

**Maria Stelmachowska-Banaś, Wojciech Zgliczyński**

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

# Postępowanie w przypadku wystąpienia endokrynologicznych działań niepożądanych przy stosowaniu leku niwolumab

The management of nivolumab-induced endocrine immune-related adverse events

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Stelmachowska-Banaś M, Zgliczyński W. The management of nivolumab-induced endocrine immune-related adverse events. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 295–300. 10.5603/OCP.2017.0035.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Adres do korespondencji:**

Dr n. med. Maria Stelmachowska-Banaś  
Klinika Endokrynologii  
Centrum Medycznego Kształcenia  
Podyplomowego  
ul. Ceglowska 80, 01–809 Warszawa  
e-mail: mstelmachowska@emkp.edu.pl

**STRESZCZENIE**

Powikłania endokrynne występujące w trakcie immunoterapii nowotworów niwolumabem są związane z aktywacją układu immunologicznego i dotyczą najczęściej gruczołów wydzielania wewnętrznego, takich jak przysadka, tarczycyca i trzustka. Dokładny patomechanizm leżący u podstaw endokrynopatii indukowanych niwolumabem pozostaje w większości nieznany. Powikłania endokrynne są wyjątkowe w porównaniu z innymi immunologicznymi działaniami niepożądanymi immunoterapii ze względu na to, że są najczęściej nieodwracalne. Zaburzenia te prowadzą do niedoczynności danego gruczołu, dlatego wymagają u chorego przewlekłej substytucji hormonalnej i systematycznej kontroli laboratoryjnej. Objawy zaburzeń czynności układu endokrynnego u pacjenta z rozsianym procesem nowotworowym bywają niespecyficzne i sprawiają tym samym trudność onkologom w postawieniu właściwego rozpoznania. Współpraca między onkologiem klinicznym a endokrynologiem jest niezbędna zarówno do postawienia właściwego rozpoznania, jak i do wdrożenia odpowiedniej substytucji hormonalnej. Może się przyczynić do poprawy rokowania pacjentów onkologicznych, u których wystąpią powikłania endokrynne immunoterapii. W niniejszym artykule zostanie opisane postępowanie w przypadku najczęstszych endokrynopatii występujących podczas leczenia niwolumabem, do których zalicza się zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy i cukrzycę typu 1.

**Słowa kluczowe:** immunoterapia, niwolumab, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, cukrzyca typu 1

**ABSTRACT**

Immune-mediated endocrine adverse events induced by nivolumab therapy are related to the activation of the immunological system, and often they affect the pituitary, thyroid, and pancreas leading to hypophysitis, thyroiditis, and diabetes mellitus. The exact pathomechanism of nivolumab-induced endocrinopathy usually remains unknown. The endocrine adverse events are unique when compared to other immune-mediated adverse events because the manifestations are often irreversible and require a life-long hormonal replacement and careful monitoring. Endocrinopathies in patients with disseminated neoplastic disease, often present with non-specific symptoms, making them difficult to diagnose. The cooperation of a clinical oncologist and endocrinologist is crucial for making a correct diagnosis and for inducing appropriate hormone replacement therapy. This attitude may improve prognosis in oncological patients with endocrine complications of immunotherapy. In this article, we present the current data regarding the clinical management of immune-mediated endocrinopathies, including hypophysitis, thyroiditis, and diabetes mellitus.

**Key words:** immunotherapy, nivolumab, hypophysitis, thyroiditis, diabetes mellitus type 1

## Wstęp

Zaburzenia hormonalne w trakcie immunoterapii nowotworów inhibitorami „punktów kontroli”, w tym także niwolumabem, związane są z aktywacją układu immunologicznego i dotyczą najczęściej gruczołów wydzielania wewnętrznego, takich jak przysadka, tarczycza i trzustka. Dwie główne endokrynopatie obserwowane podczas blokady „punktów kontroli” to zapalenie przysadki (typowo indukowane przeciwciałami anti-CTLA-4) oraz zapalenie tarczycy prowadzące do tyreotoksykozy i/lub niedoczynności tarczycy (indukowane przeciwciałami anti-PD-1, anti-PD-L1 oraz anti-CTLA-4). Inne zaburzenia czynności układu dokrewnego, takie jak cukrzyca typu 1 czy pierwotna niewydolność kory nadnerczy, występują znacznie rzadziej. Działania niepożądane występujące w obrębie układu wewnątrzwydzielniczego są wyjątkowe w porównaniu z innymi immunologicznymi powikłaniami immunoterapii ze względu na to, że są najczęściej nieodwracalne. Zaburzenia te prowadzą do niedoczynności danego gruczołu, dlatego wymagają u pacjenta przewlekłej substytucji hormonalnej [1]. Przeciwciała anti-PD-1 oraz anti-CTLA-4 indukują podobne immunologiczne działania niepożądane, w tym także te dotyczące układu endokrynnego. Częstość ich występowania oraz nasilenie są jednak zwykle mniejsze po zastosowaniu przeciwciał anti-PD-1 [2, 3].

