

Received: 08.03.2020
Accepted: 09.11.2020
Published: 18.03.2021

Endokrynologiczne powikłania nowych terapii przeciwnowotworowych

Endocrine complications of new anticancer therapies

Michał Miner, Michał Elbaum, Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, Eliza Kubicka

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie:

Badanie i poznawanie skomplikowanych mechanizmów molekularnych i immunologicznych procesów nowotworowych umożliwia wprowadzanie nowych terapii przeciwnowotworowych. W leczeniu chorych na nowotwory coraz częściej stosuje się terapie celowane molekularnie inhibitorami kinaz tyrozynowych i inhibitorami mTOR oraz immunoterapię z użyciem inhibitorów punktów kontrolnych CTLA-4 (cytotoxic T-cell antigen-4) i PD-1/PD-L1 (programmed death receptor 1/programmed death ligand 1). Nowe leki przeciwnowotworowe zajmują miejsce konwencjonalnej chemioterapii i znalazły już zastosowanie w zwalczaniu wielu nowotworów m.in. raka tarczycy, wątrobowokomórkowego, niedrobnokomórkowego raka płuca, nerki, pęcherza moczowego, czerniaka, raka piersi, ostrej i przewlekłej białaczki szpikowej. Stosowanie tych leków jest mniej toksyczne od klasycznej chemioterapii, ale może wywoływać działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, sercowo-naczyniowego, oddechowego, skóry, a także powikłania endokrynologiczne. Większość działań niepożądanych nowych terapii przeciwnowotworowych to zaburzenia łagodne i umiarkowane, ale zdarzają się również ciężkie i zagrażające życiu. Endokrynopatie są jednymi z częstszych działań niepożądanych omawianych metod leczenia. Mogą dotyczyć wielu gruczołów wydzielania wewnętrznego (przysadka, tarczyca, przytarczyce, nadnercza, trzustka) i wywoływać zarówno przemijające jak i trwałe zaburzenia.

W artykule wykorzystano informacje z bazy PubMed o endokrynologicznych powikłaniach nowych terapii przeciwnowotworowych.

Słowa kluczowe:

inhibitory mTOR, inhibitory kinazy tyrozynowej, inhibitory punktów kontrolnych, powikłania endokrynologiczne, zaburzenia funkcji tarczycy, zapalenia przysadki

Summary:

Studying and analyzing of complex molecular mechanisms and immunological processes of cancer enables oncology to introduce new cancer therapies. In the treatment of cancer, we successively increase the use of targeted therapies with tyrosine kinase inhibitors and mTOR inhibitors and immunotherapy using checkpoint inhibitors CTLA-4 (cytotoxic T-cell antigen-4) and PD-1/PD-L1 (programmed death receptor 1/programmed death ligand 1). New anticancer drugs gradually replace conventional chemotherapy and have already found application in the treatment of many cancers, including thyroid cancer, hepatocellular carcinoma, non-small cell lung cancer, kidney cancer, bladder cancer, melanoma, breast cancer, acute and chronic myelogenous leukemia. The use of these drugs is less toxic than classical chemotherapy, but it can cause gastrointestinal, cardiovascular, respiratory, skin and endocrine complications. Most of the side effects of new cancer therapies are mild and moderate disorders, however some might be severe and life-threatening. Endocrinopathies are one of the more common side effects of these treatments. They can affect many endocrine glands (pituitary, thyroid, parathyroid, adrenal, pancreas) and cause both transient and permanent disorders.

Keywords:

mTOR inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, immune checkpoint inhibitors, endocrinological side-effects, thyroid dysfunction, hypophysitis

GICID | 01.3001.0014.8121
DOI: | 10.5604/01.3001.0014.8121
Word count: | 5 975
Tables: | –
Figures: | –
References: | 77

Adres autora: Michał Miner, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wybrzeże Ludwika Pasteura 4, 50-367 Wrocław; e-mail: michal.miner@umed.wroc.pl

WSTĘP

Dynamiczny rozwój w onkologii dokonuje się dzięki zastosowaniu nowych terapii przeciwnowotworowych. Dokładniejsze poznawanie mechanizmów molekularnych i immunologicznych nowotworów umożliwia wprowadzanie leczenia celowanego i immunoterapii zamiast konwencjonalnej chemioterapii w określonych sytuacjach klinicznych. Lekami o coraz większym znaczeniu w onkologii są inhibitory kinaz tyrozynowych, inhibitory mTOR oraz inhibitory punktów kontrolnych. W ostatnich latach zarejestrowano kilkadziesiąt nowych substancji, a kolejne znajdują się na różnych etapach badań klinicznych. Nowe terapie przeciwnowotworowe są już stosowane w leczeniu raka: tarczycy, wątrobowokomórkowego, guza desmoidalnego, niedrobnokomórkowego raka płuca, nerki, pęcherza moczowego, piersi, czerniaka, ostrej i przewlekłej białaczki szpikowej, nowotworów głowy i szyi i in. [13, 37, 55].

Istotnym problemem klasycznej chemioterapii jest znaczna toksyczność leków, cytostatyki działają na wszystkie szybko dzielące się komórki, przede wszystkim komórki guza, ale także na komórki innych tkanek. Z tego względu większość tych leków wywołuje charakterystyczne działania niepożądane. Do najczęstszych objawów po podaniu większości cytostatyków należą: nudności i wymioty, zaburzenia czynności szpiku kostnego (leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), uszkodzenie błon śluzowych, wyłysienie. Nowe leki przeciwnowotworowe są grupą substancji, które hamują rozwój i progresję nowotworów wykorzystując mechanizmy molekularne i immunologiczne. W porównaniu do klasycznej chemioterapii terapie molekularne cechują się mniejszą toksycznością i wywołują odmienne działania niepożądane. Do najczęstszych należą objawy ze strony układu pokarmowego, sercowo-naczyniowego, oddechowego, skórne, a także zaburzenia endokrynologiczne [53, 62, 66].

