

Иммуноопосредованная эндокринопатия у пациентов на фоне лечения ингибиторами контрольных точек

Д.И. Юдин^{1✉},
e-mail: yudinden@mail.ru
К.К. Лактионов^{1,2}

К.А. Саранцева¹
О.И. Борисова¹
В.В. Бредер¹

Е.В. Реутова¹
М.Ф. Белоярцева¹
С.Ю. Крутелева¹

И.А. Джанян¹

¹ Национальный медицинский онкологический центр им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

В последнее время ингибиторы иммунных контрольных точек существенно изменили возможности терапии рака во всем мире. Постоянно увеличивается количество препаратов этой группы и показаний к их применению. В настоящий момент в Российской Федерации зарегистрированы и используется целый ряд ингибиторов иммунных контрольных точек: анти-PD1 (ниволумаб, пембролизумаб), анти-PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб), анти-CTLA-4-моноклональные антитела (ипилимумаб). Одним из наиболее распространенных осложнений иммунотерапии является иммуноопосредованная эндокринопатия. По данным клинических исследований частота развития серьезных эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений в целом при монотерапии анти-PD1-моноклональными антителами невелика и составляет 3,5–8%. Однако применение анти-CTLA4-препаратов, комбинированных режимов, проведение иммунотерапии после химиолучевой терапии значительно повышают частоту развития серьезных нежелательных явлений до 30%. В реальной клинической практике иммуноопосредованная эндокринопатия была выявлена у 22 из 245 пациентов (8,9%), получавших иммунотерапию в химиотерапевтическом отделении №17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по поводу немелкоклеточного рака легкого и гепатоцеллюлярного рака. У большинства пациентов развились нежелательные явления 1–2-й степени, у двух – 3-й степени, что потребовало прекращения лечения. Данная статья имеет своей целью предоставить полезную информацию и дать рекомендации практическим онкологам относительно коррекции часто встречающихся вариантов иммуноопосредованной эндокринопатии (в том числе гипотиреоза, гипертиреоза, гипопаратиреоза, надпочечниковой недостаточности).

Ключевые слова: иммуноопосредованная эндокринопатия, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, анти-CTLA-4, анти-PD-1/PD-L1

Для цитирования: Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Борисова О.И., Бредер В.В., Реутова Е.В., Белоярцева М.Ф., Крутелева С.Ю., Джанян И.А. Иммуноопосредованная эндокринопатия у пациентов на фоне лечения ингибиторами контрольных точек. *Медицинский совет.* 2020;(9):16–24. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-16-24.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immuno-related endocrinopathy in patients treated with immune checkpoint inhibitors

Denis I. Yudin^{1✉},
e-mail: yudinden@mail.ru
Konstantin K. Laktionov^{1,2}

Ksenia A. Sarantseva¹
Olga I. Borisova¹
Valeriy V. Breder¹

Elena V. Reutova¹
Maria F. Beloyartseva¹
Svetlana Yu. Kruteleva¹

Irina A. Dzhanyan¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Recently immune checkpoint inhibitors amazingly changed the landscape of cancer therapy worldwide. The number of immune checkpoint molecules in clinical practice is constantly increasing. There are some monoclonal antibodies recently registered in the Russian Federation: anti-PD1 antibodies (nivolumab, pembrolizumab), anti-PD-L1 (atezolizumab, durvalumab), anti-CTLA-4 (ipilimumab). Immune-mediated endocrinopathies are some of the most common complications of immunotherapy. According to the results of clinical studies, the incidence of serious endocrine immuno-mediated adverse events with anti-PD1 monoclonal antibodies is low (3.5–8%). The use of anti-CTLA4 antibodies, combined regimens, and the use of immunotherapy after chemoradiotherapy significantly increase the incidence of serious adverse events to 30%. In clinical practice of N.N. Blokhin Cancer Research Center among 245 non-small cell lung cancer and hepatocellular carcinoma patients treated with immunotherapy, 22 (8,9%) developed an immune-mediated endocrinopathy. Most patients developed adverse events of 1–2 degrees, in two patients – 3 degrees, requiring discontinuation of treatment. The aim of this article was to provide useful information and recommendations regarding the management of common immuno-related endocrine adverse events (including hypothyroidism, hyperthyroidism, pituitary, adrenal insufficiency) for clinical oncologists.