Prawidłowe działanie układu wewnątrzwydzielniczego polega na precyzyjnym funkcjonowaniu pętli sprzężeń zwrotnych między przysadką a poszczególnymi gruczołami obwodowymi. Poza zaburzeniami hormonalnymi spotykamy objawy związane z immunologicznym zapaleniem danego gruczołu. Przykładem jest tu zapalenie przysadki, które może powodować nie tylko bóle głowy czy, rzadziej, zaburzenia widzenia związane z uciskiem skrzyżowania nerwów wzrokowych przez powiększony gruczoł, ale również wiele objawów związanych z niedoczynnością nadnerczy, tarczycy czy gonad. Objawy zaburzeń czynności układu endokrynnego u chorego z rozsianym procesem nowotworowym bywają niespecyficzne, przez co sprawiają onkologom trudność w postawieniu właściwego rozpoznania [4, 5]. Niekiedy przypominają one objawy związane z postępem choroby nowotworowej. Zaburzenia czynności tarczycy mogą z kolei przebiegać bezobjawowo i są często wykrywane w trakcie rutynowych oznaczeń hormonalnych. Objawy związane z niewydolnością kory nadnerczy bywają na początku dyskretne; najczęściej są to: osłabienie, męczliwość, nudności, bóle głowy, niskie ciśnienie tętnicze.

Endokrynopatie związane z leczeniem niwolumabem występują najczęściej w trakcie pierwszych tygodni po włączeniu immunoterapii. W badaniach klinicznych z zastosowaniem niwolumabu średni czas do ich wystąpienia wynosił odpowiednio: 1,5 miesiąca dla nadczynności tarczycy, 2,9 miesiąca dla niedoczynności tarczycy,

4,9 miesiąca dla zapalenia przysadki i 4,4 miesiąca dla cukrzycy typu 1 [6]. Należy jednak pamiętać, że wystąpienie tych powikłań może być opóźnione. Zaburzenia hormonalne mogą pojawić się także po zakończeniu leczenia niwolumabem, co wymaga bacznej obserwacji pacjenta jeszcze przez kilka następnych miesięcy po zakończeniu terapii [4, 5].

W niniejszym artykule opisano charakterystykę i postępowanie w przypadku najczęstszych endokrynopatii występujących podczas leczenia niwolumabem.

## Zapalenie przysadki

### Częstość występowania

Zapalenie przysadki jest typową endokrynopatią występującą podczas stosowania przeciwciał anti-CTLA-4 (ipilimumab) występującą z różną częstością (0–17%) [7, 8]. Wydaje się, że te różnice w częstości występowania zapalenia przysadki są związane z zastosowaniem różnych dawek ipilimumabu, brakiem ujednoczonych schematów hormonalnych badań kontrolnych, a także różnym stopniem klinicznej świadomości co do wystąpienia zaburzeń czynności przysadki. W ostatnim podsumowaniu obejmującym dużą kohortę chorych na czerniaka częstość indukowanego ipilimumabem zapalenia przysadki wyniosła 10–15% [9]. Większą częstość rozpoznawania zapalenia przysadki można wiązać z poprawą świadomości onkologów [9]. Wystąpienie uszkodzenia przysadki w trakcie stosowania przeciwciała anti-CTLA-4 jest niezależne od rodzaju nowotworu. Za czynniki ryzyka wystąpienia zapalenia przysadki uznano natomiast płeć męską i starszy wiek pacjenta, inaczej niż w przypadku pierwotnego limfocytowego zapalenia przysadki, które częściej występuje u młodych kobiet w okresie rozrodczym, najczęściej po porodzie [10, 11]. Zapalenie przysadki wśród pacjentów leczonych niwolumabem występuje znacznie rzadziej (< 1%) [9].

W badaniach klinicznych z zastosowaniem niwolumabu w monoterapii zapalenie przysadki występowało z częstością 0,6%, a czas do pojawienia się objawów wynosił średnio 4,9 miesiąca, podczas gdy u pacjentów leczonych skojarzeniem niwolumabu z ipilimumabem schorzenie to występowało znacznie częściej, bo u 9% pacjentów, średnio po upływie 2,7 miesiąca od włączenia immunoterapii [6].

