

Для цитирования: Усынина А.Ю., Саприна Т.В., Попова Н.О., Усынин Е.А., Еремин Д.А. Нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на фоне терапии онкологических заболеваний блокаторами контрольных точек иммунного ответа. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(2): 155–164. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-2-155-164  
For citation: Usynina A. Yu., Saprina T. V., Popova N. O., Usynin E. A., Eremin D. A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction induced by cancer therapy with immune checkpoint inhibitors. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(2): 155–164. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-2-155-164

## НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ОСИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ БЛОКАТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА

А.Ю. Усынина<sup>1</sup>, Т.В. Саприна<sup>1</sup>, Н.О. Попова<sup>2</sup>, Е.А. Усынин<sup>2</sup>, Д.А. Еремин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук  
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

### Аннотация

**Цель исследования** – обобщить современные данные о нарушениях функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, возникающих на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, с акцентом на гипофизит и первичную надпочечниковую недостаточность. **Материал и методы.** Выполнен обзор публикаций, посвященных эндокринным иммуноопосредованным нежелательным явлениям при применении анти-CTLA-4, анти-PD-1 и анти-PD-L1 препаратов, размещенных в базах Pubmed, Cochrane library, GoogleScholar, Elibrary с января 2015 г. по октябрь 2025 г. Из 876 найденных публикаций 45 были использованы для написания систематического обзора. **Результаты.** Эндокринные иммуноопосредованные нежелательные явления относятся к наиболее частым осложнениям терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Наиболее значимыми нарушениями со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси являются гипофизит, индуцированный ингибиторами контрольных точек, и первичная надпочечниковая недостаточность. Гипофизит чаще развивается на фоне анти-CTLA-4-терапии и может сопровождаться комбинированным дефицитом гормонов гипофиза либо изолированным дефицитом адренокортикотропного гормона. Первичная надпочечниковая недостаточность встречается существенно реже, однако представляет особую клиническую опасность в связи с риском аддисонического криза. Диагностика затруднена неспецифичностью клинической картины; важную роль играют оценка симптомов, определение уровней адренокортикотропного гормона, кортизола, электролитов, гормонов других осей, а также магнитно-резонансная томография гипофиза и компьютерная томография надпочечников. В большинстве случаев требуется длительная, а нередко пожизненная заместительная гормональная терапия. **Заключение.** Нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа остаются недостаточно плохо распознаваемыми осложнениями. Повышение настороженности врачей, разработка алгоритмов скрининга и дальнейшее изучение биомаркеров могут способствовать более ранней диагностике, снижению риска жизнеугрожающих состояний, улучшению качества жизни и сохранению эффективности противоопухолевой терапии. Особое значение имеет мультидисциплинарное взаимодействие онкологов и эндокринологов при ведении таких пациентов на всех этапах лечения и последующего наблюдения.

**Ключевые слова:** ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, гипофизит, первичная надпочечниковая недостаточность, вторичная надпочечниковая недостаточность, иммуноопосредованные нежелательные явления, эндокринная система.

## HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS DYSFUNCTION INDUCED BY CANCER THERAPY WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

A.Yu. Usynina<sup>1</sup>, T.V. Saprina<sup>1</sup>, N.O. Popova<sup>2</sup>, E.A. Usynin<sup>2</sup>, D.A. Eremin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia

2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

<sup>2</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

### Abstract

**Objective:** to summarize current data on immune checkpoint inhibitor-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction, with an emphasis on hypophysitis and primary adrenal insufficiency. **Material and Methods.** A review of publications on endocrine immune-related adverse events from anti-CTLA-4, anti-PD-1 and anti-PD-L1 inhibitors was carried out from January 2015 to October 2025 using Pubmed, Cochrane library, Google Scholar, and Elibrary systems. Of the 876 studies found, 45 were used to write the systematic review. **Results.** Immune checkpoint inhibitor-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction is a serious immune-related adverse event. It commonly presents as hypophysitis (particularly with anti-CTLA-4, causing pituitary deficiency) and primary adrenal insufficiency (risking fatal Addisonian crisis). Diagnosis is complicated by the nonspecific clinical presentation. Essential evaluation includes assessing symptoms, adrenocorticotrophic hormone, cortisol, electrolyte levels, and hormones of other axes, as well as magnetic resonance imaging of the pituitary gland and computed tomography of the adrenal glands. In most cases, long-term, and sometimes lifelong, hormone replacement therapy is required. **Conclusion.** Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction associated with immune checkpoint inhibitor therapy remains underrecognized immune-related adverse event, requiring early recognition through clinician vigilance and screening algorithms to prevent adrenal crisis, improve quality of life and maintain cancer treatment efficacy. Multidisciplinary collaboration between oncologists and endocrinologists is particularly important in the care of these patients at all stages of treatment and follow-up.

**Key words:** immune checkpoint inhibitors, hypophysitis, primary adrenal insufficiency, secondary adrenal insufficiency, immune-related adverse events, endocrine system.

В настоящее время прорывом в лечении онкологических заболеваний является иммунотерапия. К ее достоинствам относятся повышенная эффективность и выживаемость при снижении побочных следствий по сравнению с традиционной химиотерапией [1], поэтому она является «пятым столпом» наряду с лучевой терапией, химиотерапией, хирургией и таргетной терапией ряда онкозаболеваний [2, 3]. Иммунотерапия включает в себя ингибиторы контрольных точек, CAR T-клеточную терапию, моноклональные антитела, противораковые вакцины, цитокины, радиоиммунотерапию и онколитическую вирусотерапию [3]. В настоящий момент в Российской Федерации зарегистрирован и используется целый ряд ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ): анти-PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб), анти-PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб), анти-CTLA-4-моноклональные антитела (ипилимумаб) и др.

Параллельно с накоплением данных об эффективности этого вида терапии появляются сведения о высоком риске иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) разных степеней тяжести [3, 4]. Существуют данные, что факторами риска развития иоНЯ могут являться: молодой возраст,

ранее существовавшие аутоиммунные заболевания, предшествующее применение ИКТ, комбинированная иммунотерапия и дозировка препарата [5–7]. Формирование иоНЯ расценивается как показатель эффективности терапии ИКТ и улучшения выживаемости [8–10]. Также высказано предположение, что наличие двух иоНЯ может свидетельствовать о лучших клинических результатах, чем одного иоНЯ [11].