Keywords: immune-related endocrinopathy, immunotherapy, checkpoint inhibitors, anti-CTLA-4, anti-PD-1/PD-L1

For citation: Yudin D.I., Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Borisova O.I., Breder V.V., Reutova E.V., Beloyartseva M.F., Kruteleva S.Yu., Dzhanyan I.A. Immuno-related endocrinopathy in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(9):16–24. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-16-24.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время иммуноонкологические препараты, а именно ингибиторы иммунных контрольных точек/immune checkpoint inhibitors (ИИКТ/ICI), доказали свою высокую эффективность при многих нозологических формах злокачественных новообразований [1–3]. С каждым годом увеличивается число завершенных клинических исследований, расширяется спектр одобренных показаний для применения моноклональных антител данного класса (табл. 1). Целый ряд новых анти-CTLA4-, анти-PD1- и анти-PD-L1-препаратов доступны для больных в клинических исследованиях [4, 5]. При этом закономерно растет и число зарегистрированных случаев иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) [6]. Иммунные контрольные точки, такие как CTLA-4 и PD-1, функционируют на разных этапах для регулирования продолжительности и уровня Т-клеточного ответа. Они являются естественными «тормозами» иммунной реакции, в обычных условиях предотвращая избыточную иммунную реакцию в ответ на повреждение/воспаление, а при развитии злокачественной опухоли блокируют противоопухолевую активность цитотоксических лимфоцитов. Рассматриваемые препараты являются моноклональными антителами, которые препятствуют взаимодействию между рецептором и его лигандом, обеспечивая, таким образом, количественное и качественное усиление иммунного ответа [7]. Принципиально новые подходы к лечению предполагают и развитие не встречавшихся ранее нежелательных явлений. При этом иммуноопос-

редованное поражение может коснуться любого органа и системы. Иммуноопосредованные эндокринопатии являются одними из наиболее частых и сложных, нередко жизнеугрожающих побочных явлений ИИКТ.

Частота выявления

В табл. 2 представлено несколько произвольно выбранных клинических исследований, посвященных иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, как анти-CTLA-4, так и анти-PD1/анти-PD-L1, в монотерапии или в комбинации, и продемонстрированная в данных работах частота развития нежелательных явлений, связанных с применением иммуноонкологических препаратов.

Частота развития серьезных иНЯ в целом при монотерапии анти-PD1-моноклональными антителами невелика и составляет 3,5–8% [3, 8–11]. Применение анти-CTLA4-препаратов [8], комбинированных режимов [10, 12], использование иммунотерапии ИИКТ после химиолучевой терапии [13] значительно повышают частоту развития серьезных иНЯ до 30%, однако при этом частота развития серьезных иммуноопосредованных эндокринопатий (3–4-й ст.) составляет в структуре иНЯ менее 1%.

НАШ ОПЫТ

В период с 2014 по 2019 г. в химиотерапевтическом отделении №17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина иммунотерапию ингибиторами контрольных точек в монорежиме или в комбинации получили 197 пациентов с

● **Таблица 1.** Ингибиторы контрольных точек и показания к применению, зарегистрированные в РФ (монотерапия или в комбинации)*

● **Table 1.** Checkpoint inhibitors and indications currently approved in Russian Federation (monotherapy or in combination)

Нозология	Ипилимумаб/ анти-CTLA-4	Ниволумаб/ анти-PD1	Пембролизумаб/ анти-PD1	Атезолизумаб/ анти-PD-L1	Дурвалумаб/ анти-PD-L1
Меланома	+	+	+		
Немелкоклеточный рак легкого		+	+	+	+
Мелкоклеточный рак легкого		+		+	
Почечно-клеточный рак	+	+			
Лимфома Ходжкина		+	+		
Гепатоцеллюлярный рак		+	+		
Рак головы и шеи		+	+		
Колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью	+	+			
Уротелиальный рак		+	+	+	
Рак желудка			+		
Рак шейки матки			+		
Солидные злокачественные новообразования с высокой микросателлитной нестабильностью			+		
Рак молочной железы				+	

*Информация актуальна на декабрь 2019 г.