### Patogeneza

Większa częstość występowania zapalenia przysadki indukowanego ipilimumabem może wynikać z ektopowej ekspresji antygenów CTLA-4 na komórkach ludzkiej przysadki, która może być celem przeciwciał anti-CTLA-4 [12, 13]. Natomiast mechanizmy leżące u podstaw zapalenia przysadki indukowanego niwolumabem pozostają do tej pory nieznanymi.

## Objawy i rozpoznanie

Objawy zapalenia przysadki są stosunkowo niespecyficzne, co może sprawiać trudność onkologom w postawieniu właściwego rozpoznania. Do najczęstszych objawów należą: ból głowy, męczliwość, nudności, mniejszy apetyt, utrata masy ciała, nietolerancja zimna, zawroty głowy i zaburzenia widzenia [9, 11, 14]. Objawy te mogą być przeoczone lub przypisywane postępowi choroby nowotworowej. Rozpoznanie zapalenia przysadki indukowanego inhibitorami „punktów kontroli” opiera się na stwierdzeniu objawów klinicznych i niedoczynności przysadki w badaniach hormonalnych oraz charakterystycznego obrazu rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) przysadki (symetryczne powiększenie przysadki z najczęściej homogennym wzmocnieniem po podaniu kontrastu) po włączeniu immunoterapii. W trakcie ostrej fazy zapalenia obraz przysadki jest nieprawidłowy w 75% przypadków, podczas gdy u 25% może być niezmieniony [4, 5, 9, 10]. Wykonanie MR ośrodkowego układu nerwowego jest również istotne dla wykluczenia przerzutów nowotworu do mózgu. Należy jednak pamiętać, że wykonanie badania MR mózgowia nie powinno opóźniać diagnostyki hormonalnej i włączenia substytucji hormonalnej.

## Postępowanie

Zapalenie przysadki indukowane przeciwciałami anti-PD-1 i anti-CTLA-4 prowadzi najczęściej do wielohormonalnej niedoczynności przedniego płata przysadki. Bardzo rzadko natomiast występuje niedoczynność płata tylnego, a więc moczówka prosta [4, 5, 9, 10]. Zastosowanie wysokich dawek glikokortykosteroidów (GKS) jest kontrowersyjne, ponieważ nie prowadzi do ustąpienia niedoczynności przysadki. Zaleca się włączenie fizjologicznej substytucji hydrokortyzonem, a duże dawki glikokortykosteroidów (np. prednizon 1 mg/kg mc./d.) powinny zostać ograniczone jedynie do sytuacji, w których pojawił się tak zwany efekt masy, a więc silne bóle głowy czy też zaburzenia widzenia (ryc. 1) [4, 5].

U pacjenta z podejrzeniem zapalenia przysadki w pierwszej kolejności należy wykluczyć kortykotropową niedoczynność przysadki, która prowadzi do wtórnej niedoczynności kory nadnerczy. Początkowe objawy mogą być dyskretne i niespecyficzne. Do najczęstszych należą: osłabienie, męczliwość, brak apetytu, chudnięcie, zaburzenia koncentracji, nudności, wymioty, bóle brzucha, niskie ciśnienie tętnicze z hipotonią ortostatyczną, bóle głowy. W przypadku podejrzenia niedoczynności kory nadnerczy należy oznaczyć poranne (godz. 08.00) stężenie kortyzolu i ewentualnie adrenokortykotropiny (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*). Niskie stężenie kortyzolu ( $< 5 \mu\text{g/l}$ ) z niskim lub prawidłowym stężeniem ACTH wskazuje na wtórną niedoczynność nadnerczy z powodu zapalenia przysadki. Po zastosowaniu sub-

stytucyjnych dawek hydrokortyzonu (20–30 mg/d. *p.o.*) dochodzi do szybkiej poprawy klinicznej, co potwierdza uszkodzenie przysadki. Należy pamiętać, że zapalenie przysadki z ciężką niedoczynnością kory nadnerczy (niskie ciśnienie tętnicze, odwodnienie, hiponatremia, hiperkaliemia) jest równoważne z przełomem nadnerczowym i stanowi bezpośrednie zagrożenie życia. Pacjent w tym stanie wymaga hospitalizacji i pilnego dożylnego podania przeciwwstrząsowych dawek GKS (hydrokortyzon — 50–100 mg co 6 godz. *i.v.*) z odpowiednim dożylnym nawodnieniem oraz dalszej poszerzonej oceny endokrynologicznej (ryc. 1). Istotne jest różnicowanie przełomu nadnerczowego ze wstrząsem w przebiegu sepsy, a więc zaleca się między innymi pobranie posiewów.

