

Endokrinní komplikace moderní onkologické léčby

Jan Čáp

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Inhibitory tyrozinkinázy vedou až v polovině léčených případů k poruše funkce štítné žlázy, nejčastěji k hypotyreóze. Příčinou je destrukční tyreoiditida, ale i porucha transportu T_4 do buňky a aktivace dejodáz. Agonista nukleárního retinoidního receptoru X – bexaroten vede prakticky u všech léčených k centrální hypotyreóze, ke zvýšení metabolismu tyroxinu a hypertriglyceridemii. Autoimunitní endokrinopatie jsou časté při imunoterapii nádorů. Cytokiny (interferon α a interleukin 2) vyvolávají autoimunitní tyreoiditidu u 2–10 % léčených. Inhibitory imunitních kontrolních bodů (immune checkpoints inhibitors) mají řadu autoimunitně podmíněných nežádoucích účinků. Z endokrinních je typická hypofyzitida a porucha funkce štítné žlázy při léčbě monoklonální protilátkou proti CTLA4 a tyreopatie při léčbě protilátkou proti CD1 receptoru a jeho ligandu. Je důležité o těchto vedlejších účincích vědět, včas je rozpoznat a léčit.

Klíčová slova: bexaroten – endokrinní komplikace – hypofyzitida – immune checkpoint inhibitors – imunoterapie

Endocrine complications of modern cancer therapy

Summary

Treatment with tyrosine kinase inhibitors leads to thyroid dysfunction in up to one half of treated patients, hypothyroidism being the most common. It is caused by destructive thyroiditis, impaired transport of T_4 into the cell and deiodinase induction. Bexarotene is a nuclear retinoid X receptor agonist. Its application is accompanied with central hypothyroidism and hypertriglyceridaemia in virtually all patients and it also increases thyroxin metabolism. Autoimmune endocrine side effects are common in cancer immunotherapy. Cytokines (interferon α and interleukin 2) cause autoimmune thyroiditis in 2–10 % of treated patients. Therapy with immune checkpoints inhibitors is connected with a variety of immune-related adverse events (irAE). Endocrine irAE include hypophysitis and thyroiditis during treatment with monoclonal antibodies against CTLA4 and thyroid dysfunction during therapy with antibody against CD1 receptor and its ligand. Knowledge, early recognition and management of these side effects is crucial.

Key words: bexarotene – endocrine complication – hypophysitis – immune checkpoint inhibitors – immunotherapy

Úvod

Maligní nádory vedou v příčinách smrti a jsou v popředí lékařského výzkumu. Onkologická terapie zaznamenala v posledních desetiletích významné pokroky. Poznání molekulárních mechanismů maligní transformace a růstu nádoru a imunitní odezvy organismu přineslo řadu nových terapeutických přístupů, které vedou ke zlepšení prognózy nemocných, ale také přinášejí nové nežádoucí účinky.

Předmětem tohoto přehledu jsou endokrinní komplikace moderní biologické terapie, nikoliv tedy klasické cytostatické léčby, která postihuje zejména gonády.

Inhibitory tyrozinkinázy

Tyto látky inhibují přenos fosfátu z ATP na tyrozinový zbytek v katalytické doméně receptorů pro růstové faktory, které se účastní v přežívání, proliferaci, invazivitě a angiogenezi nádorů [1]. Brzy se ukázalo, že jejich po-

dávání je dosti často spojeno s poruchou funkce štítné žlázy.