Распространенность иоНЯ высока и может затрагивать до 40–50 % пациентов, получающих ИКТ [2]. ИоНЯ чаще развиваются на фоне терапии ингибиторами CTLA-4, реже – при применении ингибиторов PD-1 и PD-L1 [12]. Наиболее распространенными иоНЯ являются поражения со стороны кожи [2], ЖКТ (диарея и колит, гепатит) [2, 13], опорно-двигательного аппарата и эндокринной системы [14]. Встречаются как острые ИоНЯ, которые купируются применением высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС), так и хронические иоНЯ. В структуре хронических иоНЯ преобладают эндокринологические (гипотиреоз, гипопизит) и ревматологические (артрит) иоНЯ [7]. Эндокринные иммуноопосредованные нежелательные явления (эиоНЯ) считаются одними из наиболее

распространенных – до 15–40 % [7, 13, 15]. Самыми часто встречаемыми (по убыванию) являются поражения щитовидной железы, гипофиза (пангипопитуитаризм или гипофизит), надпочечников и бета-клеток поджелудочной железы [5].

В настоящий момент есть несколько гипотез развития эиоНЯ. Большинство авторов придерживается мнения, что клетки, секретирующие гормоны, повреждаются или безвозвратно погибают в результате воспалительного процесса [7]. Данный механизм подтверждается клинической картиной частой необратимой утраты функции эндокринного органа, в отличие от других органов и систем, даже при раннем применении стероидной терапии [16], и, как правило, требует пожизненного использования заместительной гормональной терапии [7]. Также в литературе описываются различные механизмы развития эиоНЯ в зависимости от органа и применяемого препарата. У пациентов, получающих ингибиторы PD-1, чаще развивается дисфункция щитовидной железы [17], т.к. данные препараты, вероятно, дополнительно блокируют лиганды второго типа – PD-L2, которые экспрессируются в нормальной ткани щитовидной железы [17, 18]. При терапии ингибиторами CTLA-4 чаще развивается гипофизит, что связано с высокой экспрессией CTLA-4 в ткани гипофиза [17] и реакциями гиперчувствительности II типа [5] и IV типа (зависимых от Т-лимфоцитов) [17]. Данных, которые бы описывали специфические механизмы повреждения надпочечников, не найдено.

Терапия определенным классом ИКТ влияет на частоту эиоНЯ. По данным метаанализа 2020 г. [19], известна следующая зависимость между видом эиоНЯ и классом ИКТ (рис. 1): частота развития и степень тяжести эиоНЯ возрастают при комбинированной терапии ИКТ, при терапии ингибиторами CTLA-4 чаще поражается гипофиз,

при терапии ингибиторами PD-1 и PD-L1 – щитовидная железа, бета-клетки поджелудочной железы, надпочечники.

При эиоНЯ восстановление нормальной функции встречается крайне редко [20]. ЭиоНЯ в большинстве случаев требуют пожизненной заместительной гормональной терапии [5]. Применение высоких доз ГКС не является эффективным при купировании данных состояний, а также снижает эффективность терапии ИКТ, согласно данным метаанализа 2024 г. [11]. Развитие эиоНЯ не является основанием для прекращения терапии ИКТ, однако системная иммунотерапия должна быть прекращена в случае развития эиоНЯ III–V степени, потому что серьезные побочные эффекты могут привести к смерти пациента [5, 7, 21, 22].

По мере накопления опыта применения ИКТ все чаще публикуются сообщения о редких, но тяжелых и жизнеугрожающих нарушениях функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, включая гипофизит и надпочечниковую недостаточность [20]. Данные эиоНЯ будут влиять, в том числе, на прогноз, выживаемость и качество жизни пациентов, ведь влияние данной оси на организм многостороннее, поэтому изучение нарушений состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси крайне важно [11, 13].

Заподозрить появление данных состояний можно в основном по клиническим признакам (утомляемость, слабость, тошнота, снижение массы тела), которые чаще принимаются за распространенные нежелательные эффекты терапии ИКТ или от других причин, а не как проявление нарушений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [18, 22]. Несвоевременность диагностики и отсутствие скрининговых алгоритмов этих нарушений влекут за собой, к примеру, аддисонический криз и/или летальный исход [23, 24]. На данный момент эта тема остается малоизученной.

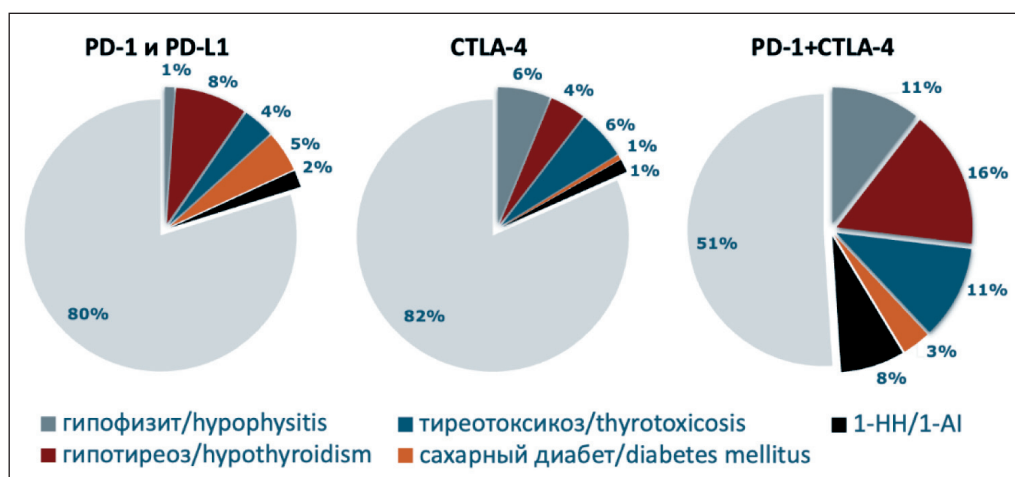


Рис. 1. Зависимость между видами эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений и классом ингибиторов контрольных точек. Примечания: 1-НН – первичная надпочечниковая недостаточность; рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Relationship between types of endocrine immune-related adverse events and class of checkpoint inhibitors.

Notes: 1-AI – primary adrenal insufficiency; created by the authors

### Гипофизит, индуцированный ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ-гипофизит)

Общая заболеваемость гипофизитом составляет до 17 % у пациентов, получавших ИКТ, соотношение женщин и мужчин 1:4. Средний возраст на момент начала заболевания составляет примерно 60 лет [23]. Гипофизит может быть вызван применением всех типов ИКТ [13]. В проспективном исследовании 2024 г. [25], включавшем 174 пациента, получавших ИКТ, частота ИКТ-гипофизита, вызванного ипилимумабом (CTLA-4) и PD-1, составляла 24,0 % (6/25) и 6,0 % (10/167) соответственно, что было намного выше, чем по данным литературы, – 4–10 % для CTLA-4 и 0–1,2 % для PD-1. При комбинированной иммунотерапии (CTLA-4 и PD-1) гипофизит развивался у 3,9 % пациентов [26, 27].