Substytucję L-tyroksyną z powodu wtórnej niedoczynności tarczycy należy wdrożyć w przypadku obniżenia stężenia  $\text{fT}_4$  poniżej dolnej granicy wartości referencyjnych i po wyrównaniu czynności nadnerczy. L-tyroksynę zaleca w początkowej dawce 25–50  $\mu\text{g}$  rano na czczo. W monitorowaniu i odpowiednim dalszym dostosowaniu dawki L-tyroksyny należy kierować się oznaczeniem stężenia  $\text{fT}_4$ , a nie jak w przypadku pierwotnej niedoczynności tarczycy — oznaczeniem stężenia tyreotropiny (TSH, *thyroid-stimulating hormone*).

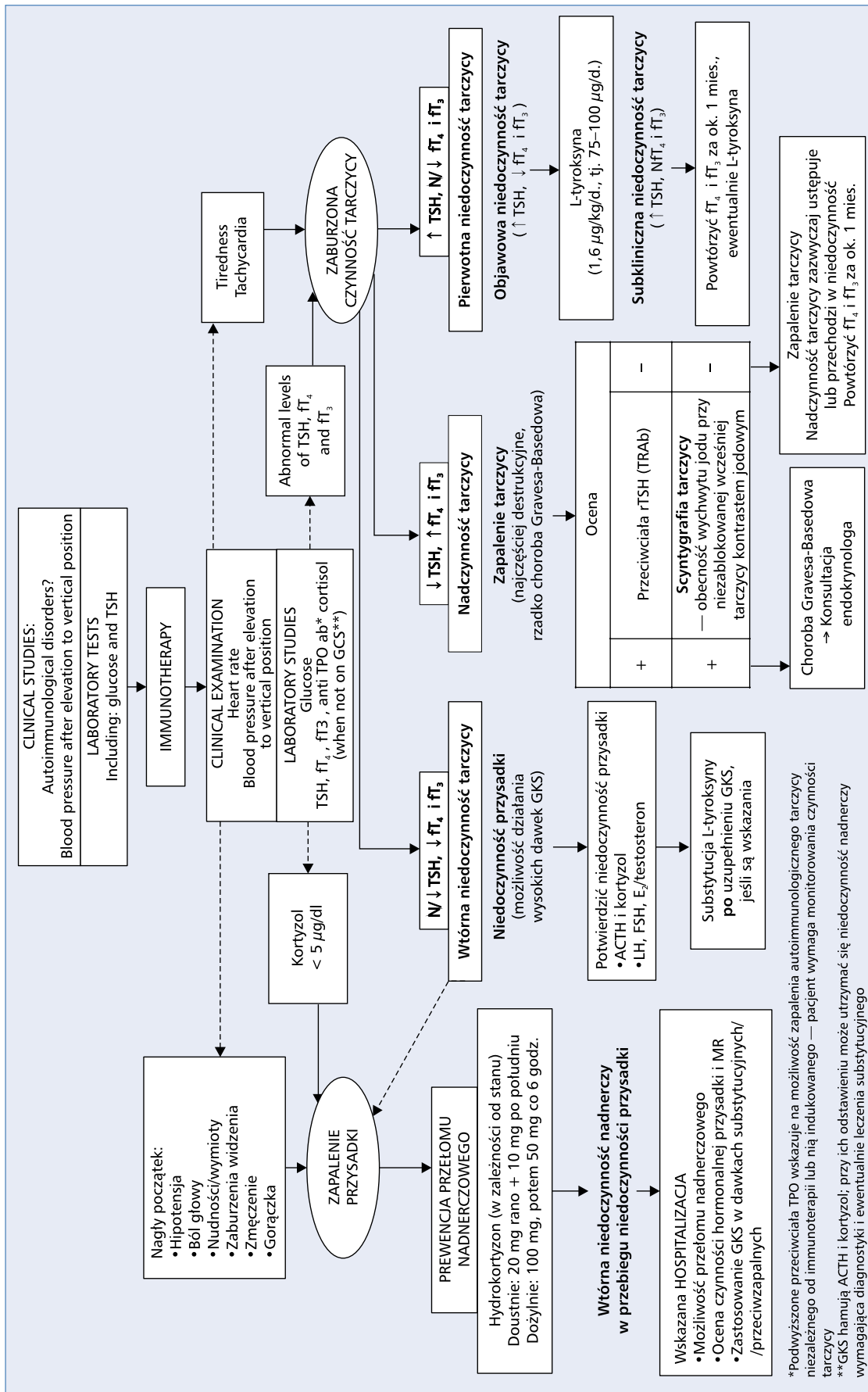
U pacjentów z zapaleniem przysadki należy także ocenić stężenia gonadotropin — folitropiny (FSH, *follicle-stimulating hormone*) i lutropiny (LH, *luteinizing hormone*) — oraz estradiolu u kobiet i testosteronu u mężczyzn. Leczenie substytucyjne hipogonadyzmu preparatem testosteronu u mężczyzn i estrogenów u premenopauzalnych kobiet powinno być prowadzone zgodnie z aktualnymi wytycznymi towarzystw endokrynologicznych.

