уже имеющиеся нарушения.

Принимая во внимание, что, согласно рекомендациям по коррекции иммуноопосредованных нежелательных явлений, в ряде случаев требуется назначение высоких доз кортикостероидов [15, 16], также необходимо учитывать побочные эффекты лечения высокими дозами глюкокортикоидов, включая гипергликемию, остеопороз и риск подавления функции надпочечников.

О первичной надпочечниковой недостаточности как об осложнении иммунотерапии сообщалось редко, и с 2011 г. в литературе было описано лишь несколько случаев. Однако чрезвычайно важно знать о ее возникновении, учитывая потенциально катастрофические последствия нераспознанного надпочечникового криза. В 2019 г. M.H. Tan et al. опубликовали в *Clinical Diabetes and Endocrinology* обзор 451 случая эндокринопатий, описанных в литературе с 2011 по январь 2018 г. [13]. Авторы постарались проанализировать и выделить общие характеристики для каждого отдельного вида осложнений. Ими проанализировано 6 описанных случаев надпочечниковой недостаточности [17–21]. Средний возраст пациентов в этой когорте составлял 52 года (диапазон 43–56 лет), 60% – мужчины. Из 6 пациентов у 3 была метастатическая меланома, рак легкого – у 2 и у 1 – рак почки. Ингибиторы PD-1 применяли у 4 из 6 пациентов в качестве монотерапии. Ипилимумаб применяли у 2 пациентов, ниволумаб – у 3 и 1 получал пембролизумаб. Среднее время до появления симптомов составило 10 нед. после начала терапии ингибиторами точек иммунного контроля (диапазон 1,5–36 нед.). Высокие дозы стероидов использовали в каче-

стве начальной терапии в 4 случаях, а назначение кортикостероидов в физиологических дозировках – в 2. У всех пациентов отмечено разрешение надпочечниковой недостаточности с последующей отменой заместительной терапии стероидами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знаний только одного специалиста уже становится недостаточно для полноценного ведения пациента. Несмотря на очевидное нарастание стимулированных эндокринопатий в результате расширения возможностей иммунотерапии, в настоящее время отсутствует систематизация как течения этих заболеваний, так и методов ранней диагностики и своевременной терапии.

В своем обзоре M.H. Tan et al. отдельно подчеркивают, что в сравнении с обзором 2016 г., который включал всего 84 случая эндокринопатий, к 2019 г. отмечено пятикратное увеличение количества сообщений – до 451 случаев. Это свидетельствует о все возрастающей актуальности проблемы и расширяющемся спектре иммуноопосредованных осложнений. Стоит заметить, что в обзор попадали только опубликованные случаи эндокринопатий. Поэтому важно как можно шире освещать каждый такой случай для разработки единой тактики обследования и ведения пациентов.

Понимание различий в течении иммуноопосредованных эндокринологических нежелательных явлений и фоновых заболеваний может стать дополнительным фундаментальным знанием для лучшего осмысления спонтанных аутоиммунных поражений органов эндокринной системы. Это позволит при необходимости вернуться к иммунотерапии без возобновления токсичности.

Поступила / Received 05.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 11.03.2021
Принята в печать / Accepted 19.03.2021