По результатам исследования [28] независимым фактором риска гипофизита/гипопитуитаризма любой степени является комбинация ИКТ (ниволумаб плюс ипилимумаб; дурвалумаб плюс тремелиумаб). Также фактором риска гипофизита является дозировка препарата ИКТ: у 1,8–3,3 % больных гипофизит развивался при низких дозах ипилимумаба (<3 мг/кг) против 4,9–17 % пациентов, принимающих препарат в дозе >3 мг/кг [27].

Клинические характеристики ИКТ-гипофизита отличаются в зависимости от применяемой молекулы ИКТ. При применении CTLA-4 в режиме монотерапии или комбинированной терапии с PD-1 развивается ИКТ-гипофизит, сопровождающийся комбинированным дефицитом гормонов гипофиза и увеличением размера гипофиза по данным визуализации [27, 28]. Второй тип поражения гипофиза – ИКТ-гипофизит с изолированным дефицитом АКТГ (ИКТ-идАКТГ) с нормальным размером гипофиза – может быть вызван любыми классами ИКТ [24, 29].

Сроки развития ИКТ-гипофизита зависят от применяемой молекулы ИКТ. У пациентов, получавших ипилимумаб (CTLA-4), ИКТ-гипофизит, как правило, развивался в первые 2–3 мес терапии (медиана около 9–11 нед) [16, 26]. Напротив, для ИКТ-гипофизита, вызванного применением PD-1/PD-L1, нет однозначных данных о начале развития патологического процесса: дисфункция гипофиза может развиваться от нескольких месяцев до более года после начала лечения [30]. Относительно циклов иммунотерапии – начало ИКТ-гипофизита при лечении тизлелизумабом (PD-L1) отмечено через 7 циклов терапии (как медианное время с начала терапии ИКТ, так и среднее количество циклов) [31].

ИКТ-гипофизит имеет несколько отличительных особенностей по сравнению с аутоиммунным (первичным) гипофизитом: первый более распространен у мужчин, проявляется в пожилом возрасте и почти всегда с симптомами и признаками

гипокортизолизма, в то время как проявления, связанные с масс-эффектом, умеренные [13, 16]. Симптоматика вызвана в первую очередь вторичной надпочечниковой недостаточностью и может быть упущена из-за ее неспецифичности [27]. Пациенты могут предъявлять жалобы на усталость, слабость, анорексию, потерю массы тела, пищеварительные симптомы, снижение артериального давления, психические нарушения, лихорадку, гипогликемические симптомы, боль в суставах [30]. Можно выделить группу симптомов, возникших в результате масс-эффекта вследствие увеличения размера гипофиза: головная боль, диплопия, дефекты полей зрения [5]. Подтвержденных летальных исходов, напрямую обусловленных ИКТ-идАКТГ, в доступных клинических сериях не описано, однако при поздней диагностике сохраняется риск развития острой надпочечниковой недостаточности, потенциально ведущей к летальному исходу [32].

При подозрении на ИКТ-гипофизит необходимо оценить уровни гормонов передней доли гипофиза и периферических эндокринных желез: адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола плазмы крови утром, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т4, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона у мужчин, эстрадиола у женщин [23]. При ИКТ-гипофизите с комбинированным дефицитом гормонов гипофиза вторичный гипотиреоз описан в 85 %, вторичный гипогонадизм – в 75 % [23], вторичная недостаточность надпочечников – в 83 % случаев [33]. Оба типа ИКТ-гипофизита сопровождаются дефицитом АКТГ [23]. Также, по данным других авторов [2], на фоне терапии ИКТ описываются случаи несахарного диабета. Патология возникала как изолированное эиоНЯ или как проявление ИКТ-гипофизита, вызванного анти-PD-1 и анти-CTLA-4, – в 3 % случаев [23].

Также при оценке ИКТ-гипофизита следует исследовать электролиты крови, что обсуждается во многих публикациях. В частности, зафиксировано развитие гипонатриемии при ИКТ-гипофизите у 37,5–49,6 % пациентов, получавших PD-1 [25, 32, 34], а также с развившимся ИКТ-идАКТГ – у 63 % пациентов с сохранной секрецией альдостерона, однако при этом снижение скорости клубочковой фильтрации, увеличение секреции антидиуретического гормона и потеря аппетита также могли способствовать гипонатриемии [23, 35]. Гипонатриемия может рассматриваться как лабораторный маркер ИКТ-гипофизита, таким пациентам показано исследование уровней АКТГ и утреннего кортизола крови [13, 16, 24].

Проведено исследование, авторы которого предполагали, что колебания АКТГ и кортизола крови при ИКТ-гипофизите аналогичны колебаниям ТТГ, Т3, Т4 при ИКТ-индуцированном тиреоидите [33]. Выявлено, что временно повышенный уровень АКТГ может предсказывать на-

чало ИКТ-гипофизита. Также в этом исследовании [33] встречается информация, что при изменении уровня АКТГ уровень кортизола может не изменяться. Если изменения в уровне кортизола присутствуют, но не выявлены в процессе диагностики, то, возможно, они могут быть определены более чувствительными методами, такими как ночные измерения кортизола или кортизола в моче. При обратной ситуации, при истинном отсутствии изменения уровня кортизола, возможно, в крови много бионеактивной формы АКТГ. Данная ситуация может иметь два объяснения. Первое, АКТГ производится из проопиомеланокортина (ПОМК) и имеет несколько изоформ: АКТГ (1–24) обладает стероидогенной активностью, в то время как АКТГ (22–39) менее стероидогенен, чем АКТГ (1–24). Повышение АКТГ может быть за счет АКТГ (22–39). Второе, это дотация бионеактивного АКТГ из опухолевой ткани [33]. Недавние исследования показали, что паранеопластический синдром может быть основным объяснением патологической ИКТ-гипофизита [36, 37]. Опухолевые ткани экспрессируют ПОМК/АКТГ эктопически в виде общих эпителиев, и иммунологические реакции на молекулы опухолевой ткани и на гипофиз вызывают ИКТ-гипофизит [38]. Введение ИКТ может привести к повреждению опухолевых клеток, и тогда при исследовании уровня АКТГ плазмы крови фиксируется бионеактивная форма АКТГ, полученная из поврежденной опухоли.