Leczenie niwolumabem może być kontynuowane po ustąpieniu objawów i prawidłowym wyrównaniu hormonalnym niedoczynności przysadki [4, 5].

## Zapalenie tarczycy

### Częstość występowania

W procesie aktywacji limfocytów T przeciw antygenom nowotworu blokada „punktów kontroli” może prowadzić do ataku skierowanego przeciw komórkom gruczołu tarczowego. Zaburzenia czynności tarczycy w trakcie leczenia niwolumabem należą do najczęściej występujących endokrynopatii, a ich rozpoznawalność wzrasta [4, 5]. W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących niwolumab w monoterapii niedoczynność tarczycy w przebiegu jej zapalenia występowała u 9% pacjentów (średnio po okresie 2,9 miesiąca od rozpoczęcia leczenia), a nadczynność tarczycy — u 2,7% pacjentów otrzymujących niwolumab (średnio po 1,5 miesiąca). Z kolei u chorych otrzymujących leczenie skojarzone — niwolumab z ipilimumabem — niedoczynność tarczycy



**Rycina 1.** Algorytm postępowania w przypadku wystąpienia endokrynologicznych działań niepożądanych przy stosowaniu leku niwolumab. ACTH (adrenocorticotrophic hormone) — adrenokortykotropina; E2 — estradiol; FSH (follicle-stimulating hormone) — folitropina; fT<sub>4</sub>, fT<sub>3</sub> (free thyroxine) — wolna tyroksyna; GKS — glikokortykosteroidy; LH (luteinizing hormone) — lutropina; MR (magnetic resonance) — rezonansu magnetycznego; TPO (thyroid peroxidase) — ludzka peroksydaza tarczycowa; TSH (thyroid-stimulating hormone) — tyreotropina

stwierdzono u 22%, natomiast jej nadczynność — u 8% pacjentów [6].

### Patogeneza

Związek z indukcją przez przeciwciała anti-PD-1 procesów autoimmunizacyjnych w tarczycy nie został do tej pory dobrze wyjaśniony. W badaniu Orlov i wsp. [2] klasyczne cechy cichego bezbolesnego zapalenia tarczycy, które manifestowało się przejściową tyreotoksykozą, wystąpiły u 60% pacjentów, natomiast u pozostałych 40% udokumentowano fazę niedoczynności tarczycy. Wśród pacjentów z tyreotoksykozą przeciwciała przeciw receptorowi TSH (obecne w chorobie Gravesa-Basedowa) były ujemne, natomiast u 67% chorych wykazano obecność przeciwciał anti-TPO i anti-Tg. Przeciwciała te były dodatnie u wszystkich pacjentów, u których zidentyfikowano od początku niedoczynność tarczycy [2].

### Objawy i rozpoznanie

Typowo pojawia się bezbolesne zapalenie tarczycy, które manifestuje się przejściową tyreotoksykozą (niskie stężenie TSH, podwyższone stężenia  $fT_4$ ,  $fT_3$ ) [2, 15, 16]. Tyreotoksykoza może przebiegać bezobjawowo lub powodować kołatanie serca, chudnięcie, męczliwość czy nadmierną potliwość. Faza nadczynności tarczycy w przebiegu tyreotoksykozy ustępuje i prowadzi do eutyreozы lub częścię do niedoczynności tarczycy. U niektórych pacjentów zaburzenie czynności tarczycy po immunoterapii manifestuje się od początku niedoczynnością tego gruczołu, co objawia się: zmęczeniem, zaparciami, nietolerancją zimna, przyrostem masy ciała, wypadaniem włosów, zwolnieniem czynności serca.

W trakcie ostrej fazy cichego zapalenia tarczycy można stwierdzić w badaniu PET/TK w obrębie gruczołu tarczowego zwiększony metabolizm 18-fluorodeoksyglukozy [16]. W tych przypadkach w badaniu jodochowytności tarczycy stwierdza się zahamowany wychwyt  $^{131}I$ . Niestety badanie scyntygraficzne tarczycy u pacjentów onkologicznych jest rzadko miarodajne ze względu na często wykonywane u nich kontrolne badania tomografii komputerowej (TK) z podaniem jodowych środków kontrastowych [4, 5].