Sunitinib byl schválen v roce 2006 pro léčbu karcinomu ledvin a gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST) [2]. Ve studiích se vyvinula hypotyreóza v 7–85 % případů. Někdy dochází ke vzestupu TSH po jeho přechodném snížení [3]. Sunitinib je obvykle podáván po dobu 4 týdnů s 2týdenní pauzou. TSH typicky stoupá při terapii a klesá po přechodném vysazení [4] a riziko vzniku hypofunkce stoupá s počtem cyklů. Medián do vzniku hypotyreózy je velmi variabilní a může k ní dojít až za 94 týdnů léčby. Nebyl nalezen žádný parametr, který by vznik hypotyreózy dokázal předpovědět před zahájením terapie [5]. Při kontinuálním podávání sunitinibu u nemocných s neuroendokrinním nádorem pankreatu je riziko vzniku hypotyreózy nižší [6]. Vývoj funkce štítné žlázy po vysazení sunitinibu není

jasný, někdy se funkce normalizuje a jindy ne. Příčinou poškození štítné žlázy je zřejmě destrukční tyreoiditida, možná v důsledku poškození kapilár. Fenestrování kapilár štítné žlázy jsou závislé na přítomnosti vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF), který je lékem blokován. Následně se může podílet autoimunita. Byla také popsána inhibice transportu hormonů štítné žlázy do buněk [7] a u krys sunitinib indukoval dejodázu typu 3 v játrech. U léčených nemocných dochází k poklesu poměru T_3/T_4 , což by odpovídalo aktivaci této dejodázy [8].

Sorafenib je schválen pro léčbu karcinomu ledvin, hepatocelulárního karcinomu a pokročilého karcinomu štítné žlázy, který neakumuluje radiojod [9]. I v tomto případě dochází k hypotyreóze, ale pravděpodobně v poněkud menším procentu případů. Ve velké německé kohortě bylo nutno nasadit substituci u 6,3 % nemocných léčených sorafenibem oproti 13,7 % nemocných léčených sunitinibem [10]. Méně často byla popsána naopak hypertyreóza, která má charakter destrukční tyreoiditidy. Medián vzniku hypotyreózy byl 20 měsíců, ale objevila se již po 6 týdnech [11]. Ve studiích zahrnujících nemocné s karcinomem štítné žlázy po tyreoidektomii byla popsána nutnost zvýšení substituční dávky tyroxinu u 12–33 % nemocných [12].

Vendetanib byl schválen pro léčbu medulárního karcinomu štítné žlázy v roce 2011 [13]. V 50–75 % případů bylo nutné zvýšit substituční dávku tyroxinu pro vzestup hladiny TSH. Příčinou je zřejmě interference s metabolismem tyroxinu, nebo i TSH [14].

Cabozantinib je novější inhibitor schválený pro pokročilý medulární karcinom štítné žlázy. I při jeho podávání dochází k výkyvům hladiny TSH, většinou k jejímu vzestupu. Příčina není jasná a může souviset s častými gastrointestinálními problémy.

Bexaroten

Bexarten je selektivní agonista nukleárního retinoidního receptoru X (RXR). Ten tvoří heterodimery s jinými nukleárními receptory, hlavně pro vitamin D, T_3 a s retinoidním A receptorem a také s receptorem aktivovaným proliferátory peroxisomů (peroxisome proliferator-activating receptor – PPAR) α , který ovlivňuje metabolismus lipidů, a PPAR γ , čímž zvyšuje citlivost k inzulinu. Bexaroten byl schválen pro léčbu kožního T buněčného lymfomu [15]. Jeho podávání vede k rozvoji centrální hypotyreózy s nízkým fT_4 a TSH prakticky u všech nemocných [16]. Pokles TSH je závislý na dávce a po ukončení terapie odeznívá od 8 dnů. Hlavní příčinou je pokles exprese TSH β podjednotky a efekt je zprostředkován vazbou na receptor RXR γ . RXR receptor tvoří heterodimer s receptorem pro T_3 , zdá se však, že blokáda exprese po bexarotenu se odehrává na jiném místě genomu než na negativním „thyroid response element“ (nTRE), na němž probíhá zpětná vazba T_3 [17]. Nadto se může podílet i negenomový účinek retinoidů na sekreci TSH [18].