● **Таблица 2.** Частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений, связанных с применением ингибиторов контрольных точек, в клинических исследованиях (монотерапия или в комбинации)

● **Table 2.** Immune checkpoint inhibitors induced adverse events in clinical trials (monotherapy or combination)

Исследование	Препарат или комбинация	Частота развития нежелательных явлений, любых	Частота развития серьезных нежелательных явлений, ведущих к отмене лечения (3–4 ст.)*	Частота развития иммуноопосредованных эндокринопатий в исследовании (все степени/3–4 ст.)*
CheckMate 238 [8]	Ипилиумаб	95,8	30,0%	Гипотиреоз 6,8%/0,4%
	Ниволумаб	85,2%	3,5%	Гипофизит 10,6%/2,4%
KEYNOTE-001 [9]	Пембролизумаб	71%	6%	Гипотиреоз 10,8%/0,2%
				Гипофизит 1,5%/0,4%
KEYNOTE-001 [9]	Пембролизумаб	71%	6%	Гипотиреоз 9%
				Гипертиреоз 2%
				Надпочечниковая недостаточность < 1%
				Гипофизит < 0,5%
CheckMate 003 [3]	Ниволумаб	68,8%	5,4%	Эндокринопатии 7%/0%
CheckMate227 [10]	Ниволумаб + ипилиумаб	75,2%	12%	Гипотиреоз: 11,6%/0,3%
	Ниволумаб	64,2%	6,9%	
PACIFIC [13]	Дурвалумаб	96,8%	28,6%	Гипотиреоз 11,6%/0,2%
KEYNOTE-042 [11]	Пембролизумаб	63%	8%	Гипотиреоз 11%/<1%
				Гипертиреоз 6%/<1%
				Надпочечниковая недостаточность <1%/<1%
				Гипофизит <1%/<1%
IMpower150 [12]	Атезолизумаб + бевацизумаб + химиотерапия	94,4%	32,6%	Надпочечниковая недостаточность 0,3%/0,3%
				Гипергликемия 0,3%/0,3%
				Гипофизит 0,3%/0,3%

* Согласно основным терминологическим критериям побочных реакций (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США.

немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и 48 – с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), всего 245 пациентов. У 22 (8,9%) из них были выявлены эндокринопатии, связанные с проводимой иммунотерапией. Клиническая характеристика пациентов и особенности нежелательных явлений отражены в табл. 3 и 4.

Таким образом, у 8,9% наших пациентов наблюдалось развитие иммуноопосредованных эндокринопатий, в большинстве случаев это были гипертиреозы с последующим исходом в гипотиреоз; в одном случае – надпочечниковая недостаточность 3-й ст. с ярко выраженной клинической картиной (гипотонией, нестабильной гемодинамикой, электролитными нарушениями), которая сочеталась с гипотиреозом 2-й ст.; в одном случае у пациента был диагностирован сахарный диабет 1-го типа. Практически у всех пациентов развитие эндокринопатии наблюдалось в начале лечения (медиана до развития иНЯ – 3,5 курса [ДИ 95%; 1–5]) и не повлияло на проведение иммунотерапии в дальнейшем. Госпитализация потребовалась 2 пациентам: с надпочечниковой недостаточностью и сахарным диабетом. Оба пациента нуждались в коррекции иНЯ и подборе заместительной терапии в условиях отделения интенсивной терапии. Все пациенты нуждались в постоянной заместительной гормональной терапии после развития иНЯ. Терапия кортикостероидами потребовалась пациенту с надпочечниковой недостаточностью и в одном случае деструктивного тиреоидита (до 15 мг преднизолона в течение недели на фоне умеренного отека мягких тканей шеи). Значимого

влияния таких клинических факторов, как пол, возраст, общее состояние, линия терапии и наличие или отсутствие объективного ответа, на развитие иммуноопосредованной эндокринопатии не отмечено.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИММУНООПОСРЕДОВАННЫМИ ЭНДОКРИНОПАТИЯМИ

Гипотиреоз/Гипертиреоз

По причине доступности постоянного лабораторного мониторинга (тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (свТ3), свободного тироксина (Т4св)) данные нарушения являются наиболее часто выявляемыми бессимптомными иммуноопосредованными эндокринопатиями. Так, выявление любых нарушений функции щитовидной железы составляет 23% при лечении анти-CTLA4-препаратами, 39% – на фоне анти-PD-1-терапии, достигая 50% при комбинированной терапии [14]. Как и большинство других иммуноопосредованных нежелательных явлений, нарушения функции щитовидной железы чаще диагностируются в первые дни иммунотерапии (примерно в первые 4–15 нед.), но в некоторых случаях могут возникать и после ее окончания [15]. Клинические проявления зачастую отсутствуют или представлены неспецифическими признаками, такими как потеря веса, ощущение сердцебиения, иногда – нарушенный сон. В практической деятельности чаще всего приходится наблюдать первоначальное развитие гипертиреоза на фоне иммунного поражения ткани