### Postępowanie

Rutynową ocenę funkcji tarczycy zaleca się zarówno przed podaniem niwolumabu, jak i każdej kolejnej dawki, z dodatkową oceną przeciwciał przeciw tarczycowym, szczególnie w wypadku stwierdzenia nieprawidłowego stężenia TSH (ryc. 1). Ostra faza zapalenia tarczycy przebiegająca z tyreotoksykozą jest najczęściej bezobjawowa i nie wymaga leczenia, lecz jedynie monitorowania TSH,  $fT_4$ ,  $fT_3$  [17]. W przypadkach objawowych, szczególnie

w razie tachykardii, należy włączyć  $\beta$ -adrenolityk (np. propranolol —  $3 \times 40$  mg *p.o.*). W rzadko występujących przypadkach ciężkiej nadczynności tarczycy należy zastosować glikokortykosteroidy (np. prednizon 1 mg/kg mc.). W piśmiennictwie opisano także kazuistyczne wystąpienie przełomu tarczycowego wyindukowanego leczeniem skojarzonym niwolumabem i ipilimumabem u pacjenta z czerniakiem w fazie rozsiewu. Pacjent ten wymagał leczenia  $\beta$ -adrenolitykiem, tyreostatykami oraz systemowo podawanymi glikokortykoidami, co doprowadziło do poprawy w zakresie wyników hormonów tarczycy oraz stanu klinicznego [18].

Należy także pamiętać, że obniżone stężenie TSH u pacjenta w trakcie immunoterapii może wynikać ze stosowania dużych dawek glikokortykoidów z powodu leczenia powikłań immunoterapii lub przerzutów nowotworu do mózgu. Niskie stężenie TSH w połączeniu z obniżonym stężeniem  $fT_4$  może świadczyć o wtórnej niedoczynności tarczycy w przebiegu zapalenia przysadki, co wymaga zawsze wykluczenia niedoczynności kory nadnerczy z oceną porannych stężeń kortyzolu i ewentualnie ACTH przed włączeniem substytucji L-tyroksyną.

Substytucję preparatem L-tyroksyny w przypadku objawowej pierwotnej niedoczynności tarczycy należy rozpocząć od dawki 25–50  $\mu$ g rano na czczo. Dawkę L-tyroksyny należy dostosowywać co 4–6 tygodni, tak aby uzyskać stężenie TSH mieszczące się w zakresie wartości referencyjnych. Pełna substytucyjna dawka L-tyroksyny wynosi średnio 1,6  $\mu$ g/kg masy ciała na dobę.

W przypadkach subklinicznej niedoczynności tarczycy oraz prawidłowo wyrównanej niedoczynności tarczycy nie ma przeciwwskazań do kontynuowania immunoterapii niwolumabem.

## Cukrzyca typu 1

### Częstość występowania

Autoimmunizacyjna cukrzyca jest rzadkim powikłaniem leczenia niwolumabem. W piśmiennictwie dostępne są opisy jedynie pojedynczych przypadków [19–22]. W badaniach klinicznych z zastosowaniem niwolumabu cukrzycę rozpoznano u 0,9% pacjentów, średnio po 4,4 miesiącach od włączenia immunoterapii. Wśród pacjentów leczonych skojarzeniem niwolumabu i ipilimumabu cukrzyca występowała częściej, bo u 1,5% chorych, średnio po 2,5 miesiącach od zastosowania leczenia [6].

### Patogeneza

Cukrzyca typu 1 jest spowodowana destrukcją komórek  $\beta$  trzustki przez autoreaktywne limfocyty T. Cukrzyca wyindukowana niwolumabem jest od początku insulinozależna i postępuje bardzo gwałtownie; inaczej

niż w typowej autoimmunizacyjnej cukrzycy typu 1 nie występuje w niej faza remisji. W tych gwałtownie postępujących przypadkach hiperglikemii można nie stwierdzić obecności przeciwciał przeciwwypowych, choć u pojedynczych pacjentów zidentyfikowano wykładniki zarówno komórkowej, jak i humoralnej aktywacji układu immunologicznego (obecność przeciwciał przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego) [19]. Dodatkowo stwierdzono, że pewne haplotypy w układzie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) sprzyjają rozwojowi cukrzycy indukowanej niwolumabem [23]. Niezbędne są jednak dalsze badania potwierdzające mechanizm powstawania tej endokrynopatii.