TERAPIA CELOWANA: INHIBITORY KINAZ TYROZYNOWYCH I INHIBITORY mTOR

Kinazy tyrozynowe to grupa enzymów, których mechanizm działania polega na fosforylacji białek docelowych z użyciem ATP. Są ważnymi mediatorami przekazywania sygnałów prowadzących do proliferacji, różnicowania, metabolizmu i programowej śmierci komórek. W patogenezie wielu nowotworów stwierdzono zaburzenia

funkcjonowania kinaz tyrozynowych, co powoduje niekontrolowany wzrost i proliferację komórek nowotworowych. Inhibitory kinaz tyrozynowych wiążąc się w centrum katalitycznym enzymu zapobiegają aktywacji kinazy hamują kaskadę białek przekazujących sygnał do jądra komórkowego. Blokowanie szlaku kinaz tyrozynowych stało się istotnym celem do powstania nowych leków przeciwnowotworowych. Można wyróżnić inhibitory kinaz niereceptorowych (imatynib, dasatynib) skierowane przeciwko białku fuzyjnemu Bcr-Abl oraz inhibitory kinaz receptorowych (gefitinib, erlotynib, sorafenib, sunitynib i in.), których celem molekularnym są receptory: naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR) lub płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) [56, 58, 65].

Kinaza mTOR, tzw. ssaczy cel rapamycyny (mammalian target of rapamycin) jest kinazą serynowo-treoninową pełniącą istotną rolę w regulacji wzrostu i proliferacji komórek. Kinaza mTOR funkcjonuje w postaci dwóch różnych kompleksów białkowych, mTORC1 i mTORC2. Aktywność kinazy mTOR jest kontrolowana przez czynniki wzrostu, takie jak insulina, insulinopodobny czynnik wzrostu 1 i 2. W patogenezie wielu nowotworów i stwardnienia guzowatego dochodzi do zaburzenia regulacji szlaku mTOR, powodującego wzmożoną ekspresję VEGF i promocję angiogenezy. Stosowane w onkologii inhibitory mTOR (sirolimus, ewerolimus) wiążą się z białkiem cytozolowym FKBP12, tworząc kompleks hamujący aktywację mTOR i patologiczną angiogenezę [25, 27].

IMMUNOTERAPIA: INHIBITORY PUNKTÓW KONTROLNYCH

Nowotwór może być rozpoznawany przez układ immunologiczny, który może regulować, a nawet eliminować komórki nowotworowe. Jednak niektóre nowotwory mogą wymykać się spod kontroli układu immunologicznego poprzez wpływ na punkty kontroli immunologicznej (immune checkpoints), takie jak PD-1, CTLA-4, LAG-3 (lymphocyte activation gene-3), TIM-3 (T cell immunoglobulin mucin-3) [48]. Są to białka ulegające zwiększonej ekspresji na powierzchni aktywowanych limfocytów T. Działają na różnych etapach odpowiedzi immunologicznej i regulują czas trwania oraz stopień aktywności limfocytów. CTLA-4 jest białkiem hamującym aktywność limfocytów, jego nadekspresja jest stwierdzana na powierzchni limfocytów w przebiegu niektórych nowotworów.

PD-1 (programmed death receptor-1) to białkowy receptor na komórkach immunokompetentnych, który łączy się z ligandami PD-L1 i PD-L2 również hamuje aktywność limfocytów. Ligandy są obecne na powierzchni komórek organizmu. PD-L1 i PD-L2 są wykrywane także na komórkach nowotworowych, co umożliwia im zahamowanie odpowiedzi i ucieczkę spod nadzoru układu immunologicznego. Odkrycie przeciwciał monoklonalnych będących inhibitorami punktów kontrolnych stało się prawdziwym przełomem współczesnej onkologii. Obecnie stosowane są inhibitory CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab), PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) i PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durwalumab); prowadzone są badania nad innymi punktami kontroli immunologicznej, które zostaną nowymi potencjalnymi celami immunoterapii nowotworów [16, 37, 39].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE NOWYCH TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWYCH

Terapie molekularne wykorzystują odmienne od klasycznej chemioterapii mechanizmy działania. Zastosowanie leczenia celowanego i immunoterapii może wywoływać we wszystkich tkankach rozwój stanu zapalnego i reakcji autoimmunizacyjnych. W związku z tym nowe terapie przeciwnowotworowe cechuje charakterystyczny profil działań niepożądanych, ogólnie wykazują mniejszą toksyczność i są lepiej tolerowane przez pacjentów. Swoistość narządowa, częstość występowania, ciężkość objawów zależą od konkretnego leku, jego dawki, a także od rodzaju nowotworu. Do oceny ciężkości działań niepożądanych występujących po zastosowaniu terapii przeciwnowotworowych stosowana jest skala CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Skala jest pięciostopniowa, dzieli działania niepożądane na:

1. łagodne, 2. umiarkowane, 3. ciężkie, 4. zagrażające życiu, 5. śmiertelne.

Większość działań niepożądanych nowych terapii przeciwnowotworowych jest klasyfikowanych jako łagodne i umiarkowane, chociaż występują również powikłania ciężkie i zagrażające życiu [26, 38].

Do najczęstszych działań niepożądanych stosowania terapii celowanych należą wysypki, biegunki, nadciśnienie tętnicze i hepatotoksyczność. Toksyczność leczenia inhibitorami kinaz może powstawać w dwóch mechanizmach: on-target oraz off-target. Toksyczność on-target jest skutkiem działania na cel terapeutyczny, czyli jest związana z bezpośrednim oddziaływaniem na określoną kinazę. Natomiast toksyczność off-target to skutek nieselektywnego działania, prowadząca do hamowania wielu innych kinaz tyrozynowych poza kinazą docelową [24, 42, 52, 62].

Terapie z użyciem inhibitorów punktów kontrolnych mogą powodować objawy narządowe związane z nadreaktywnością układu immunologicznego (immune-related adverse effects IRAEs). Najczęściej dotyczą skóry (wysypka, świąd, bielactwo, łysienie plackowate) i układu

pokarmowego (biegunki, zapalenie jelit, hepatotoksyczność). Obserwuje się je nawet u 40-50% leczonych inhibitorami CTLA-4. Powikłania endokrynologiczne pojawiają się u 5-10% pacjentów leczonych inhibitorami punktów kontrolnych. Rzadziej występują powikłania płucne (zapalenia śródmiąższowe), kardiologiczne (kardiomiopatia, zaburzenia rytmu, niewydolność serca, zapalenie mięśnia sercowego), reumatologiczne (zapalenia naczyń, zapalenia stawów), a także nefrotoksyczność i neurotoksyczność [66].