щитовидной железы (гиперпродукции гормонов в этом случае нет, повышение концентрации гормонов обусловлено разрушением тиреоцитов с выходом накопленных внутри клетки гормонов в кровь) с последующим (через 1–3 мес.) развитием тяжелого гипотиреоза (на фоне поврежденной ткани щитовидной железы) с повышением уровня ТТГ до 80–150 мЕд/л. В общендокринологической практике такой клинический вариант течения называется деструктивным тиреоидитом. Это заболевание чаще всего является самолимитирующим, с восстановлением функции щитовидной железы через несколько месяцев и в ряде случаев не требует лечения. При иммунотерапии самопроизвольного излечения чаще всего не наблюдается, и эти пациенты требуют назначения заместительной терапии левотироксином в высоких дозах под контролем эндокринолога. В начальной фазе деструктивного тиреоидита с лабораторными признаками гипертиреоза используется симптоматическая терапия – неселективные бета-блокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол).

● **Таблица 3.** Клиническая характеристика пациентов, получавших иммунотерапию, у которых развилась иммуноопосредованная эндокринопатия

● **Table 3.** Clinical characteristics of patients treated with immunotherapy who experienced immune-related endocrinopathy

Характеристика	Пациенты
Пациенты с эндокринопатией, всего	22
Медиана возраста	61 год
Пол	
Мужской	10
Женский	12
ECOG	
0	8
1	14
Нозология/гистология	
ГЦР	12
НМРЛ	10
Плоскоклеточный рак	4
Аденокарцинома	6
Схема лечения	
Анти-PD1+анти-CTLA4 + химиотерапия	1
Анти-PD1 + анти-CTLA4	5
Анти-PD1	13
Анти-PD-L1 + химиотерапия	2
Анти-PD-L1 + анти-CTLA4 + химиотерапия	1
Линия лечения	
1-я линия	13
2+-линия	9
Статус PD-L1	
Положительный (более 1%)	3
Неизвестен	19
Наилучший ответ на иммунотерапии	
Прогрессирование	4
Стабилизация	11
Частичный ответ	7

● **Таблица 4.** Клиническая характеристика случаев иммуноопосредованной эндокринопатии