Помимо гипонатриемии и изменения уровня АКТГ, индикатором ИКТ-гипофизита может служить эозинофилия (в 30,1 % случаев) [25, 32]. По данным некоторых авторов, эозинофилия может возникнуть в период от нескольких дней до более ста дней до ИКТ-идАКТГ [39]. Однако имеются данные, что эозинофилия – это индикатор уже развившейся надпочечниковой недостаточности, а не только начавшегося ИКТ-гипофизита: в исследовании сравнивали уровни эозинофилов во время последнего визита и в начале гипопитуитаризма, однако один отчет показал, что концентрация кортизола уже немного снизилась во время последнего визита, что может свидетельствовать об уже начавшемся ИКТ-гипофизите [33]. Однако в связи с тем, что ИКТ-гипофизит развивается даже после окончания/прекращения терапии ИКТ, необходимо регулярно контролировать гормоны передней доли гипофиза, периферических эндокринных желез, электролиты и эозинофилы плазмы крови, а также оценивать клиническую симптоматику для полноты клинической картины и своевременной детекции нарушений.

Особое внимание уделяется определению новых, более специфичных биомаркеров ИКТ-гипофизита, на основании которых можно было бы заблаговременно определить предрасположенность к развитию гипофизита, начальные субклинические стадии формирования гипофизита до

появления тяжелых клинических проявлений и формировать методы скрининга для пациентов, получающих ИКТ. Одними из таких биомаркеров могут являться антигипофизарные аутоантитела (АГА), которые обнаруживаются при аутоиммунном гипофизите, и аллели HLA. В одной из статей обсуждается роль АГА и аллели HLA [25]. Исследование АГА у 22 пациентов с ИКТ-гипофизитом и 40 пациентов без ИКТ-гипофизита (с помощью непрямого иммунофлуоресцентного анализа для оценки наличия сывороточных АГА) показало, что распространенность АГА до начала терапии ИКТ была значительно выше у пациентов с ИКТ-идАКТГ, чем у пациентов из контрольной группы (64,7 vs 2,5 %,  $p < 0,05$ ). У всех пациентов, у которых развился комбинированный дефицит гормонов гипофиза, АГА были отрицательными до начала терапии ИКТ, вираж АГА произошел до начала ИКТ-гипофизита у 3 (75 %) из 4 пациентов через несколько недель после введения ипилиумаба (CTLA-4). Параллельно с АГА анализ HLA у данных пациентов показал, что общими для ИКТ-идАКТГ и ИКТ-гипофизита с комбинированным дефицитом гормонов гипофиза являются HLA-Cw12 и DR15, и дополнительно для ИКТ-идАКТГ – DQ7 и DPw9, по сравнению с контрольной группой. Также сообщалось, что HLA-DPw9 был связан с ИКТ-идАКТГ, вызванным PD-1, но не с идиопатическим ИКТ-идАКТГ. По данным японских исследователей, при идиопатическом изолированном дефиците АКТГ наиболее часто встречались HLA-DRB1\*09:01, HLA-DQA1\*03:02 и DQB1\*03:03 [4]. M. Ono et al. [4] выявили специфические аллели HLA, связанные с ИКТ-идАКТГ (DPB1\*09:01, C\*12:02-B\*52:01 и DRB1\*15:02-DRB1\*06:01), с ИКТ-СД1 (HLA-DRB1\*09:01-DQB1\*03:03 и DQA1\*03:02), а также обнаружили, что некоторые HLA, обеспечивающие восприимчивость к ИКТ-идАКТГ – DRB1\*15:02-DRB1\*06:01, являются защитными по отношению к ИКТ-СД1 (данные аллели не обнаружены в группе пациентов с сочетанной патологией – ИКТ-СД1 + ИКТ-идАКТГ). Таким образом, пациенты с ИКТ-идАКТГ с определенными аллелями могут быть защищены от сопутствующего развития ИКТ-СД1, что является важным фактом для дальнейшего мониторинга больных, получающих ИКТ. Совместное исследование АГА (до начала терапии ИКТ, в процессе и после окончания) и аллелей HLA у пациентов может являться прогностическим биомаркером ИКТ-гипофизита.

В качестве инструментальных методов диагностики ИКТ-гипофизита рекомендовано проведение МРТ гипофиза для обнаружения признаков увеличения гипофиза, которые характерны для пациентов с ИКТ-гипофизитом, вызванным антителами к CTLA-4 в 83 % (положительная динамика наблюдается через несколько месяцев), у 18 % пациентов с гипофизитом, которые лечились анти-

PD-1/анти-PD-L1 (как правило, с первоначальным увеличением гипофиза, который возвращается в норму в течение нескольких недель) [23, 30, 40]. Также необходимо исключить другие причины гипофизарной недостаточности, например метастатическое поражение головного мозга, которое характеризуется интенсивной неоднородной схемой контрастирования и распространением в кавернозную пазуху [41].

ИКТ-гипофизит характеризуется преимущественно хроническим течением и требует заместительной гормональной терапии для восстановления функции утраченных осей: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной [7]. Восстановление оси щитовидной железы и половых желез описано у 24 и 58 % пациентов соответственно [21], повреждение оси надпочечников остается постоянной величиной.

При развитии дефицита АКТГ при ИКТ-гипофизите международные эндокринологические сообщества рекомендуют введение физиологических доз гидрокортизона 10–25 мг/сут в 2–3 приема, т.к. нет данных о лучшем купировании дефицита АКТГ или увеличении общей выживаемости при использовании высоких доз [23, 25]. Минералокортикоидная недостаточность, как правило, не развивается и не требует заместительной терапии при вторичной надпочечниковой недостаточности [42]. Если развивается ИКТ-гипофизит с комбинированным дефицитом гормонов гипофиза, то в первую очередь проводится заместительная терапия глюкокортикостероидами, затем гормонами щитовидной железы при низком или низкормальном уровне свободного Т4 (Левотироксин натрия в низкой дозе (от 12,5 до 25 мкг/день) через 5–7 дней) и гонад [30]. По рекомендации Европейского общества эндокринологов [23] ТТГ нельзя использовать для мониторинга дозирования при центральном гипотиреозе, поэтому принято давать замещающую дозу, которая повышает Т4 свободный в верхний диапазон референса. Предлагается начать с 1,0 мкг/кг/сут. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией или у пожилых пациентов может быть рассмотрена более низкая суточная начальная доза (например, 25–50 мкг/сут). Оценка достаточности дозировки должна производиться через 5–6 нед. Восстановление ТТГ может произойти, как правило, в течение нескольких месяцев после ИКТ-гипофизита, что может свидетельствовать о разрешении процесса. Также Европейское общество эндокринологов [23] рекомендует не корректировать дисфункцию гонад при плохом онкологическом прогнозе. Необходимо учитывать возраст пациента и онкологический прогноз. Поскольку есть сообщения об обратимости вторичного гипогонадизма, заместительная гормональная терапия вначале должна быть кратковременной и повторно оценена до того, как будет

рассмотрено долгосрочное лечение. В условиях ИКТ-гипофизита со стойким и подтвержденным гипогонадотропным гипогонадизмом рекомендовано назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) пациентам репродуктивного возраста и в возрасте естественной менопаузы (примерно в 50 лет) для профилактики остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний с учетом стандартных противопоказаний для ЗГТ.