Zespół uwalniania cytokin (cytokine release syndrome CRS), zwany także „burzą cytokinową” jest najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym obserwowanym w czasie terapii onkologicznych inhibitorami kinaz i punktów kontrolnych. Jest to systemowa reakcja zapalna występująca po podaniu leku, objawiająca się gorączką, zmęczeniem, nudnościami, wymiotami, biegunką wysypką, hipotensją, tachykardią. Przy cięższych przypadkach przebiegających z drgawkami i/lub zaburzeniami świadomości, może być to stan zagrażający życiu. Leczenie polega na postępowaniu objawowym i podaniu kortykosteroidów. Śmiertelne skutki stosowania inhibitorów punktów kontrolnych są rzadkie, według aktualnych doniesień występują u 0,3–1,3% pacjentów [66, 73].

INHIBITORY mTOR; ZABURZENIA ENDOKRYNOLOGICZNE

Terapia inhibitorami mTOR wiąże się ze słabo nasilonymi ogólnymi działaniami niepożądanymi [6]. Najczęściej zgłaszanymi powikłaniami były: zapalenie błon śluzowych, wysypka, zaburzenia metaboliczne, trombocytopenia, zmęczenie oraz anemia [49]. W analizie dostępnych publikacji przeprowadzonej przez Sivendran i wsp., stwierdza się 4,5-krotny wzrost występowania zaburzeń metabolicznych, takich jak hiperglikemia oraz hiperlipidemia, w porównaniu do grupy kontrolnej [64]. Mechanizm odpowiedzialny za powstawanie hiperglikemii związany jest z zmniejszoną wrażliwością mięśni na insulinę oraz zmniejszoną sekrecją insuliny przez komórki β trzustki [23]. Hiperglikemię częściej obserwowano u pacjentów stosujących przewlekłe rapamycynę (sirolimus)/ewerolimus, szczególnie przy zastosowaniu wysokich dawek. Ryzyko rozwoju cukrzycy może wzrastać w przypadku łączenia tej grupy leków z innymi lekami na przykład inhibitorami kalcyneuryny [35, 71].

Pojawiły się opracowania, które wykazują, że rapamycyna działa prozdrowotnie wydłużając życie. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że jej stosowanie, wiązało się ze zmniejszoną częstością występowania powikłań cukrzycowych, w tym nefropatii oraz retinopatii cukrzycowej. Pojawiły się opinie, że metaboliczne działanie rapamycyny jest podobne do obserwowanego w trakcie długotrwałego głodzenia [7, 8].

Ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy (12-50% przypadków) oraz zaburzeń lipidowych (7-88% przypadków) u pacjentów stosujących tę grupę leków w leczeniu przeciwnowotworowym, wskazane jest wykonywanie badań kontrolnych. Nie opisano występowania innych endokrynopatii w trakcie leczenia inhibitorami mTOR [12].

INHIBITORY KINAZ TYROZYNOWYCH; ZABURZENIA ENDOKRYNOLOGICZNE

Objawy niepożądane związane ze stosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych występują nawet u 74% pacjentów. Wśród nich najczęściej stwierdza się zmiany skórne, zmęczenie, biegunki, obrzęki oraz hepatotoksyczność. Poważnym, ale rzadko występującym powikłaniem jest wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc [20, 36, 41, 58, 76].

Do najczęściej występujących endokrynologicznych powikłań zalicza się zaburzenia funkcji tarczycy, głównie niedoczynność gruczołu, które stwierdza się u 10–80% pacjentów. Częstość ich występowania jest różna dla poszczególnych substancji i wynosi dla sunitynibu 20–85%, dla sorafenibu 8–27%, dla aksytynibu do 19%, dla pazopanibu do 18% [14, 21, 41, 50, 60, 67, 72].

Istnieje wiele hipotez na temat mechanizmu powstawania niedoczynności tarczycy w trakcie stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych. Opisuje się naczyniowy mechanizm uszkodzenia tkanki tarczycowej, spowodowany niedokrwieniem gruczołu na skutek zmniejszenia gęstości drobnych naczyń krwionośnych. Może to prowadzić do rozwoju zmian zapalnych, powstawania łagodnych zmian ogniskowych w miększu oraz ogólnego zmniejszenia objętości gruczołu [31, 45, 46]. Inne badania sugerują, że za rozwój niedoczynności tarczycy może odpowiadać zmniejszony wychwyt jodu w czasie stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych [47]. Opisuje się również wpływ tej grupy leków na przyspieszony obwodowy metabolizm wolnych hormonów tarczycy przez zwiększenie aktywności dejodynazy jodotyroninowej typu 3 [1, 29]. Ponadto w przypadku sunitynibu wykazano, że zmniejszenie syntezy wolnych hormonów może wynikać z hamowania aktywności peroksydazy tarczycowej [74]. Wśród innych przyczyn podwyższonego TSH rozpatruje się zwolniony rozkład tyreotropiny poprzez wpływ na zależną od kinaz tyrozynowych endocytozę glikoprotein w komórkach wątroby [70]. W czasie stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych obserwuje się zwiększenie zapotrzebowania na hormony tarczycy w centralnym układzie nerwowym, które wynika z hamowania przeźłobowego transportera MCT8 biorącego udział w transporcie T4 i T3 przez barierę krew-mózg [10]. Stwierdzone przez Shu i wsp. wiązanie się tej grupy leków z receptorem kwasu retinowego w pozostałych komórkach, może zakłócać działanie heterodimerów receptorów hormonów tarczycy i kwasu retinowego, biorących udział w przesyłaniu sygnałów do komórki [63].

Inhibitory kinaz tyrozynowych w początkowej fazie leczenia mogą wywoływać przejściową tyreotoksykozę, głównie z powodu inicjowania procesu zapalnego w tarczycy i uwolnienia się hormonów z uszkodzonego miększu gruczołu. W trakcie kontynuacji leczenia tyreotoksykoza może przechodzić w hypotyreozę. Istnieją doniesienia o dłuższym średnim czasie wolnym od progresji choroby nowotworowej u pacjentów, u których rozwinęła się niedoczynność tarczycy w trakcie leczenia niż u pacjentów bez dysfunkcji tarczycy [14].

W leczeniu niedoczynności tarczycy indukowanej inhibitorami kinaz tyrozynowych stosuje się l-tyroksynę. W celu dobrania dawki powinno się kierować stężeniami wolnych hormonów oraz obrazem klinicznym. Stężenia TSH z wymienionych wyżej przyczyn mogą być nadmiernie podwyższone [54].