Bexaroten ale také ovlivňuje periferní metabolismus tyroxinu. Při podávání nemocným po ablaci štítné žlázy

(ve snaze rediferencovat neakumulující plicní metastázy) došlo při nezměněné substituční dávce tyroxinu k poklesu volného T_4 na polovinu a zároveň poklesu fT_3 a rT_3 , zatímco se zvýšila hladina sulfátu T_4 . Pravděpodobnou příčinou je tedy indukce sulfatace a možná glukuronace T_4 v játrech [19]. Byla popsána také zvýšená exprese dejodázy D1 v játrech [20]. Zvýšení metabolismu tyroxinu vysvětluje, proč je při substituci nutno použít vyšší dávky tyroxinu, než je běžně obvyklé.

Dalším vedlejším účinkem u většiny nemocných je zvýšení hladiny tuků, zejména triglyceridů. Dochází k ní v průměru po 5 týdnech léčby u více než 80 % pacientů, preexistující hyperlipoproteinemie je rizikovým faktorem [17].

Ve Velké Británii bylo vypracováno doporučení pro minimalizaci vedlejších účinků při léčbě bexarotemem [21]. Před nasazením se má zajistit dieta s omezením tuků a alkoholu. Je nutné vyšetřit funkci štítné žlázy a hladinu tuků. Týden před zahájením terapie se doporučuje nasadit fenofibrát 160–200 mg denně bez ohledu na hladinu tuků (pokud není kontraindikace). Dávky bexarotenu se zvyšují postupně a substituci tyroxinem je nutno řídit podle hladiny fT_4 a fT_3 , které mají být v horní třetině normálního rozmezí. Dávka tyroxinu bývá dosti vysoká, až 2,5 $\mu\text{g/kg}$, vzhledem ke zvýšenému metabolismu tyroxinu. Pokud hladina triglyceridů přesáhne 5,5 mmol/l, je doporučeno přidat rosuvastatin. Poslední možností je přidání ω -3 nenasycených mastných kyselin (Omacor) a Niacin. Někdy těžká hypertriglyceridemie donutí lék vysadit.

Imunoterapie

Imunoterapie má za cíl použít k potlačení nádoru imunitu hostitele. Prvním používaným lékem byly cytokiny – interferon α a interleukin 2.

Interferon α je používán v léčbě melanomu, renálního karcinomu a některých hematologických malignit, a také chronických virových infekcí, zejména hepatitidy B a C. Nejčastějším endokrinním nežádoucím účinkem je autoimunitní tyreoiditida vedoucí k hypotyreóze, někdy po přechodné hyperfunkční fázi [22]. Riziko hypotyreózy je popisováno v rozmezí asi 2–10 % a riziko vzniku protilátek proti štítné žláze se blíží 20 % [23]. Přítomnost protilátek zvyšuje nebezpečí poruchy funkce během léčby a tato porucha je většinou trvalá. Poruchy štítné žlázy jsou častější při terapii pro hepatitidu C, a bylo doporučeno sledovat funkci štítné žlázy před zahájením a v průběhu této terapie [24].

Interleukin 2 (aldesleukin). Byl schválen pro terapii melanomu a renálního karcinomu, ale tato léčba se nyní již moc neužívá. Byla popsána řada autoimunitních nežádoucích účinků, z nichž dominuje porucha funkce štítné žlázy u 10–50 % léčených [23].

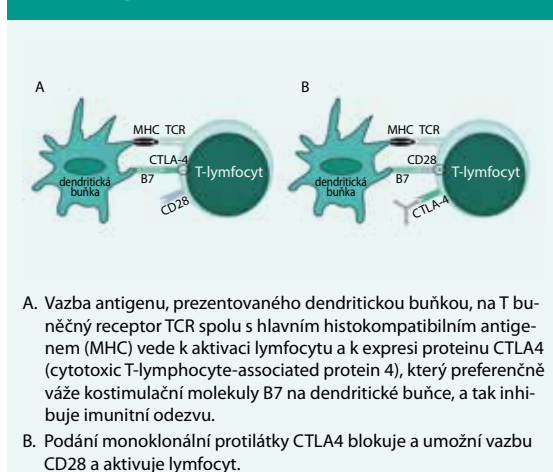
Inhibitory imunitních kontrolních bodů (immune checkpoints inhibitors). Přelom v imunoterapii nastal s rozpoznáním molekulárních mechanismů imunitní odezvy a obrany nádoru před imunitním systémem. Aktivace lymfocytu po prezentaci antigenu dendritickou

buňkou vede k expresi proteinu CTLA 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), který preferenčně váže kostimulační molekuly B7 na dendritické buňce, a tak inhibuje imunitní odezvu [25]. Podání monoklonální protilátky CTLA4 blokuje a umožní vazbu CD27 a aktivuje lymfocyt (schéma 1).