● **Table 4.** Characteristics of immune-related endocrinopathy

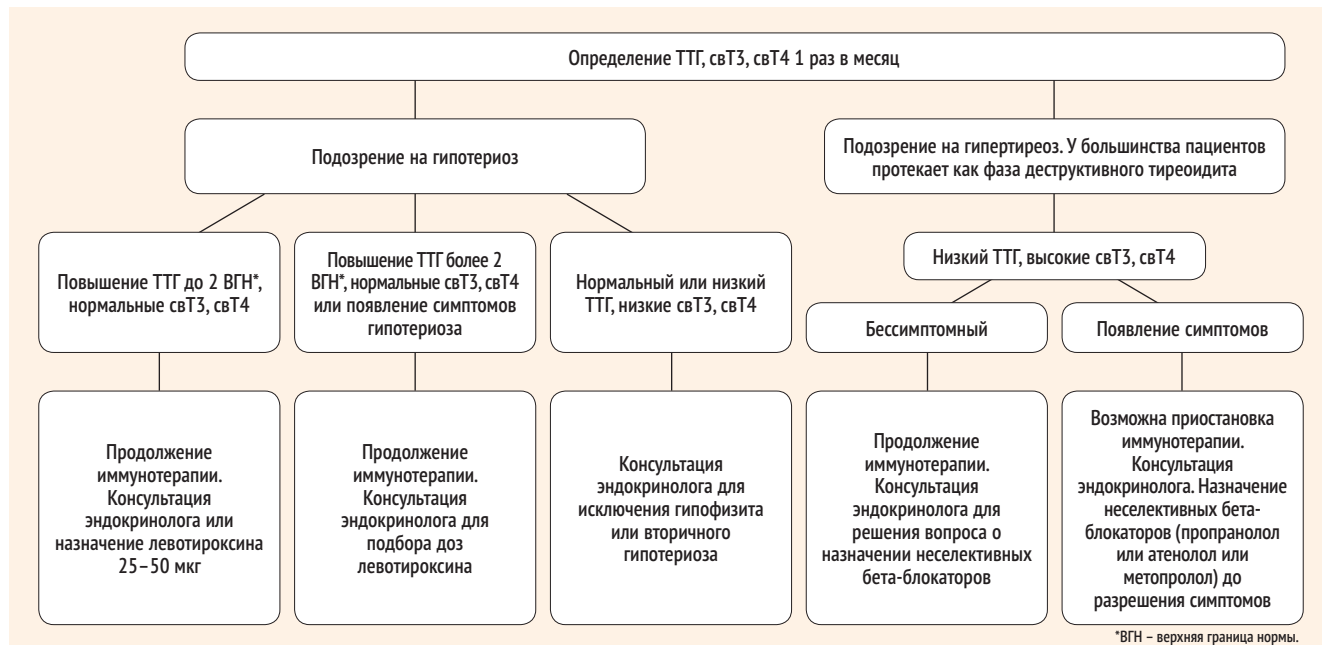
Характеристика	Количество
Степень нежелательного явления	
1–2	11 случаев иНЯ
3–4	2 случая иНЯ
Эндокринопатия	
Гипо/гипертиреоз	21 случай иНЯ
Надпочечниковая недостаточность	1 случай иНЯ
Сахарный диабет 1-го типа	1 случай иНЯ
Госпитализация	
Да	2 пациента
Нет	20 пациентов
Медиана времени до развития иНЯ (курсы иммунотерапии)	3,5 курса [ДИ 95%; 1–5]
Кортикостероиды	
Да	у 2 пациентов
Нет	у 19 пациентов
Продолжение иммунотерапии	
Да	20 случаев иНЯ
Нет	2 случая иНЯ

Помимо деструктивного тиреоидита, самого частого повреждения щитовидной железы на фоне иммунотерапии, существуют другие сценарии развития тиреотоксического эффекта иммунопрепаратов. Изредка мы наблюдаем поражение железы, протекающее по типу хронического лимфоцитарного тиреоидита (Хашимото) с развитием незначительного (субклинического) гипотиреоза (уровни ТТГ 4–10 мЕд/л), требующего невысоких доз заместительной терапии тироксином.

Другим редким вариантом иммуноопосредованного повреждения является развитие тиреотоксикоза по типу болезни Грейвса – Базедова, обусловленного гиперстимуляцией щитовидной железы повышенным уровнем антител к рецептору ТТГ, стимулирующих синтез тиреоидных гормонов – Т3св и Т4св.

При этом титр данных антител повышен более 2 Ед/л (при нормальном уровне антител рТТГ менее 1 Ед/л). Такие пациенты требуют лечения тиреостатиками. Значения антител рТТГ в диапазоне 1–2 Ед/л находятся в серой зоне и могут быть повышены при любом тиреоидите на фоне иммунотерапии. Вышеперечисленные ситуации относятся к нашему собственному опыту лечения иммуноопосредованных эндокринопатий. Из литературы нам известно описание офтальмопатии Грейвса с тяжелым экзофтальмом и периорбитальным отеком, обусловленной инфильтрацией ретробульбарной клетчатки под влиянием антител к рецептору ТТГ. При этом развитие офтальмопатии может протекать как с одновременным вовлечением ткани щитовидной железы и последующим развитием гипертиреоза, так и изолированно (так называемый эутиреоидный вариант эндокринной офтальмопатии). Крайне редко, по данным единичных сообщений, возникает необходимость в иммуносупрессивной терапии кортикостероидами [16], при развитии офтальмопа-

● **Рисунок 1.** Предлагаемый алгоритм диагностики и лечения иммуноопосредованной дисфункции щитовидной железы
 ● **Figure 1.** Suggested algorithm of assessment and management of immune related thyroid dysfunction



тии Грейвса с угрозой компрессии зрительного нерва или поражений щитовидной железы с жизнеугрожающим гипертиреозом.