Ukazało się dotychczas jedno badanie sugerujące wpływ sunitynibu na gospodarkę wapniowo-fosforanową. W badaniu przeprowadzonym przez Baldazzi i wsp. u 18 z 26 pacjentów z przerzutami raka jasnokomórkowego nerki w czasie leczenia sunitynibem zaobserwowano podwyższony poziom parathormonu, przy prawidłowym stężeniu wapnia w surowicy oraz niskich lub nieznaczalnych stężeniach wapnia w moczu. U 6 z 18 pacjentów wystąpiła hipofosfatemia. W trakcie leczenia stężenia parathormonu utrzymywały się na stałych poziomach, a po zakończeniu terapii wróciły do normy w ciągu kilku miesięcy [4].

Działanie inhibitorów kinazy tyrozynowej na gospodarkę węglowodanową jest różne dla poszczególnych substancji. Hiperglikemia obserwowana była najczęściej w trakcie leczenia nilotynibem i występowała u 4–36% pacjentów. Dokładny mechanizm nie jest jeszcze znany, ale obserwowano zmniejszenie wydzielania insuliny oraz insulinooporność.

Hipoglikemia oraz ogólna poprawa kontroli cukrzycy (normalizacja glikemii, spadek hemoglobiny glikowanej) były najczęściej stwierdzane w trakcie leczenia imatynibem oraz sunitynibem. W przypadku imatynibu opisywano wydłużenie życia komórek β trzustki przez hamowanie włóknienia oraz apoptozy komórek, zwiększenie insulino-wrażliwości i stężenia adiponektyny i aktywności PPAR- γ . Sunitynib zmniejszał natomiast intensywność stanu zapalnego komórek β . Wystąpienie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, ze względu na ich łagodny przebieg przeważnie wymaga modyfikacji dotychczasowej terapii hipoglikemizującej lub włączenia leczenia, rzadko wymaga zaprzestania terapii onkologicznej [11, 22].

INHIBITORY PUNKTÓW KONTROLNYCH; ZABURZENIA ENDOKRYNOLOGICZNE

Do najczęstszych zaburzeń endokrynologicznych występujących w czasie immunoterapii nowotworów należą zapalenia przysadki z niedoczynnością gruczołu. Częstość występowania zapaleń przysadki według najnowszych metaanaliz ocenia się na 3,25%, a 0,44% to zapalenia o przebiegu ciężkim lub zagrażającym życiu. Zaburzenie to jest częstsze podczas leczenia inhibitorami CLTA-4, obserwowano je u 4,53% pacjentów, z tego u 0,78% chorych przebiega w sposób ciężki (3-4 stopień wg CTCAE). Przy zastosowaniu inhibitorów PD-1 i PD-L1 zapalenia przysadki stwierdza się u mniej niż 1%, a u 0,1% poddanych leczeniu anty-PD-1 mają one charakter ciężki. Stwierdzono także, że dysfunkcja przysadki występuje częściej jako powikłanie terapii kombinowanych

inhibitorami punktów kontrolnych, u 7,68% pacjentów, a 1,66% to przypadki ciężkie. Największy potencjał wywołania zapaleń przysadki, nawet u 5,6% pacjentów, ma ipilimumab, inhibitor CTLA-4 [5, 17, 43]. Wtórne do zapalenia zaburzenia funkcji przysadki dotyczą przede wszystkim niedoczynności przedniego płata, która jest obserwowana w ponad 70% przypadków, natomiast moczówka prosta jest bardzo rzadkim powikłaniem. Nawet u 45% pacjentów choroba może przebiegać bezobjawowo, mimo stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych odchyśleń. Niedobór ACTH, TSH i FSH/LH występuje u odpowiednio 91, 84 i 83% pacjentów [30, 32, 59]. U chorych leczonych inhibitorami CTLA-4 niedobór ACTH zwykle współistnieje z niedoborami TSH i gonadotropin. W wyniku leczenia anty-PD-1 lub anty-PD-L1 zwykle rozwija się izolowany niedobór ACTH. Do objawów zgłaszanych przez chorych należą: nudności, wymioty, utrata masy ciała, hipotonia, hipoglikemia, bóle głowy i zaburzenia pola widzenia. Bardzo ważnym objawem w badaniach laboratoryjnych jest hiponatremia. Czas wystąpienia niedoczynności przysadki różni się w zależności od zastosowanej terapii, u pacjentów przyjmujących anty-CTLA-4 rozwija się w większości przypadków w ciągu 10 tygodni od rozpoczęcia leczenia, natomiast podczas stosowania anty-PD-1 i anty-PD-L1 najczęściej ujawniają się po kilku miesiącach, a nawet po roku [3]. W badaniu MR przysadka może być prawidłowych rozmiarów, jednak przeważnie jest nieznacznie powiększona. Rozpoznanie stawia się na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych i obrazowych oraz czasowego związku z zastosowaną immunoterapią. W niedoczynności przysadki wykorzystuje się substytucję hormonalną, u pacjentów ze znacznym powiększeniem przysadki, bólami głowy i zaburzeniami pola widzenia dołącza się glukokortykosteroidy w wyższych niż substytucyjne dawkach. W większości przypadków nie ma konieczności przerywania leczenia onkologicznego. Funkcja osi tyreotropowej i gonadotropowej wraca do normy, natomiast niedobór ACTH jest na ogół trwały i wymagana jest przewlekła substytucja hydrokortyzonu. Po dwóch miesiącach można również oczekiwać normalizacji obrazu przysadki w badaniu rezonansem magnetycznym [59, 69].

Pierwotne zaburzenia funkcji tarczycy są powszechnie występującymi powikłaniami leczenia inhibitorami punktów kontrolnych. Zapalenie tarczycy (tyroiditis) wywołane inhibitorami punktów kontrolnych ma charakter destrukcyjny. Cechuje się szybkim rozwojem przeważnie bezobjawowej fazy nadczynności (zwykle po 2-6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia), której mediana czasu trwania wynosi 6 tygodni. W leczeniu objawowej tyreotoksykozy stosuje się beta-adrenolityki. Następnie ujawnia się niedoczynność tarczycy (po 10-17 tygodniach od rozpoczęcia immunoterapii), która może wymagać substytucji hormonalnej do końca życia. Przebieg zapalenia destrukcyjnego ma bardziej dynamiczny przebieg w terapiach kombinowanych [3, 15, 28]. Inhibitory PD-1 i PD-L1 wywołują zaburzenia funkcji tarczycy częściej niż anty-CTLA-4. Niedoczynność tarczycy jest stwierdzana u 8,0% leczonych niwolumabem, 8,5%