### Objawy i rozpoznanie

Cechą charakterystyczną cukrzycy indukowanej przeciwciałami anti-PD-1 jest bardzo gwałtowny wzrost glikemii z całkowitym brakiem wydzielania insuliny, potwierdzonym nieoznaczalnymi stężeniami peptydu C w momencie rozpoznania. Opisane zostały również przypadki kwasicy ketonowej jako pierwszego objawu cukrzycy indukowanej niwolumabem [19]. Onkolodzy muszą być świadomi możliwości wystąpienia tego powikłania i oznaczać rutynowo stężenie glukozy w trakcie immunoterapii (ryc. 1). Ważne jest, aby uczulić pacjentów na możliwość wystąpienia objawów, które mogą wynikać z rozwoju kwasicy ketonowej (wzmoczone pragnienie, poliuria, polidypsja, odwodnienie, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha), ponieważ jest to stan bezpośredniego zagrożenia życia. Piorunująca cukrzyca typu 1 jest podtypem cukrzycy charakteryzującej się kwasicą ketonową oraz gwałtownym przebiegiem, który prowadzi do pogorszenia następującego w ciągu kilku dni lub tygodni i wynika z całkowitego braku wydzielania insuliny. Ten podtyp cukrzycy został także opisany w przebiegu leczenia niwolumabem [21, 23]. Kryteria rozpoznania piorunującej cukrzycy zawierają: gwałtowny początek hiperglikemii z kwasicą ketonową, prawidłowy poziom hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) pomimo wysokiej glikemii oraz nieoznaczalne stężenie peptydu C.

Ważne jest odróżnienie często występujących objawów żołądkowo-jelitowych w trakcie stosowania niwolumabu wynikających na przykład z zapalenia jelita od objawów żołądkowo-jelitowych w przebiegu kwasicy ketonowej w piorunującej cukrzycy typu 1.

### Postępowanie

Nierozpoznana cukrzyca o piorunującym przebiegu prowadzi do zgonu pacjenta. Leczenie musi zostać podjęte natychmiast, tak jak w każdym przypadku cukrzycy typu 1 [22]. Typowe postępowanie obejmuje — podobnie jak w kwasicy ketonowej — ciągłą dożylną insulino-

terapię, dożylną nawodnienie, częste monitorowanie parametrów laboratoryjnych w celu wyrównania luki anionowej i zaburzeń elektrolitowych. Po uzyskaniu poprawy stanu klinicznego i ustąpieniu kwasicy można rozpocząć insulinoterapię metodą wielokrotnych podskórnych wstrzyknięć. Ważna jest współpraca onkologa i endokrynologa w celu koordynacji edukacji pacjenta oraz zaplanowania odpowiedniej kontroli ambulatoryjnej. Dalsze prowadzenie cukrzycy powinno być zindywidualizowane z uwzględnieniem stopnia odżywienia chorego, jego wiedzy oraz ogólnej prognozy co do przeżycia [19–21].

W przypadku dobrej kontroli cukrzycy leczenie niwolumabem może być kontynuowane [19–22].

### Podsumowanie

1. W przypadku podejrzenia zapalenia przysadki najważniejsze jest oznaczenie porannego kortyzolu. Niskie stężenie kortyzolu potwierdza rozpoznanie wtórnej niedoczynności nadnerczy, co wymaga pilnego włączenia substytucji hydrokortyzonem.
2. Nadczynność tarczycy w trakcie immunoterapii niwolumabem jest najczęściej przejściowa i nie wymaga stosowania tyreostatyków, lecz jedynie obserwacji lub zastosowania  $\beta$ -adrenolityków.
3. W przypadku wystąpienia niedoczynności tarczycy wskazane jest włączenie substytucji preparatem L-tyroksyny.
4. Współpraca między onkologiem klinicznym a endokrynologiem jest niezbędna w prowadzeniu pacjentów z powikłaniami endokrynnymi immunoterapii. Właściwe rozpoznanie zaburzeń hormonalnych i adekwatna substytucja hormonalna mogą przyczynić się do poprawy rokowania pacjentów onkologicznych, u których wystąpiły powikłania endokrynnie immunoterapii.

### Piśmiennictwo

1. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(1): 23–34, doi: [10.1056/nejmoa1504030](https://doi.org/10.1056/nejmoa1504030).
2. Orlov S, Salari F, Kashat L, et al. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(5): 1738–1741, doi: [10.1210/jc.2014-4560](https://doi.org/10.1210/jc.2014-4560), indexed in Pubmed: 25751110.
3. Weber JS, Postow M, Lao CD, et al. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. *Oncologist.* 2016; 21(10): 1230–1240, doi: [10.1634/theoncologist.2016-0055](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0055), indexed in Pubmed: 27401894.
4. Kottschade L, Brys A, Peikert T, et al. Midwest Melanoma Partnership. A multidisciplinary approach to toxicity management of modern immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Melanoma Res.* 2016; 26(5): 469–480, doi: [10.1097/CMR.0000000000000273](https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000273), indexed in Pubmed: 27306502.
5. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, et al. Cancer immunotherapy — immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13(4): 195–207, doi: [10.1038/nrendo.2016.205](https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.205), indexed in Pubmed: 28106152.