Prvním lékem tohoto typu byl ipilimumab, schválený pro terapii metastatického maligního melanomu. V roce 2014 byl schválen pembrolizumab a nivolumab, poslední také pro terapii nemalobuněčného karcinomu plic [26]. Není překvapivé, že tato terapie je spojena s autoimunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Endokrinní nežádoucí účinky jsou pozorovány až u 29 % léčených [27]. Vyskytují se typicky po 6. týdnu léčby s mediánem mezi 7. a 20. týdnem. Nejčastější z nich je hypofyzitida. Při léčbě ipilimumabem je popisována v 0–17,4 % případů s jasnou závislostí na podané dávce [28]. Retrospektivní analýza udává průměrný výskyt u 8 % léčených. Na rozdíl od sporadické lymfocytární hypofyzitidy je zastoupení mužů obdobné jako žen, nebo dokonce vyšší [29]. U tremelimumabu byla nejvyšší pozorovaná incidence 2,6 % [30]. Klinicky se projevuje slabostí, únavou a bolestmi hlavy, mohou se objevit gastrointestinální obtíže. Sštěžejní pro diagnózu je průkaz nově vzniklého hypopituitarizmu. Tyreotropní osa je postižena ve většině případů a většinou je také přítomna insuficience kortikotropní a gonadotropní. Někdy se hypokorticismus a hypothyreóza projeví hyponatremií. Sekrece růstového hormonu nebyla příliš vyšetřována a diabetes insipidus je zcela raritní. Tím se liší od sporadické hypofyzitidy, u které není výjimečný. Také porucha zorného pole je vzácná. Radiologické známky na magnetické rezonanci hypofýzy nebyly popsány vždy. Jsou totiž nevelké a dosti rychle ustupují v řádu 1–2 týdnů. Bez porovnání s předchozími snímky nemusejí být rozpoznány [26].

Nejprve byli nemocní s hypofyzitidou po ipilimumabu léčeni vysokými dávkami kortikoidů -1 mg/kg prednisonu s postupným snižováním a léčba byla trvale vy-

Schéma 1. Mechanismus účinku protilátky proti CTLA4



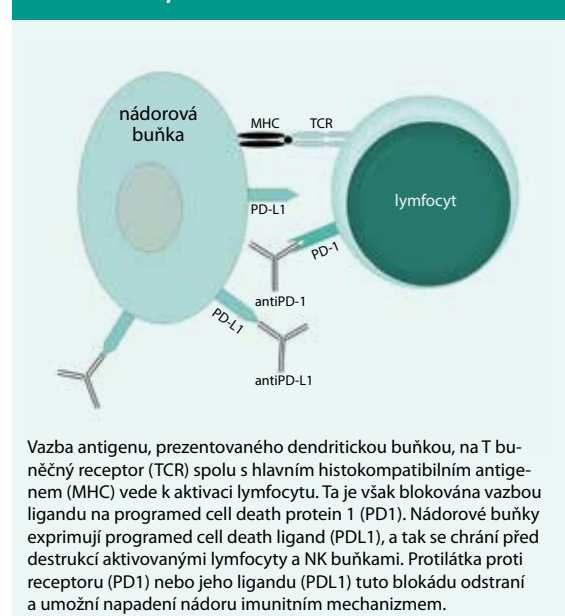
sazena. SPC dokonce uvádí nasazení dexametazonu ve vysoké dávce. Ukazuje se však, že zejména u mírnějších forem, je možno v léčbě pokračovat a stačí substituční nebo mírně suprafyziologická dávka kortikoidů (pokud nejsou známky expanze hypofýzy) [31,32]. Vysoké dávky kortikoidů nezlepšují prognózu úpravy hypofyzárních funkcí [33]. Samozřejmě je indikována substituce tyroxinem. Substituci pohlavních steroidů je možno odložit na pozdější dobu. Asi u poloviny nemocných se upraví gonadotropní osa, u třetiny osa tyreotropní, ale kortikotropní osa zůstává většinou postižena trvale. Substituce růstového hormonu je samozřejmě u nemocných s malignitou kontraindikována. Nemocní s melanomem, u nichž vznikla hypofyzitida, mají statisticky delší dobu do progresu onemocnění.