При наличии тяжелых компрессионных симптомов при значительном увеличении гипофиза, острой надпочечниковой недостаточности в клинических рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии [21] рекомендовано применение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) (1 мг/кг/сут) и отмена ИКТ до стабилизации состояния и разрешения симптомов. Обычно через 1–2 нед терапия ИКТ может быть возобновлена. В остальных случаях прекращения терапии ИКТ не требуется [40]. Европейское эндокринологическое общество [23] не рекомендует резко прекращать терапию высокими дозами ГКС (эквивалентными 7,5 мг преднизолона или выше в течение более чем 3 нед) без оценки функции гипофиза и надпочечников, даже если лечение ИКТ было прекращено, т.к. может развиваться вторичная надпочечниковая недостаточность. Таким образом, следует исследовать утренний кортизол натощак, АКТГ и, при необходимости, тест с Синакеном, если показаний для высоких доз ГКС больше нет. Решение о снижении дозы ГКС и оценке гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси будет зависеть от прогноза пациента. У пациентов с подтвержденной надпочечниковой недостаточностью, проходящих заместительную терапию, нет показаний для рутинной оценки уровня кортизола [21, 23].

В проспективном исследовании, в котором все пациенты с ИКТ-гипофизитом получали физиологические дозы гидрокортизона, развитие ИКТ-гипофизита было связано с улучшением общей выживаемости [25]. Таким образом, было высказано предположение, что ИКТ-гипофизит может быть потенциальным маркером для прогнозирования лучшего исхода у пациентов, получающих ИКТ.

### **Первичная надпочечниковая недостаточность, индуцированная ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ-ПНН)**

Первичная надпочечниковая недостаточность, индуцированная ИКТ (ИКТ-ПНН), является редким иоНЯ терапии ИКТ, с частотой 0,7 % [30]. В настоящий момент описано несколько случаев ИКТ-ПНН, поэтому провести оценку заболеваемости достаточно сложно [23]. Развитие ИКТ-ПНН в основном описано у пациентов, получавших ингибиторы PD-1 и PD-L1, по сравнению с анти-CTLA-4 [6, 23]. Согласно систематическому

обзору, частота первичной надпочечниковой недостаточности выше после комбинированной терапии антителами против CTLA-4 и анти-PD-1 (4,2 %; 11/262) [17]. По данным метаанализа 2024 г., при применении Авелумаба в комбинации с Акситинибом наблюдалась наибольшая частота надпочечниковой недостаточности (SUCRA = 0,976), чем при других комбинированных схемах лечения [31]. Период наибольшей предрасположенности к развитию первичной надпочечниковой недостаточности остается неизвестным [30]. Во многих случаях ИКТ-ПНН сопровождается патологией других эндокринных органов – чаще тиреоидит, а иногда сахарный диабет I типа на фоне терапии ИКТ [23]. По данным литературы, у 35,3 % (12/34) исследуемых с аутоиммунным полигландулярным синдромом II типа развилась болезнь Аддисона на фоне терапии ИКТ PD-1 [43].

Клиническая картина при первичном поражении коры надпочечников характеризуется усталостью и тошнотой, как при вторичной надпочечниковой недостаточности (ВНН), а также гипотонией, выраженным снижением массы тела и/или аддисоническим кризом при наличии дефицита минералокортикоидов в сочетании с тяжелым дефицитом глюкокортикоидов [5]. Отличительной чертой первичной надпочечниковой недостаточности является гиперпигментация кожи [20, 23].

Подробных данных по поводу диагностики и лечения ИКТ-ПНН в данный момент в литературе крайне мало из-за небольшого количества случаев ИКТ-ПНН. Диагностика ИКТ-ПНН аналогична диагностике первичной надпочечниковой недостаточности [23]: пониженный утренний кортизол плазмы крови (часто ниже 100 нмоль/л) и повышенный АКТГ (более чем в 2 раза выше верхней границы референса) являются подтверждением диагноза. Предлагается дополнительный вариант диагностики надпочечниковой недостаточности: случайное измерение кортизола <15 мкг/дл в условиях острого заболевания для оценки надпочечниковой недостаточности у взрослых [44]. Если результаты теста неоднозначны, можно использовать тест с Синактемом, который требует повышения общего уровня кортизола до более чем 485 нмоль/л через 60 мин. Также может быть зафиксировано повышение уровня ренина в плазме крови и гипонатриемия, гиперкалиемия или гипогликемия [30]. Некоторые авторы рекомендуют проводить регулярные лабораторные тесты (АКТГ и кортизол плазмы крови утром) в течение каждого цикла от начала иммунотерапии до раннего выявления дисфункции коры надпочечников [31].

Как биомаркеры аутоиммунной надпочечниковой недостаточности в некоторых случаях у пациентов с ИКТ-ПНН были обнаружены аутоантитела к 21-гидроксилазе, однако данные аутоантитела были оценены уже при развившейся ИКТ-ПНН, и остается неизвестным, были ли аутоантитела до

начала терапии ИКТ [23]. Также остается неясным, играют ли данные антитела роль в патогенезе и прогнозе ИКТ-НН [42]. Однако скрининг на аутоантитела к 21-гидроксилазе рекомендован, т.к. это специфический маркер аутоиммунного поражения коры надпочечников [23, 30, 45], однако пороговые значения для лечения и прогнозирования исхода требуют дальнейшего изучения [43].

В качестве инструментальной диагностики необходимо проводить КТ надпочечников для дифференциальной диагностики между ИКТ-ПНН, первичной опухолью и метастазами в надпочечники [23]. По данным литературы, при КТ брюшной полости обнаруживаются признаки адреналита (двустороннее увеличение надпочечников с относительно гладкими границами) [30], а также были случаи, когда таких КТ-признаков не отмечено [30, 42]. Позитронно-эмиссионная томография показала повышенное поглощение ПЭТ-трейсера <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозы в надпочечниках [30], однако вышеуказанные радиологические симптомы также наблюдаются при первичных или метастатических опухолях надпочечников.

При развитии ИКТ-ПНН ЗГТ в основном является пожизненной [21, 23]. Не сообщается о спонтанном восстановлении функции надпочечников после прекращения терапии ИКТ. Необходимо начинать терапию своевременно для предотвращения развития аддисонического криза [40]. При ИКТ-ПНН требуется заместительная терапия не только глюкокортикоидами, но и минералокортикоидами [42].

Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов [23], для пациентов с доказанной ИКТ-ПНН необходима заместительная гормональная терапия. Препаратом выбора является Гидрокортизон в дозе 15–25 мг или Кортизона ацетат 20–30 мг, разделенный на 2 или 3 приема. Преднизолон в дозе 3–4 мг в день является альтернативой, Дексаметазон не рекомендован для заместительной терапии, т.к. существует высокий риск побочных эффектов и подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [23]. Использование высоких доз ГКС для лечения ИКТ-ПНН не доказало свою эффективность, а также высокие дозы ГКС представляют риск индуцировать вторичную надпочечниковую недостаточность. Пациентам с минералокортикоидной недостаточностью необходимы заместительная терапия Флудрокортизоном (0,05–0,15 мг) и диета без ограничения соли. Гидрокортизон и ацетат кортизона имеют некоторое минералокортикоидное действие, преднизолон меньше. Таким образом, может потребоваться немного более высокая минералокортикоидная доза (например, 0,05 мг), если пациент переходит на преднизолон, по сравнению с гидрокортизоном и ацетатом кортизона [23].

У пациентов с клиническими признаками острой надпочечниковой недостаточности необ-

ходимо начать ЗГТ сразу после забора анализов, не дожидаясь результатов. Гидрокортизон 100 мг можно вводить внутривенно, а затем еще 50 мг каждые 6–8 ч, после чего лечение переводится на пероральный пульс введения (10–20 мг утром и 5–10 мг днем), или Гидрокортизон от 10 до 30 мг в день, разделенный на 2 пероральные дозы, Флудрокортизон от 0,05 до 0,2 мг в день [42]. Рекомендовано не прекращать заместительную терапию глюкокортикоидами и/или минералокортикоидами резко без оценки функции надпочечников, даже если терапия ИКТ была остановлена [23]. Можно использовать стандартный тест с Синактеном и оценку уровней альдостерона и ренина.

Для предотвращения или облегчения острой надпочечниковой недостаточности пациентам с ИКТ-ПНН или их родственникам необходимо организовать соответствующее обучение по коррекции терапии ГКС в период болезни («Правила больничного дня») [23]. Таким образом, самоуправление должно включать в себя обучение по дозировке при стрессе, самостоятельному введению Гидрокортизона в случае чрезвычайной ситуации и предоставление соответствующих ресурсов (например, стероидной карты экстренной помощи, идентификационного браслета/ожерелья, плана ухода, объясняющего лечение острой надпочечниковой недостаточности и периперационного

глюкокортикоидного ведения), чтобы обеспечить информацией о состоянии и лечении пациента других медицинских работников.

В отношении продолжения или прекращения терапии ИКТ при развитии нежелательных явлений в международных клинических рекомендациях [21, 23] пациентам с НЯ I–II степени рекомендовано назначение ЗГТ без прекращения иммунотерапии. При НЯ ≥III степени рекомендованы высокодозная терапия ГКС и временное прекращение иммунотерапии. Обычно через 1–2 нед терапия ИКТ может быть возобновлена [40].

### Заключение

В настоящее время диагностика данных эндокринных нежелательных явлений не так детально разработана и доступна врачам-эндокринологам, онкологам, как, например, диагностика аутоиммунного гипотиреоза, гипертиреоза, сахарного диабета, индуцированных ИКТ. Однако стоит обратить внимание на эту клиническую проблему, потому что с позиции сопровождения пациентов, получающих ИКТ-терапию, это очень важно, учитывая возможность развития ИКТ-гипофизита и ИКТ-ПНН, которые могут привести к снижению уровня жизни и фатальным последствиям при отсутствии настороженности со стороны лечащих врачей.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schirmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *Int J Oncol*. 2019; 54(2): 407–19. doi: 10.3892/ijo.2018.4661.
- Cardona Z, Sosman J.A., Chandra S., Huang W. Endocrine side effects of immune checkpoint inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1157805. doi: 10.3389/fendo.2023.1157805.
- Kumar A.R., Devan A.R., Nair B., Vinod B.S., Nath L.R. Harnessing the immune system against cancer: current immunotherapy approaches and therapeutic targets. *Mol Biol Rep*. 2021; 48(12): 8075–95. doi: 10.1007/s11033-021-06752-9.
- Ono M., Nagao M., Takeuchi H., Fukunaga E., Nagamine T., Inagaki K., Fukuda I., Iwabu M. HLA investigation in ICI-induced T1D and isolated ACTH deficiency including meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2024; 191(1): 9–16. doi: 10.1093/ajendo/lvae081.
- Wright J.J., Powers A.C., Johnson D.B. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol*. 2021; 17(7): 389–99. doi: 10.1038/s41574-021-00484-3.
- Дегтярева Е.А., Проценко С.А., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне анти-PD-1/PD-L1 терапии в реальной клинической практике. *Вопросы онкологии*. 2022; 68(2): 188–99. [Degtiareva E.A., Protsenko S.A., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Real-world data on the incidence of immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment in Russia. *Problems in Oncology*. 2022; 68(2): 188–99. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-2-188-199. EDN: VGXRPI.
- Johnson D.B., Nebhan C.A., Moslehi J.J., Balko J.M. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022; 19(4): 254–67. doi: 10.1038/s41571-022-00600-w.
- Anpalakhan S., Huddar P., Behrouzi R., Signori A., Cave J., Comins C., Cortellini A., Addeo A., Escriu C., McKenzie H., Barone G., Murray L., Pinato D.J., Ottensmeier C., Campos S., Muthuramalingam S., Chan S., Gomes F., Banna G.L. Immunotherapy-related adverse events in real-world patients with advanced non-small cell lung cancer on chemioimmunotherapy: a Spinnaker study sub-analysis. *Front Oncol*. 2023; 13: 1163768. doi: 10.3389/fonc.2023.1163768.
- Ge X., Jiang W., Li H., Wu Y., Li X., Cui S. Immune-related adverse events and outcomes among pan-cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: A monocentric real-world observational study. *Cancer Med*. 2023; 12(18): 18491–502. doi: 10.1002/cam4.6449.

- Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F., Nishio M., Mok T.S.K., Reck M., Finley G.G., Kaul M.D., Yu W., Paranthaman N., Bara L., West H.J. Association of Immune-Related Adverse Events With Efficacy of Atezolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: Pooled Analyses of the Phase 3 IMpower130, IMpower132, and IMpower150 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2023; 9(4): 527–35. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.7711.
- Liang Y., Xu H., Liu F., Li L., Lin C., Zhang Y., Wang N., Wang L. Immune-related adverse events and their effects on survival outcomes in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2024; 14: 1281645. doi: 10.3389/fonc.2024.1281645.
- Song P., Zhang D., Cui X., Zhang L. Meta-analysis of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor therapy in cancer patients. *Thorac Cancer*. 2020; 11(9): 2406–30. doi: 10.1111/1759-7714.13541.
- Byun D.J., Wolchok J.D., Rosenberg L.M., Girotra M. Cancer immunotherapy – immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(4): 195–207. doi: 10.1038/nrendo.2016.205.
- Patriney J.R. Jr., Johnson R., Lawless A.R., Bhawe P., Sawyers A., Dimitrova M., Yeoh H.L., Palmeri M., Ye F., Fan R., Davis E.J., Rapisuwon S., Long G.V., Haydon A., Osman I., Mehnert J.M., Carlino M.S., Sullivan R.J., Menzies A.M., Johnson D.B. Chronic Immune-Related Adverse Events Following Adjuvant Anti-PD-1 Therapy for High-risk Resected Melanoma. *JAMA Oncol*. 2021; 7(5): 744–48. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0051.
- Sznol M., Postow M.A., Davies M.J., Pavlick A.C., Plimack E.R., Shaheen M., Veloski C., Robert C. 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.
- Faje A., Reynolds K., Zubiri L., Lawrence D., Cohen J.V., Sullivan R.J., Nachtigall L., Tritos N. Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol*. 2019; 181(3): 211–19. doi: 10.1530/EJE-19-0238.
- 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(2): 173–82. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
18. *Safina S.Z., Mukhamed'yarova G.K., Dimitrieva V.V.* Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors in clinical practice. *Oncol Radiol Kazakhstan.* 2023; 68(2): 59–63. doi: 10.52532/2663-4864-2023-2-68-59-63. EDN: WTRCPD.
19. *Stelmachowska-Banaś M., Czajka-Oraniec I.* Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: an updated review. *Endocr Connect.* 2020; 9(10): R207–R228. doi: 10.1530/EC-20-0342.
20. *Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А.* Вторичная надпочечниковая недостаточность – новые аспекты диагностики и лечения. Доктор. Ру. 2021; 20(2): 51–59. [Nuralieva N.F., Yukina M.Yu., Troshina E.A. Secondary Adrenal Insufficiency: New Aspects of Diagnosis and Therapy. *Doctor.Ru.* 2021; 20(2): 51–59. (in Russian)]. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-51-59. EDN: FBCGTH.
21. *Haanen J., Obeid M., Spain L., Carbone F., Wang Y., Robert C., Lyon A.R., Wick W., Kostine M., Peters S., Jordan K., Larkin J.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022; 33(12): 1217–38. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.
22. *Проценко С.А., Антимонок Н.Ю., Берштейн Л.М., Жукова Н.В., Новик А.В., Носов Д.А., Петенко Н.Н., Семенова А.И., Чубенко В.А., Харкевич Г.Ю., Юдин Д.И.* Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли. 2020; 10(3S2-2): 168–99. [Protsenko S.A., Antimonik N.Yu., Bershtein L.M., Zhukova N.V., Novik A.V., Nosov D.A., Petenko N.N., Semenova A.I., Chubenko V.A., Kharkevich G.Yu., Yudin D.I. Practical recommendations for the management of immune-mediated adverse events. *Malignant neoplasms.* 2020; 10(3S2-2): 168–99. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-50. EDN: VESMSZ.
23. *Husebye E.S., Castinetti F., Criseno S., Curigliano G., Decallonne B., Fleseriu M., Higham C.E., Lupi L., Paschou S.A., Toth M., van der Koij M., Dekkers O.M.* Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol.* 2022; 187(6): G1–G21. doi: 10.1530/EJE-22-0689.
24. *Iglesias P., Sánchez J.C., Díez J.J.* Isolated ACTH deficiency induced by cancer immunotherapy: a systematic review. *Pituitary.* 2021; 24(4): 630–43. doi: 10.1007/s11102-021-01141-8.
25. *Kobayashi T., Iwama S., Arima H.* Clinical characteristics and potential biomarkers of thyroid and pituitary immune-related adverse events. *Endocr J.* 2024; 71(1): 23–29. doi: 10.1507/endocrj.EJ23-0524.
26. *Di Dalmazi G., Ippolito S., Lupi L., Caturegli P.* Hypophysitis induced by immune checkpoint inhibitors: a 10-year assessment. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019; 14(6): 381–98. doi: 10.1080/17446651.2019.1701434.
27. *Fernandes S., Varlamov E.V., McCartney S., Fleseriu M.* A Novel Etiology of Hypophysitis: Immune Checkpoint Inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020; 49(3): 387–99. doi: 10.1016/j.ec.2020.05.002.
28. *Vardarli I., Tan S., Brandenburg T., Weidemann F., Görges R., Herrmann K., Führer D.* Risk and Incidence of Endocrine Immune-Related Adverse Effects Under Checkpoint Inhibitor Mono- or Combination Therapy in Solid Tumors: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 109(4): 1132–44. doi: 10.1210/clinem/dgad670.
29. *Jessel S., Weiss S.A., Austin M., Mahajan A., Etts K., Zhang L., Aizenbud L., Perdigoto A.L., Hurwitz M., Szol M., Herold K.C., Kluger H.M.* Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Hypophysitis and Patterns of Loss of Pituitary Function. *Front Oncol.* 2022; 12: 836859. doi: 10.3389/fonc.2022.836859.
30. *Iwama S., Kobayashi T., Arima H.* Clinical Characteristics, Management, and Potential Biomarkers of Endocrine Dysfunction Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021; 36(2): 312–21. doi: 10.3803/EnM.2021.1007.
31. *Wang J., Lan H., Mao X., Chen Y.* Pituitary-adrenal axis dysfunction induced by tislelizumab immunotherapy for non-small cell lung cancer: a case series and literature review. *BMC Pulm Med.* 2024; 24(1): 327. doi: 10.1186/s12890-024-03140-4.
32. *Wang F., Shi X., Yu X., Yang Y.* Immune checkpoint inhibitor-induced isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024; 15:1326684. doi: 10.3389/fendo.2024.1326684.
33. *Bando H., Iguchi G., Kanie K., Nishizawa H., Matsumoto R., Fujita Y., Otake Y., Yoshida K., Suda K., Fukuoka H., Tanaka K., Ogawa W., Takahashi Y.* Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency as a form of paraneoplastic syndrome. *Pituitary.* 2018; 21(5): 480–89. doi: 10.1007/s11102-018-0901-7.
34. *Mitri F., Machiraju D., Naoum C., Hassel J.C.* Early Serum Markers for Immune Checkpoint Inhibitor Induced Hypophysitis in Melanoma Patients. *Cancers (Basel).* 2024; 16(7):1340. doi: 10.3390/cancers16071340.
35. *Zhai Y., Ye X., Hu F., Xu J., Guo X., Zhuang Y., He J.* Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: a real-world study leveraging US Food and Drug Administration adverse events reporting system. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 286. doi: 10.1186/s40425-019-0754-2.
36. *Bando H., Kanie K., Takahashi Y.* Paraneoplastic autoimmune hypophysitis: An emerging concept. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2022; 36(3): 101601. doi: 10.1016/j.beem.2021.101601.
37. *Urai S., Watanabe M., Bando H., Motomura Y., Yamamoto M., Tachihara M., Kanzawa M., Fukuoka H., Iguchi G., Ogawa W.* Paraneoplastic isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency revealed after immune checkpoint inhibitors therapy: new insights into anti-corticotroph antibody. *Front Immunol.* 2023; 14: 1284301. doi: 10.3389/fimmu.2023.1284301.
38. *Kanie K., Iguchi G., Bando H., Urai S., Shichi H., Fujita Y., Matsumoto R., Suda K., Yamamoto M., Fukuoka H., Ogawa W., Takahashi Y.* Mechanistic insights into immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis: a form of paraneoplastic syndrome. *Cancer Immunol Immunother.* 2021; 70(12): 3669–77. doi: 10.1007/s00262-021-02955-y.
39. *Suzuki K., Terakawa T., Furukawa J., Harada K., Hinata N., Nakano Y., Fujisawa M.* Nivolumab-induced Adrenal Insufficiency in Patients With Renal Cell Carcinoma. *J Immunother.* 2020; 43(1): 38–42. doi: 10.1097/CJI.0000000000000299.
40. *Жеребчикова К.Ю., Сыч Ю.П., Амосова М.В., Секачева М.И., Фадеев В.В., Виленский А.А.* Эндокринологические нежелательные явления на фоне терапии ингибиторами контрольных точек у пациентов со злокачественными новообразованиями. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022; 6(9): 528–33. [Zherebchikova K.Yu., Sych Yu. P., Amosova M.V., Sekacheva M.I., Fadeev V.V., Vilensky A.A. Endocrinological adverse events in patients with malignant neoplasms receiving checkpoint inhibitor therapy. *RMJ. Medical Review.* 2022; 6(9): 528–33. (in Russian)]. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-528-533. EDN: AYSZJM.
41. *Mekki A., Dercle L., Lichtenstein P., Nasser G., Marabelle A., Champiat S., Chouzenoux E., Balleyguier C., Ammari S.* Machine learning defined diagnostic criteria for differentiating pituitary metastasis from autoimmune hypophysitis in patients undergoing immune checkpoint blockade therapy. *Eur J Cancer.* 2019; 119: 44–56. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.020.
42. *Deng Y., Huang M., Deng R., Wang J.* Immune checkpoint inhibitor-related adrenal hypofunction and Psoriasisby induced by tislelizumab: A case report and review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103(12): e37562. doi: 10.1097/MD.00000000000037562.
43. *Pan Q., Li P.* Challenges in autoimmune polyendocrine syndrome type 2 with the full triad induced by anti-programmed cell death 1: a case report and review of the literature. *Front Immunol.* 2024; 15: 1366335. doi: 10.3389/fimmu.2024.1366335.
44. *Sperling M.A., Angelousi A., Yau M.* Autoimmune Polyglandular Syndromes. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R., Boyce A., Chrousos G., Corpas E., de Herder W.W., Dhatariya K., Dungan K., Hofland J., Kalra S., Kalsas G., Kapoor N., Koch C., Kopp P., Korbonits M., Kovacs C.S., Kuohung W., Laferrère B., Levy M., McGee E.A., McLachlan R., New M., Purnell J., Sahay R., Shah A.S., Singer F., Sperling M.A., Stratakis C.A., Trencle D.L., Wilson D.P., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. [Internet]. [cited 2024 Dec 17]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279152/>.
45. *Zhao B., Zhao H., Zhao J.* Efficacy of PD-1/PD-L1 blockade monotherapy in clinical trials. *Front Adv Med Oncol.* 2020; 12: 1758835920937612. doi: 10.1177/1758835920937612.