pembrolizumabem, 6,0% atezolizumabem, 4,7% durwolumabem i 3,8% ipilimumabem. Nadczynność tarczycy pojawia się rzadziej, odpowiednio: w 2,8% dla niwolumabu, 3,7% dla pembrolizumabu i 1,4% dla ipilimumabu. Zaburzenia tarczycowe są częstsze przy zastosowaniu terapii kombinowanych: ipilimumab z niwolumabem wywołują niedoczynność tarczycy u 16,4%, a nadczynność u 9,4% leczonych, natomiast ipilimumab z pembrolizumabem są przyczyną niedoczynności tarczycy u 15,1%, a nadczynności u 10,4% chorych [17]. W patogenezie zaburzeń funkcji tarczycy indukowanych inhibitorami punktów kontrolnych rozważany jest związek z istniejącą wcześniej autoimmunologiczną chorobą tarczycy. Liczne badania wskazują, że zaburzenia funkcji tarczycy są częstsze u pacjentów, którzy przed rozpoczęciem leczenia mają dodatnie miano przeciwciał przeciw tyreoglobulinie (anty-Tg) i przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) [3, 15, 33]. Najnowsze dane sugerują, że wystąpienie thyroiditis może prognozować lepszą odpowiedź na leczenie inhibitorami PD-L1 nowotworów litych [2]. Opisywane są również przypadki indukowanej inhibitorami CTLA-4 i PD-1 choroby Gravesa-Basedowa i orbitopatii tarczycowej. U większości pacjentów stwierdzano ujemne miano przeciwciał przeciwko receptorowi TSH (TRAb), zatem w diagnostyce użyteczne było badanie USG i scyntygrafia tarczycy. W chorobie Gravesa-Basedowa wymagane jest stosowanie leków przeciwtarczycowych (tiamazol), pacjenci z orbitopatią dobrze reagowali na steroidoterapię systemową [9, 51, 61, 75].

Pierwotna niewydolność kory nadnerczy jest rzadkim powikłaniem immunoterapii, pojawia się u 0,8-2% pacjentów. Przy stosowaniu terapii kombinowanych częstość ta wzrasta do 5,2-7,6%. Może się rozwinąć po 10-16 tygodniach od rozpoczęcia terapii. Objawy są nieswoiste: zmęczenie, osłabienie siły mięśniowej, utrata masy ciała, nudności, wymioty i hipotensja. Leczenie polega na substytucji hydrokortyzonu i fludrokortyzonu. Wystąpienie przełomu nadnerczowego jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu i wymaga natychmiastowego przerywania immunoterapii, hospitalizacji chorego. Wznowienie immunoterapii można rozważyć po ustabilizowaniu stanu chorego. Cukrzyca typu 1 jest skutkiem ubocznym immunoterapii obserwowanym u około 1% pacjentów. Większość przypadków pojawia się podczas leczenia anty-PD-1, zdecydowanie rzadziej anty-CTLA-4. Cukrzyca może się pojawić od 2 tygodni do 1,5 roku po rozpoczęciu leczenia. Objawy są typowe: wzmożone pragnienie, wielomocz, utrata masy ciała, odwodnienie, często pierwszą manifestacją kliniczną jest kwasica ketonowa. Pacjent wymaga niezwłocznego włączenia insulinoaterapii. Destrukcja wysp beta trzustki jest nieodwracalna i chorzy wymagają przewlekłego stosowania insuliny. Przeciwciała charakterystyczne dla cukrzycy typu 1 są wykrywane prawie u połowy pacjentów, najczęściej przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD). Warto zaznaczyć, że u części pacjentów chorujących wcześniej na cukrzycę typu 2 może pogorszyć się kontrola glikemii [3, 17, 18, 34].

Ponadto w literaturze dostępne są opisy przypadków innych, rzadziej występujących endokrynopatii. Piranavan i wsp. opisali przypadek ostrej hipokalcemii w przebiegu autoimmunologicznej niedoczynności przytarczyc w trakcie leczenia niwolumabem [57]. U pacjenta leczonego azetolizumabem rozpoznano autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruzołowej typu 2 (APS-2), z chorobą Addisona i cukrzycą typu 1 [40]. Lupu i wsp. przedstawili pacjenta poddanego leczeniu skojarzonemu (ipilimumab i niwolumab) z przemijającym ACTH-zależnym zespołem Cushinga, u którego po kilku tygodniach rozwinęła się wtórna niedoczynność kory nadnerczy [44].

Inhibitory punktów kontrolnych wywołują zapalenia przysadki objawiające się głównie niedoczynnością hormonalną przedniego płata, ale opublikowano również prace opisujące przypadki rozwoju moczówki prostej centralnej w trakcie terapii ipilimumabem i awelumabem [68, 77]. Deligiorgi i wsp. opisali dwa przypadki ciężkiej hiperkalcemii PTHrP-zależnej u pacjentów leczonych niwolumabem [19]. Mimo że wyżej wymienione endokrynopatie występowały bardzo rzadko, to warto zauważyć, iż wszystkie wiązały się z wystąpieniem ostrych, potencjalnie zagrażających życiu stanów.