Autoimunitní tyreopatie jsou druhým nejčastějším endokrinním nežádoucím účinkem po ipilimumabu. Vyskytují se v 1–6 % případů. Nejčastější je přechodná nebo trvalá hypothyreóza, méně často jde o hypertyreózu. Byla popsána i destrukční tyreoiditida a tyreoidální orbitopatie [34]. Vyšší výskyt tyreoiditidy byl pozorován při kombinaci vysoké dávky ipilimumabu s bevacizumabem (protilátkou proti VEGF) [35].

Primární nedostatečnost nadledvin vzniká méně často, v 1,5–2 % případů [36].

Druhou generací inhibitorů imunitních kontrolních bodů jsou protilátky proti programmed death receptoru 1 (PD1) a jeho ligandu (PDL1). Jde o další negativní regulaci funkce T-lymfocytů a B-lymfocytů a přirozených zabijáčů (nature killer – NK buněk), jehož úlohou je snížení jejich odezvy, a tak ochrana zdravé tkáně [37]. I nádorové buňky exprimují PDL1. Chrání se tak před destrukcí aktivovanými lymfocyty a NK buňkami. Protilátka proti re-

Schéma 2. Mechanismus účinku protilátek proti PD1/PDL1



ceptoru (PD1) nebo jeho ligandu (PDL1) tuto blokádu odstraní a umožní napadení nádoru imunitním mechanismem (schéma 2). Na rozdíl od protilátek proti CTLA4, které působí v rané spouštěcí fázi autoimunitního procesu, blokáda PD1 a jeho ligandu tlumí pozdější zánětlivou reakci v periferních tkáních a v nádoru [38].

Dvě monoklonální protilátky proti PD1, pembrolizumab [39] a lambrolizumab [40], byly schváleny pro léčbu maligního melanomu a karcinomu plic. Jsou zkoušeny u řady dalších solidních tumorů a Hodgkinského lymfomu. Endokrinní nežádoucí účinky se objevují za 10–11 týdnů léčby. Hypofyzitida je málo častá s frekvencí 1,2 % po pembrolizumabu [41] a 0,9 % po nivolumabu [42]. Nejčastějším endokrinním nežádoucím účinkem je poškození štítné žlázy. Vyskytuje se až v 19,2 % po pembrolizumabu a 18,5 % po nivolumabu [43]. Hypotyreóza je nejčastější, ve velké studii 550 nemocných vznikla v 6,9 % případů, méně častá byla hypertyreóza v 1,8 % [44]. Mechanismus vzniku je zřejmě autoimunitní, nemocní s preexistujícími protilátkami proti štítné žláze mají větší riziko vzniku a u jiných se protilátky během terapie objevily. Protože blokáda PD1 aktivuje nejen B-lymfocyty, ale i T-lymfocyty a NK buňky, je poškození štítné žlázy častější než při blokadě CTLA4.

Primární adrenální insuficience vzniká v 0–4,3 % případů a vznik diabetu 1. typu byl popsán jen ve 4 případech [43].

Při terapii protilátkami proti PDL1 jsou endokrinní nežádoucí účinky pravděpodobně méně časté, nejčastěji jde o hypotyreózu, po atezolizumabu v 9 % [45] a po durvalumabu v 10–12 %. Většinou jde o mírný nežádoucí účinek [46].