Список литературы / References

- Barroso-Sousa R., Barry W.T., Garrido-Castro A.C., Hodi F.S., Min L., Krop I.E., Tolane S.M. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173–182. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
- Neril R., Lorton J., Zonszein J. Nivolumab-Induced Isolated Adrenal Insufficiency: A Case Report. *AACE Clin Case Rep.* 2017;3(3):e210–e212. doi: 10.4158/EP161491.CR.
- Oristrell G., Bañeras J., Ros J., Muñoz E. Cardiac Tamponade and Adrenal Insufficiency Due to Pembrolizumab: A Case Report. *Eur Heart J Case Rep.* 2018;2(2):tyy038. doi: 10.1093/ehjcr/tyy038.
- Sakaguchi C., Yano S., Ashida K., Wada N., Ohe K., Nagata H. et al. A Case of Acute Exacerbation of Chronic Adrenal Insufficiency Due to Ipilimumab Treatment for Advanced Melanoma. *Am J Case Rep.* 2019;20:106–110. doi: 10.12659/AJCR.913021.
- Sznol M., Postow M.A., Davies M.J., Pavlick A.C., Plimack E.R., Shaheen M. et al. Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade and Expert Insights on Their Management. *Cancer Treat Rev.* 2017;58:70–76. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.06.002.
- Win M.A., Thein K.Z., Qdaisat A., Yeung S.J. Acute Symptomatic Hypocalcemia from Immune Checkpoint Therapy-Induced Hypoparathyroidism. *Am J Emerg Med.* 2017;35(7):1039.e5–1039.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2017.02.048.
- Illouz F., Briet C., Cloix L., Le Corre Y., Baize N., Urban T. et al. Endocrine Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Essential Crosstalk between Endocrinologists and Oncologists. *Cancer Med.* 2017;6(8):1923–1929. doi: 10.1002/cam4.1145.
- Iglesias P. Cancer Immunotherapy-Induced Endocrinopathies: Clinical Behavior and Therapeutic Approach. *Eur J Intern Med.* 2018;47:6–13. doi: 10.1016/j.ejim.2017.08.019.
- Weber J.S., Dummer R., de Pril V., Lebbé C., Hodi F.S. Patterns of Onset and Resolution of Immune-Related Adverse Events of Special Interest with Ipilimumab: Detailed Safety Analysis from a Phase 3 Trial in Patients with Advanced Melanoma. *Cancer.* 2013;119(9):1675–1682. doi: 10.1002/cncr.27969.
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
- Doroshov D.B., Sanmamed M.F., Hastings K., Politi K., Rimm D.L., Chen L. et al. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 2019;25(15):4592–4602. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1538.
- Paz-Ares L., Ciuleanu T.E., Cobo M., Schenker M., Zurawski B., Menezes J. et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab Combined with Two Cycles of Chemotherapy in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 9LA): An International, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):198–211. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0.
- Tan M.H., Iyengar R., Mizokami-Stout K., Yentz S., MacEachern M.P., Shen L.Y. et al. Spectrum of Immune Checkpoint Inhibitors-Induced Endocrinopathies in Cancer Patients: A Scoping Review of Case Reports. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019;5:1. doi: 10.1186/s40842-018-0073-4.
- Nogueira E., Newsom-Davis T., Morganstein D.L. Immunotherapy-Induced Endocrinopathies: Assessment, Management and Monitoring. *Ther Adv*

- Endocrinol Metab.* 2019;10:2042018819896182. doi: 10.1177/2042018819896182.
15. Brahmer J.R., Lacchetti C., Schneider B.J., Atkins M.B., Brassil K.J., Caterino J.M. 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.* 2018;36(17):1714–1768. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385.
 16. Haanen J.B.A.G., Carbone F., Robert C., Kerr K.M., Peters S., Larkin J., Jordan K. Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv119–iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225.
 17. Yang J.C., Hughes M., Kammula U., Royal R., Sherry R., Topalian S.L. et al. Ipilimumab (Anti-CTLA4 Antibody) Causes Regression of Metastatic Renal Cell Cancer Associated with Enteritis and Hypophysitis. *J Immunother.* 2007;30:825–830. doi: 10.1097/cji.0b013e318156e47e.
 18. Min L., Ibrahim N. Ipilimumab-Induced Autoimmune Adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):e15. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70031-7.
 19. Paepegaey A.C., Lheure C., Ratour C., Lethielleux G., Clerc J., Bertherat J. et al. Polyendocrinopathy Resulting from Pembrolizumab in a Patient with a Malignant Melanoma. *J Endocr Soc.* 2017;1:646–649. doi: 10.1210/js.2017-00170.
 20. Trainer H., Hulse P., Higham C.E., Trainer P., Lorigan P. Hyponatraemia Secondary to Nivolumab-Induced Primary Adrenal Failure. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016;16–0108. doi: 10.1530/EDM16-0106.
 21. Akarca F.K., Can O., Yalcinli S., Altuncu Y.A. Nivolumab, A New Immunomodulatory Drug, A New Adverse Effect; Adrenal Crisis. *Türk J Emerg Med.* 2017;17(4):157–159. doi: 10.1016/j.tjem.2017.05.007.

Информация об авторах:

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; lkoskos@mail.ru

Саранцева Ксения Андреевна, к.м.н., врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; sarantsevaka@gmail.com

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; yudinden@mail.ru

Белоярцева Мария Феликсовна, к.м.н. врач-эндокринолог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; mfb1973@gmail.com

Юнаев Григорий Сергеевич, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 2, врач-анестезиолог-реаниматолог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; garik.dr@mail.ru

Information about the authors:

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; lkoskos@mail.ru

Ksenia A. Sarantseva, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; sarantsevaka@gmail.com

Denis I. Yudin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; yudinden@mail.ru

Maria F. Beloyartseva, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; mfb1973@gmail.com

Grigory S. Yunaev, Head of the Rehabilitation and Intensive Care Department No. 2, Anesthesiologist-Intensivist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; garik.dr@mail.ru