Поступила/Received 03.08.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 09.02.2026

Принята к публикации/Accepted 17.04.2026

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Усынина Анна Юрьевна**, эндокринолог, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3606-5760. Researcher ID (WOS): NFT-7614-2025. ORCID: 0000-0002-4802-1340.

**Саприна Татьяна Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0001-9011-8720.

**Попова Наталья Олеговна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7672-1029. Researcher ID (WOS): I-9417-2017. Author ID (Scopus): 7201879486. ORCID: 0000-0001-5294-778X.

**Усынин Евгений Анатольевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделением общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1804-0292. Researcher ID (WOS): D-1505-2012. Author ID (Scopus): 56204320500. ORCID: 0000-0001-7127-0188.

**Еремин Дмитрий Алексеевич**, студент, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5914-6071. ORCID: 0009-0009-9379-9096.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Усынина Анна Юрьевна**: сбор и анализ литературных данных, написание первоначального варианта статьи.

**Саприна Татьяна Владимировна**: разработка концепции работы, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Попова Наталья Олеговна**: анализ данных литературы, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Усынин Евгений Анатольевич**: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Еремин Дмитрий Алексеевич**: сбор литературных данных, подготовка материалов для статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией и согласились нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

#### Финансирование

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### Конфликт интересов

*Автор Усынин Е.А. (доктор медицинских наук) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Anna Yu. Usynina**, MD, Endocrinologist, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): NFT-7614-2025. ORCID: 0000-0002-4802-1340.

**Tatyana V. Saprina**, MD, DSc, Professor, Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9011-8720.

**Natalya O. Popova**, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Chemotherapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): I-9417-2017. Author ID (Scopus): 7201879486. ORCID: 0000-0001-5294-778X.

**Evgeny A. Usynin**, MD, DSc, Head of the Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1505-2012. Author ID (Scopus): 56204320500. ORCID: 0000-0001-7127-0188.

**Dmitry A. Eremin**, Student, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 1278773. ORCID: 0009-0009-9379-9096.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Anna Yu. Usynina**: collection and analysis of literature data, drafting of the manuscript.

**Tatyana V. Saprina**: study conception, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Natalya O. Popova**: literature data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Evgeny A. Usynin**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Dmitry A. Eremin**: collection of literature data, preparation of materials for the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

#### Funding

*This study required no funding.*

#### Conflict of interests

*Dr. Usynin E.A. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.*