Наши предложения по диагностике и коррекции иммуноопосредованной дисфункции щитовидной железы представлены на *рис. 1*.

Гипопаратиреоз

К настоящему моменту нам встретились описания 2 случаев острого развития гипокальциемии на фоне терапии меланомы комбинацией ипилимумаба и ниволумаба [17, 18]. В обоих случаях клиническая картина развивалась очень быстро и купировалась введением препаратов кальция. Интересно, что у пациентов отмечался выраженный противоопухолевый эффект. У одного пациента [18] в дальнейшем развился иммуноопосредованный колит, проводилась иммуносупрессивная терапия кортикостероидами и антителами к фактору некроза опухоли-альфа. При этом на фоне иммуносупрессивной терапии уровни паратгормона и кальция крови нормализовались, а после постепенной отмены вновь потребовалась заместительная терапия. У другого пациента [17] после диагностики иммуноопосредованного гипопаратиреоза развился гипертиреоз с исходом в гипотиреоз, в дальнейшем пациент нуждался в постоянной заместительной терапии и гипопаратиреоза, и гипотиреоза.

Надпочечниковая недостаточность

Первичное поражение надпочечников встречается достаточно редко, при монотерапии анти-PD-1-препаратами – менее чем в 1% случаев [9, 12, 19], однако есть данные, что комбинированное использование ингибиторов контрольных точек может повышать вероятность развития данного нежелательного явления до 4,2% [19]. Иммуно-

опосредованное поражение ткани надпочечников неспецифично и проявляется остро и тяжело, с резким развитием слабости, гиповолемии, гипотонии, выраженных электролитных нарушений, в первую очередь гипонатриемии.

Предпочтительным методом диагностики является определение уровня кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ), электролитов (натрия, калия, хлора). Характерным для поражения надпочечников является низкий уровень кортизола и высокий АКТГ [20], хотя при сочетании с поражением гипофиза можно наблюдать низкие уровни обоих гормонов. При референсном интервале для кортизола 100–550 нмоль/л снижение его значения в ранние утренние часы ниже 150–170 нмоль/л в сочетании со слабостью, отказом от приема пищи, гипотонией, гипонатриемией должно трактоваться как проявление надпочечниковой недостаточности.

В случае подтверждения диагноза острой надпочечниковой недостаточности иммунотерапия прекращается, немедленно (желательно в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии) инициируется парентеральная терапия стероидами (предпочтительнее гидрокортизон зона сукцинатом, применение гидрокортизона ацетата у таких пациентов нежелательно) в дозе 100–200 мг/сут (при состоянии средней тяжести) в сочетании с интенсивной инфузионной терапией 1–3 л физиологического раствора в первые сутки; в случае нестабильной гемодинамики или нарушения сознания может потребоваться внутривенное введение стероидов в высокой «стрессовой дозе» – до 200–400 мг/сут.

При купировании симптомов острой надпочечниковой недостаточности показано постепенное снижение доз стероидных гормонов до 25–50 мг 3 раза в сутки внутримышечно с дальнейшим переходом на пероральный прием кортикостероидов в эквивалентной дозе 50–60 мг гидро-

кортизона в сутки в 2–3 приема. Дальнейшее постепенное снижение дозы гормонов до уровня гидрокортизона 15–30 мг/сут в 2–3 приема (или 5–7,5 мг преднизолона в сутки в 1–2 приема) должно производиться с ориентацией прежде всего на имеющиеся симптомы [20].

В случае с первичным гипокортицизмом и/или неконтролируемой гиперкальциемией требуется добавление минералокортикоидов (флудрокортизон 0,025–0,05–0,1 мг однократно утром).