Kombinovaná terapie protilátkami proti CTLA4 a PD1 má synergický účinek co do protinádorové účinnosti, ale podle očekávání zvyšuje toxicitu. Kombinace ipilimumabu a nivolumabu vedla k hypotyreóze u 15 % léčných, zatímco samotný ipilimumab v 4,2 % a nivolumab v 8,6 %. Hypofyzitida potom při kombinované terapii v 7,7 %, zatímco na samotném ipilimumabu v 3,9 % [47]. V jiné studii u nemocných s karcinomem plic se vyskytla při kombinované terapii hypotyreóza v 17 % případů, hypertyreóza v 11 % a ve 2 % adrenální insuficience [48].

Před zahájením terapie inhibitory imunitních kontrolních bodů je doporučeno vyšetřit u všech nemocných TSH, fT_4 a kortizol. Před zahájením každého cyklu potom tato vyšetření (a samozřejmě minerály) zopakovat. Tyreoidální testy upozorní nejen na poruchu funkce štítné žlázy, ale i na hypofyzitidu (nízký tyroxin a nepřiměřeně nízký TSH). Oba stavy se ale mohou někdy vyskytnout současně [26]. Při klinických příznacích, které by mohly svědčit pro hypofyzitidu (bolesti hlavy, únava, hyponatremie) nebo hypotyreózu je indikováno vyšetření TSH, fT_4 , kortizolu a zvážit MRI hypofýzy [49]. Kompenzovaná autoimunitní hypotyreóza není kontraindikací k terapii [50].

Literatura

1. Croce CM. Oncogenes and cancer. *N Engl J Med* 2008; 358(5): 502–511. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra072367>>.
2. Abdel-Rahman O, Fouad M. Efficacy and toxicity of sunitinib for non clear cell renal cell carcinoma (RCC): a systematic review of the

literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 94(2): 238–250. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.01.006>>.

3. Desai J, Yassa L, Marqusee E et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006; 145(9): 660–664.
4. Mannavola D, Coco P, Vannucchi G et al. A novel tyrosine-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9): 3531–3534.
5. Wolter P, Stefan C, Decallonne B et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer* 2008; 99(3): 448–454. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6604497>>.
6. Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6): 501–513. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1003825>>.
7. Braun D, Kim TD, le Coutre P et al. Tyrosine kinase inhibitors non-competitively inhibit MCT8-mediated iodothyronine transport. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1): E100–E105. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1837>>.
8. Kappers MH, van Esch JH, Smedts FM et al. Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10): 3087–3094. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1172>>.
9. Blair HA, Plosker GL. Sorafenib: a review of its use in patients with radioactive iodine-refractory, metastatic differentiated thyroid carcinoma. *Target Oncol* 2015; 10(1): 171–178. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11523-015-0363-z>>.
10. Feldt S, Schussel K, Quinzler R et al. Incidence of thyroid hormone therapy in patients treated with sunitinib or sorafenib: a cohort study. *Eur J Cancer* 2012; 48(7): 974–981. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.036>>.
11. Clemons J, Gao D, Naam M et al. Thyroid dysfunction in patients treated with sunitinib or sorafenib. *Clin Genitourin Cancer* 2012; 10(4): 225–231. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2012.08.002>>.
12. Ilouz F, Braun D, Briet C et al. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: thyroid effects of tyrosine kinase inhibitors. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(3): R91–R99. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-14-0198>>.
13. Cooper MR, Yi SY, Alghamdi W et al. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Pharmacother* 2014; 48(3): 387–394. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1060028013512791>>.
14. Verloop H, Smit JW, Dekkers OM. Sorafenib therapy decreases the clearance of thyrotropin. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(2): 163–167. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-12-0828>>.
15. Qi L, Guo Y, Zhang P et al. Preventive and Therapeutic Effects of the Retinoid X Receptor Agonist Bexarotene on Tumors. *Curr Drug Metab* 2016; 17(2): 118–128.
16. Sherman SI, Gopal J, Haugen BR et al. Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. *N Engl J Med* 1999; 340(14): 1075–1079.
17. Graeppi-Dulac J, Vlaeminck-Guillem V, Perier-Muzet M et al. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: the impact of retinoids on the thyroid axis. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(6): R253–R262. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-13-0920>>.
18. Liu S, Ogilvie KM, Klausing K et al. Mechanism of selective retinoid X receptor agonist-induced hypothyroidism in the rat. *Endocrinology* 2002; 143(8): 2880–2885.
19. Smit JW, Stokkel MP, Pereira AM et al. Bexarotene-induced hypothyroidism: bexarotene stimulates the peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(7): 2496–2499.
20. Sharma V, Hays WR, Wood WM et al. Effects of retinoids on thyrotropin function and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endocrinology* 2006; 147(3): 1438–1451.
21. Scarisbrick JJ, Morris S, Azurdia R et al. U.K. consensus statement on safe clinical prescribing of bexarotene for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2013; 168(1): 192–200. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12042>>.

22. Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36(4): 1051–1066; x-xi.
23. Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(21): 1572–1587. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djr373>>.
24. Ward DL, Bing-You RG. Autoimmune thyroid dysfunction induced by interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C: screening and monitoring recommendations. *Endocr Pract* 2001; 7(1): 52–58.
25. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011; 480(7378): 480–489. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature10673>>.
26. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary* 2016; 19(1): 82–92. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-015-0671-4>>.
27. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(5): 522–530. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70122-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70122-1)>.
28. Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J et al. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary* 2010; 13(1): 29–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-009-0193-z>>.
29. Ryder M, Callahan M, Postow MA et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(2): 371–381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/ERC-13-0499>>.
30. Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G et al. Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J Clin Oncol* 2005; 23(35): 8968–8977.
31. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(2): 195–204. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-14-0845>>.
32. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(11): 4078–4085. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2306>>.
33. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res* 2015; 21(4): 749–755. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2353>>.
34. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MT et al. Immune checkpoint inhibitor related hypophysitis and endocrine dysfunction: Clinical Review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85(3): 331–339. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.13063>>.
35. Yoshida T, Nakayama M, Suzuki O et al. Salvage radiotherapy for prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy for prostate cancer: a single-center experience. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(8): 1031–1036. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyr078>>.
36. Torino F, Corsello SM, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol* 2016; 28(4): 278–287. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCO.0000000000000293>>.
37. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 677–704. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331>>.
38. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol* 2012; 24(2): 207–212. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2011.12.009>>.
39. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2018–2028. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>>.
40. Hamid O, Robert C, Daud A et al. Safety and tumor responses with pembrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369(2): 134–144. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305133>>.
41. Robert C, Ribas A, Wolchok JD et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014; 384(9948): 1109–1117. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60958-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60958-2)>.
42. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; 32(10): 1020–1030. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.53.0105>>.
43. Gonzalez-Rodriguez E, Rodriguez-Abreu D. [Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA)]. Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncologist* 2016; 21(7): 804–816. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0509>>.
44. Sul J, Blumenthal GM, Jiang X et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express Programmed Death-Ligand 1. *Oncologist* 2016; 21(5): 643–650. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0498>>.
45. McDermott DF, Sosman JA, Sznol M et al. Atezolizumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity, and Immune Correlates From a Phase Ia Study. *J Clin Oncol* 2016; 34(8): 833–842. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.63.7421>>.
46. Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A et al. Safety and antitumor activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2016; 17(3): 299–308. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00544-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00544-6)>.
47. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 23–34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>>.
48. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(17): 883–895. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30098-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30098-5)>.
49. Weber JS, Postow M, Lao CD et al. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. *Oncologist* 2016; PMID: 27401894. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0055>>.
50. Champiat S, Lambotte O, Barreau E et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27(4): 559–574. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv623>>.

prof. MUDr. Jan Čáp, CSc.

✉ capj@lfhk.cuni.cz

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 22. 8. 2016

Přijato po recenzi 1. 9. 2016