PODSUMOWANIE

Terapie celowane molekularnie i immunoterapia są coraz powszechniej stosowane w onkologii. W związku z tym liczba pacjentów z powikłaniami tych metod leczenia nowotworów będzie w najbliższych latach szybko wzrastać. Niezwykle ważna jest multidyscyplinarna opieka i współpraca lekarzy różnych specjalności z onkologami. Powikłania endokrynologiczne mogą się pojawić wkrótce po rozpoczęciu leczenia onkologicznego, ale także po kilku, nawet kilkunastu miesiącach. Przy stosowaniu terapii kombinowanych można się spodziewać częstszego i wcześniejszego wystąpienia powikłań. Należy pamiętać, że objawy rozwijających się endokrynopatii mogą być nieswoiste, maskowane przez chorobę podstawową, z tego powodu ważne jest okresowe monitorowanie podstawowych parametrów hormonalnych i biochemicznych (TSH, FT4, kortyzol poranny, jonogram). Warto też pamiętać o możliwości nagłego rozwoju ciężkich zagrażających życiu stanów, takich jak ostra niewydolność kory nadnerczy, przełom tyreotoksyczny czy kwasica ketonowa, wymagających hospitalizacji pacjenta, przerwania, a nawet zakończenia terapii danym lekiem. Większość chorych z endokrynologicznymi powikłaniami będzie wymagała przewlekłej substytucji hormonalnej i okresowej kontroli endokrynologicznej.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abdulrahman R.M., Verloop H., Hoftijzer H., Verburg E., Hovens G.C., Corssmit E.P., Reiners C., Gelderblom H., Pereira A.M., Kapiteijn E., Romijn J.A., Visser T.J., Smit J.W.: Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010; 95: 3758–3762
- [2] Angell T.E.: Thyroiditis while receiving programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitor therapy for nonthyroid cancers is associated with improved overall survival. *Clin. Thyroidol.*, 2020; 32: 65–68
- [3] Arima H., Iwama S., Inaba H., Ariyasu H., Makita N., Otsuki M., Kageyama K., Imagawa A., Akamizu T.: Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society. *Endocr. J.*, 2019; 66: 581–586
- [4] Baldazzi V., Tassi R., Lapini A., Lunghi A., Garofoli E., Caruso S., Carini M., Mazzanti R.: Sunitinib-induced hyperparathyroidism: A possible mechanism to altered bone homeostasis. *Cancer*, 2012; 118: 3165–3172
- [5] Barroso-Sousa R., Barry W.T., Garrido-Castro A.C., Hodi F.S., Min L., Krop I.E., Tolaney 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: 173–182
- [6] Bjornsti M.A., Houghton P.J.: The TOR pathway: A target for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*, 2004; 4: 335–348
- [7] Blagosklonny M.V.: Fasting and rapamycin: Diabetes versus benevolent glucose intolerance. *Cell Death Dis.*, 2019; 10: 607
- [8] Blagosklonny M.V.: Rapamycin for longevity: Opinion article. *Aging*, 2019; 11: 8048–8067
- [9] Brancatella A., Viola N., Brogioni S., Montanelli L., Sardella C., Vitti P., Marcocci C., Lupi I., Latrofa F.: Graves' disease induced by immune checkpoint inhibitors: A case report and review of the literature. *Eur. Thyroid J.*, 2019; 8: 192–195
- [10] Braun D., Kim T.D., le Coutre P., Köhrle J., Hershman J.M., Schweizer U.: Tyrosine kinase inhibitors noncompetitively inhibit MCT8-mediated iodothyronine transport. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012; 97: E100–E105
- [11] Buffier P., Bouillet B., Smati S., Archambeaud F., Cariou B., Verges B.: Expert opinion on the metabolic complications of new anticancer therapies: Tyrosine kinase inhibitors. *Ann. Endocrinol.*, 2018; 79: 574–582
- [12] Castinetti F., Albarel F., Archambeaud F., Bertherat J., Bouillet B., Buffier P., Briet C., Cariou B., Caron P., Chabre O., Chanson P., Cortet C., Do Cao C., Drui D., Haissaguerre M. i wsp.: Endocrine side-effects of new anticancer therapies: Overall monitoring and conclusions. *Ann. Endocrinol.*, 2018; 79: 591–595
- [13] Castinetti F., Borson-Chazot F.: Introduction to expert opinion on endocrine complications of new anticancer therapies. *Ann. Endocrinol.*, 2018; 79: 535–538
- [14] Clemons J., Gao D., Naam M., Breaker K., Garfield D., Flaig T.W.: Thyroid dysfunction in patients treated with sunitinib or sorafenib. *Clin. Genitourin. Cancer*, 2012; 10: 225–231
- [15] Corsello S.M., Barnabei A., Marchetti P., De Vecchis L., Salvatori R., Torino F.: Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013; 98: 1361–1375
- [16] Darvin P., Toor S.M., Nair V.S., Elkord E.: Immune checkpoint inhibitors: Recent progress and potential biomarkers. *Exp. Mol. Med.*, 2018; 50: 1–11
- [17] de Filette J., Andreescu C.E., Cools F., Bravenboer B., Velkeniers B.: A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Horm. Metab. Res.*, 2019; 51: 145–156