6. OPDIVO®(nivolumab) Prescribing Information. [https://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_opdivo.pdf](https://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf) (10/2016).
7. Corseillo SM, Barnabei A, Marchetti P, et al. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(4): 1361–1375, doi: [10.1210/jc.2012-4075](https://doi.org/10.1210/jc.2012-4075), indexed in Pubmed: [23471977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23471977/).
8. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(8): 711–723, doi: [10.1056/NEJMoa1003466](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466), indexed in Pubmed: [20525992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525992/).
9. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis. *Pituitary* 2016; 19: 82–92.
10. Torino F, Barnabei A, Paragliola RM, et al. mAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169: R153–R164.
11. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(11): 4078–4085, doi: [10.1210/jc.2014-2306](https://doi.org/10.1210/jc.2014-2306), indexed in Pubmed: [25078147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25078147/).
12. Nishimura H, Honjo T. PD-1: an inhibitory immunoreceptor involved in peripheral tolerance. *Trends Immunol.* 2001; 22(5): 265–268, doi: [10.1016/s1471-4906\(01\)01888-9](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(01)01888-9), indexed in Pubmed: [11323285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11323285/).
13. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med.* 2014; 6(230): 230ra45, doi: [10.1126/scitranslmed.3008002](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008002), indexed in Pubmed: [24695685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24695685/).
14. Okano Y, Satoh T, Horiguchi K, et al. Nivolumab-induced hypophysitis in a patient with advanced malignant melanoma. *Endocr J.* 2016; 63(10): 905–912, doi: [10.1507/endocrj.EJ16-0161](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0161), indexed in Pubmed: [27440480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27440480/).
15. Yamauchi I, Sakane Y, Fukuda Y, et al. Clinical Features of Nivolumab-Induced Thyroiditis: A Case Series Study. *Thyroid.* 2017; 27(7): 894–901, doi: [10.1089/thy.2016.0562](https://doi.org/10.1089/thy.2016.0562), indexed in Pubmed: [28537531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28537531/).
16. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-Induced Thyroiditis: Comprehensive Clinical Review and Insights Into Underlying Involved Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(8): 2770–2780, doi: [10.1210/jc.2017-00448](https://doi.org/10.1210/jc.2017-00448), indexed in Pubmed: [28609832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28609832/).
17. Morganstein DL, Lai Z, Spain L, et al. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017; 86(4): 614–620, doi: [10.1111/cen.13297](https://doi.org/10.1111/cen.13297), indexed in Pubmed: [28028828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28028828/).
18. McMillen B, Dhillon MS, Yong-Yow S. A rare case of thyroid storm. *BMJ Case Rep.* 2016; 2016: 10.1136/bcr-2016, doi: [10.1136/bcr-2016-214603](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214603), indexed in Pubmed: [27090545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27090545/).
19. Hughes J, Vudattu N, Sznol M, et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care.* 2015; 38(4): e55–e57, doi: [10.2337/dc14-2349](https://doi.org/10.2337/dc14-2349), indexed in Pubmed: [25805871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25805871/).
20. Godwin JL, Jaggi S, Sirisena I, et al. Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer. *J Immunother Cancer.* 2017; 5: 40, doi: [10.1186/s40425-017-0245-2](https://doi.org/10.1186/s40425-017-0245-2), indexed in Pubmed: [28515940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28515940/).
21. Okamoto M, Okamoto M, Gotoh K, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus with anti-programmed cell death-1 therapy. *J Diabetes Investig.* 2016; 7(6): 915–918, doi: [10.1111/jdi.12531](https://doi.org/10.1111/jdi.12531), indexed in Pubmed: [27181090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27181090/).
22. Miyoshi Y, Ogawa O, Oyama Yu. Nivolumab, an Anti-Programmed Cell Death-1 Antibody, Induces Fulminant Type 1 Diabetes. *Tohoku J Exp Med.* 2016; 239(2): 155–158, doi: [10.1620/tjem.239.155](https://doi.org/10.1620/tjem.239.155), indexed in Pubmed: [27297738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27297738/).
23. Lowe JR, Perry DJ, Salama AKS, et al. Genetic risk analysis of a patient with fulminant autoimmune type 1 diabetes mellitus secondary to combination ipilimumab and nivolumab immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2016; 4: 89, doi: [10.1186/s40425-016-0196-z](https://doi.org/10.1186/s40425-016-0196-z), indexed in Pubmed: [28031819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28031819/).