- [18] de Filette J.M., Pen J.J., Decoster L., Vissers T., Bravenboer B., Van der Auwera B.J., Gorus F.K., Roep B.O., Aspeslagh S., Neyns B., Velkeniers B., Kharagjitsingh A.V.: Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: A case report and systematic review. *Eur. J. Endocrinol.*, 2019; 181: 363–374
- [19] Deligiorgi M.V., Panayiotidis M.I., Trafalis D.T.: Parathyroid hormone related protein (PTHrP)-mediated hypercalcemia in malignancy associated with anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor treatment and related inflammatory reactions. *Int. Immunopharmacol.*, 2019; 77: 105942
- [20] Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D., Van den Abbeele A.D., Eisenberg B., Roberts P.J., Heinrich M.C., Tuveson D.A., Singer S., Janicek M., Fletcher J.A., Silverman S.G., Silberman S.L., Capdeville R., Kiese B. i wsp.: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 347: 472–480
- [21] Feldt S., Schüssel K., Quinzler R., Franzmann A., Czeche S., Ludwig W.D., Schulz M.: Incidence of thyroid hormone therapy in patients treated with sunitinib or sorafenib: A cohort study. *Eur. J. Cancer*, 2012; 48: 974–981
- [22] Fountas A., Diamantopoulos L.N., Tsatsoulis A.: Tyrosine kinase inhibitors and diabetes: A novel treatment paradigm? *Trends Endocrinol. Metab.*, 2015; 26: 643–656
- [23] Fraenkel M., Ketzinil-Gilad M., Ariav Y., Pappo O., Karaca M., Castel J., Berthault M.F., Magnan C., Cerasi E., Kaiser N., Leibowitz G.: mTOR inhibition by rapamycin prevents β cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2008; 57: 945–957
- [24] Green M.R., Newton M.D., Fancher K.M.: Off-target effects of BCR-ABL and JAK2 inhibitors. *Am. J. Clin. Oncol.*, 2016; 39: 76–84
- [25] Guertin D.A., Sabatini D.M.: Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell*, 2007; 12: 9–22
- [26] Gutierrez C., McEvoy C., Munshi L., Stephens R.S., Detsky M.E., Nates J.L., Pastores S.M.: Critical care management of toxicities associated with targeted agents and immunotherapies for cancer. *Crit. Care Med.*, 2020; 48: 10–21
- [27] Hay N., Sonenberg N.: Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev.*, 2004; 18: 1926–1945
- [28] Iyer P.C., Cabanillas M.E., Waguespack S.G., Hu M.I., Thosani S., Lavis V.R., Busaidy N.L., Subudhi S.K., Diab A., Dadu R.: Immune-related thyroiditis with immune checkpoint inhibitors. *Thyroid*, 2018; 28: 1243–1251
- [29] Kappers M.H.W., van Esch J.H.M., Smedts F.M.M., de Krijger R.R., Eechoute K., Mathijssen R.H.J., Sleijfer S., Leijten F., Danser A.H.J., van den Meiracker A.H., Visser T.J.: Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; 96: 3087–3094
- [30] Kassi E., Angelousi A., Asonitis N., Diamantopoulos P., Anastasopoulou A., Papaxoinis G., Kokkinos M., Giovanopoulos I., Kyriakakis G., Petychaki F., Savelli A., Benopoulou O., Gogas H.: Endocrine-related adverse events associated with immune-checkpoint inhibitors in patients with melanoma. *Cancer Med.*, 2019; 8: 6585–6594
- [31] Kitajima K., Takahashi S., Maeda T., Yoshikawa T., Ohno Y., Fujii M., Miyake H., Fujisawa M., Sugimura K.: Thyroid size change by CT monitoring after sorafenib or sunitinib treatment in patients with renal cell carcinoma: Comparison with thyroid function. *Eur. J. Radiol.*, 2012; 81: 2060–2065
- [32] Kluczyński Ł., Gilis-Januszewska A., Rogoziński D., Pantofliński J., Hubalewska-Dydejczyk A.: Hypophysitis-new insights into diagnosis and treatment. *Endokrynol. Pol.*, 2019; 70: 260–269
- [33] Kobayashi T., Iwama S., Yasuda Y., Okada N., Tsunekawa T., Onoue T., Takagi H., Hagiwara D., Ito Y., Morishita Y., Goto M., Suga H., Banno R., Yokota K. i wsp.: Patients with antithyroid antibodies are prone to develop destructive thyroiditis by nivolumab: A prospective study. *J. Endocr. Soc.*, 2018; 2: 241–251
- [34] Kotwal A., Haddox C., Block M., Kudva Y.C.: Immune checkpoint inhibitors: An emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diab. Res. Care*, 2019; 7: e000591
- [35] Kraig E., Linehan L.A., Liang H., Romo T.Q., Liu Q., Wu Y., Benavides A.D., Curiel T.J., Javors M.A., Musi N., Chiodo L., Koek W., Gelfond J.A.L., Kellogg D.L.Jr.: A randomized control trial to establish the feasibility and safety of rapamycin treatment in an older human cohort: Immunological, physical performance, and cognitive effects. *Exp. Gerontol.*, 2018; 105: 53–69
- [36] Krajewska J., Paliczka-Cieslik E., Jarzab B.: Managing tyrosine kinase inhibitors side effects in thyroid cancer. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.*, 2017; 12: 117–127
- [37] Król A., Gawlik T., Jarzab B.: Endocrine complications of cancer immunotherapy. *Endokrynol. Pol.*, 2018; 69: 722–733
- [38] Kroschinsky F., Stölzel F., von Bonin S., Beutel G., Kochanek M., Kiehl M., Schellongowski P., Intensive Care in Hematological and Oncological Patients (iCHOP) Collaborative Group: New drugs, new toxicities: Severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit. Care*, 2017; 21: 89
- [39] Kyi C., Postow M.A.: Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy. *FEBS Lett.*, 2014; 588: 368–376
- [40] Lanzolla G., Coppelli A., Cosottini M., Del Prato S., Marcocci C., Lupi I.: Immune checkpoint blockade anti-PD-L1 as a trigger for autoimmune polyendocrine syndrome. *J. Endocr. Soc.*, 2019; 3: 496–503
- [41] Li J., Wang M., Zhang B., Wu X., Lin T.L., Liu X.F., Zhou Y., Zhang X.H., Xu H., Shen L.J., Zou J., Lu P., Zhang D., Gu W.J., Zhang M.X., Pan J., Cao H., Chinese Society of Surgeons for Gastrointestinal Stromal Tumor of the Chinese Medical Doctor Association: Chinese consensus on management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in gastrointestinal stromal tumors. *World J. Gastroenterol.*, 2018; 24: 5189–5202
- [42] Liu S., Kurzrock R.: Toxicity of targeted therapy: Implications for response and impact of genetic polymorphisms. *Cancer Treat. Rev.*, 2014; 40: 883–891
- [43] Lu J., Li L., Lan Y., Liang Y., Meng H.: Immune checkpoint inhibitor-associated pituitary-adrenal dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.*, 2019; 8: 7503–7515
- [44] Lupu J., Pages C., Laly P., Delyon J., Laloi M., Petit A., Basset-Seguín N., Oueslati I., Zagdanski A.M., Young J., Bouche C., Lebbé C., Gautier J.F.: Transient pituitary ACTH-dependent Cushing syndrome caused by an immune checkpoint inhibitor combination. *Melanoma Res.*, 2017; 27: 649–652
- [45] Makita N., Iiri T.: Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: A review and hypothesis. *Thyroid*, 2013; 23: 151–159
- [46] Makita N., Miyakawa M., Fujita T., Iiri T.: Sunitinib induces hypothyroidism with a markedly reduced vascularity. *Thyroid*, 2010; 20: 323–326
- [47] Mannavola D., Coco P., Vannucchi G., Bertuelli R., Carletto M., Casali P.G., Beck-Peccoz P., Fugazzola L.: A novel tyrosine-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92: 3531–3534
- [48] Marcq E., Waele J.D., Audenaerde J.V., Lion E., Santermans E., Hens N., Pauwels P., van Meerbeeck J.P., Smits E.L.J.: Abundant expression of TIM-3, LAG-3, PD-1 and PD-L1 as immunotherapy checkpoint targets in effusions of mesothelioma patients. *Oncotarget*, 2017; 8: 89722–89735
- [49] Martins F., de Oliveira M.A., Wang Q., Sonis S., Gallotini M., George S., Treister N.: A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. *Oral Oncol.*, 2013; 49: 293–298

- [50] Matrana M.R., Duran C., Shetty A., Xiao L., Atkinson B.J., Corn P., Pagliaro L.C., Millikan R.E., Charnsangave C., Jonasch E., Tannir N.M.: Outcomes of patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with pazopanib after disease progression with other targeted therapies. *Eur. J. Cancer*, 2013; 49: 3169–3175
- [51] Min L., Vaidya A., Becker C.: Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy. *Eur. J. Endocrinol.*, 2011; 164: 303–307
- [52] Neumann D., Korzeniowska K., Jankowski J., Jabłeczka A.: Kardiotoksyczność leczenia przeciwnowotworowego. *Chor. Serca Naczyń*, 2016; 13: 434–444
- [53] Nurgali K., Jagoe R.T., Abalo R.: Adverse effects of cancer chemotherapy: Anything new to improve tolerance and reduce sequelae? *Front Pharmacol.*, 2018; 9: 245
- [54] Ohba K., Takayama T., Matsunaga H., Matsushita A., Sasaki S., Oki Y., Ozono S., Nakamura H.: Inappropriate elevation of serum thyrotropin levels in patients treated with axitinib. *Thyroid*, 2013; 23: 443–448
- [55] Pal S.K., Miller M.J., Agarwal N., Chang S.M., Chavez-MacGregor M., Cohen E., Cole S., Dale W., Magid Diefenbach C.S., Disis M.L., Dreicer R., Graham D.L., Henry N.L., Jones J., Keedy V. i wsp.: Clinical cancer advances 2019: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.*, 2019; 37: 834–849
- [56] Paul M.K., Mukhopadhyay A.K.: Tyrosine kinase – Role and significance in cancer. *Int. J. Med. Sci.*, 2004; 1: 101–115
- [57] Piranavan P., Li Y., Brown E., Kemp E.H., Trivedi N.: Immune checkpoint inhibitor-induced hypoparathyroidism associated with calcium-sensing receptor-activating autoantibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2019; 104: 550–556
- [58] Płuzański A., Piórek A.: Side effects of tyrosine kinase inhibitors – management guidelines. *Oncol. Clin. Pract.*, 2016; 12: 113–118
- [59] Prete A., Salvatori R.: Hypophysitis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519842> (15.08.2018)
- [60] Rini B.I., Tamaskar I., Shaheen P., Salas R., Garcia J., Wood L., Reddy S., Dreicer R., Bukowski R.M.: Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J. Nat. Cancer Inst.*, 2007; 99: 81–83
- [61] Sagiv O., Kandl T.J., Thakar S.D., Thuro B.A., Busaidy N.L., Cabanillas M., Jimenez C., Dadu R., Graham P.H., Debnam J.M., Esmaeli B.: Extraocular muscle enlargement and thyroid eye disease-like orbital inflammation associated with immune checkpoint inhibitor therapy in cancer patients. *Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg.*, 2019; 35: 50–52
- [62] Santoni M., Conti A., Massari F., Di Nunno V., Faloppi L., Galizia E., Morbiducci J., Piva F., Buti S., Iacovelli R., Ferretti B., Cimadamore A., Scarpelli M., Lopez-Beltran A., Cheng L., Battelli N., Montironi R.: Targeted therapy for solid tumors and risk of hypertension: A meta-analysis of 68077 patients from 93 phase III studies. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2019; 17: 917–927
- [63] Shu M., Zai X., Zhang B., Wang R., Lin Z.: Hypothyroidism side effect in patients treated with sunitinib or sorafenib: Clinical and structural analyses. *PLoS One*, 2016; 11: e0147048
- [64] Sivendran S., Agarwal N., Gartrell B., Ying J., Boucher K.M., Choueiri T.K., Sonpavde G., Oh W.K., Galsky M.D.: Metabolic complications with the use of mTOR inhibitors for cancer therapy. *Cancer Treat. Rev.*, 2014; 40: 190–196
- [65] Sobańska K., Szałek E., Kamińska A., Grześkowiak E.: Inhibitory kinaz tyrozynowych w terapii przeciwnowotworowej. *Farm. Współ.*, 2011; 4: 185–190
- [66] Sosa A., Lopez Cadena E., Simon Olive C., Karachaliou N., Rosell R.: Clinical assessment of immune-related adverse events. *Ther. Adv. Med. Oncol.*, 2018; 10: 1758835918764628
- [67] Tamaskar I., Bukowski R., Elson P., Ioachimescu A.G., Wood L., Dreicer R., Mekhail T., Garcia J., Rini B.I.: Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann. Oncol.*, 2008; 19: 265–268
- [68] Tan M.H., Iyengar R., Mizokami-Stout K., Yentz S., MacEachern M.P., Shen L.Y., Redman B., Gianchandani R.: Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: A scoping review of case reports. *Clin. Diabet. Endocrinol.*, 2019; 5: 1
- [69] Torino F., Barnabei A., Paragliola R.M., Marchetti P., Salvatori R., Corsello S.M.: Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: mAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses. *Eur. J. Endocrinol.*, 2013; 169: R153–R164
- [70] Verloop H., Smit J.W., Dekkers O.M.: Sorafenib therapy decreases the clearance of thyrotropin. *Eur. J. Endocrinol.*, 2013; 168: 163–167
- [71] Veroux M., Tallarita T., Corona D., Sinagra N., Giaquinta A., Zerbo D., Guerrieri C., D'Assoro A., Cimino S., Veroux P.: Conversion to sirolimus therapy in kidney transplant recipients with new onset diabetes mellitus after transplantation. *Clin. Dev. Immunol.*, 2013; 2013: 496974
- [72] Walko C.M., Aubert R.E., La-Beck N.M., Clore G., Herrera V., Kourlas H., Epstein R.S., McLeod H.L.: Pharmacoepidemiology of clinically relevant hypothyroidism and hypertension from sunitinib and sorafenib. *Oncologist*, 2017; 22: 208–212
- [73] Wang D.Y., Salem J.E., Cohen J.V., Chandra S., Menzer C., Ye F., Zhao S., Das S., Beckermann K.E., Ha L., Rathmell W.K., Ancell K.K., Balko J.M., Bowman C., Davis E.J. i wsp.: Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.*, 2018; 4: 1721–1728
- [74] Wong E., Rosen L.S., Mulay M., Vanvugt A., Dinolfo M., Tomoda C., Sugawara M., Hershtman J.M.: Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. *Thyroid*, 2007; 17: 351–355
- [75] Yajima K., Akise Y.: A case report of Graves' disease induced by the anti-human programmed cell death-1 monoclonal antibody pembrolizumab in a bladder cancer patient. *Case Rep. Endocrinol.*, 2019; 2019: 2314032
- [76] Yang J.C., Reguart N., Barinoff J., Köhler J., Uttenreuther-Fischer M., Stammberger U., O'Brien D., Wolf J., Cohen E.E.: Diarrhea associated with afatinib: An oral ErbB family blocker. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2013; 13: 729–736
- [77] Zhao C., Tella S.H., Del Rivero J., Kommalapati A., Ebinuwa I., Gulley J., Strauss J., Brownell I.: Anti-PD-L1 treatment induced central diabetes insipidus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2018; 103: 365–369

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.