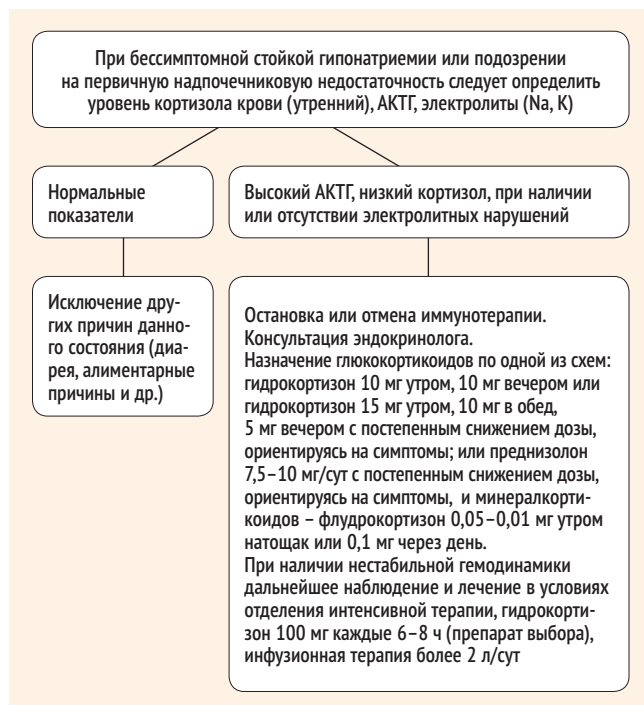
При подозрении на развитие надпочечниковой недостаточности крайне важным является проведение забора крови на АКТГ и кортизол до назначения стероидов, иначе подтверждение диагноза невозможно.

Важным условием является тщательное обучение таких пациентов и членов их семей методам предотвращения повторных кризов надпочечниковой недостаточности, основным из которых является двух-трехкратное повышение доз глюкокортикоидов при развитии интеркуррентных заболеваний, прежде всего простудных.

На рис. 2 представлен предлагаемый нами алгоритм действий по диагностике и коррекции первичной надпочечниковой недостаточности.

● **Рисунок 2.** Предлагаемый алгоритм диагностики и лечения иммуноопосредованной первичной надпочечниковой недостаточности

● **Figure 2.** Suggested algorithm of assessment and management of immune related primary adrenal insufficiency



Гипофизит

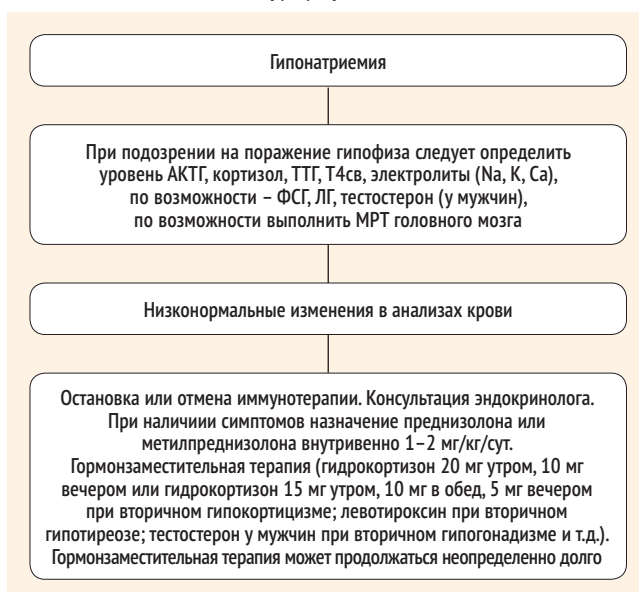
Поражение гипофиза является редким нежелательным явлением и связано в основном с использованием анти-CTLA4-препаратов как в монотерапии, так и в комбинации с анти-PD-1/PD-L1-антителами. По данным клинических исследований его частота варьирует в пределах

0–17% [8, 9, 11, 12, 21]. Пациенты с гипофизитом наиболее часто предъявляют неспецифические жалобы на утомляемость, слабость, головную боль, тошноту, перемены настроения, диплопию, потерю памяти, анорексию, бессонницу. В литературе описан такой редкий симптом, как галлюцинации [22, 23]. При МРТ выявляется симметричное увеличение гипофиза, при этом он может быть как гомогенным, так и гетерогенным, иногда изменений гипофиза может и не быть вовсе [21, 24]. Изменения в лабораторных данных варьируют в зависимости от степени поражения: возможно изолированное или сочетанное повреждение кортикотрофов с изменением уровня АКТГ, кортизола, может быть изолированное или сочетанное поражение тиреотрофов со снижением ТТГ, свободного тироксина (Т4св), могут быть изменения секреции пролактина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона. Возможно тотальное повреждение всех тропных функций гипофиза с развитием пангипопитуитаризма. Кроме того, анализируя состояние больного, необходимо отличать масс-эффект (в случае увеличения размеров гипофиза) от симптомов дефицита тропных гормонов.

Диагностика и коррекция иммуноопосредованного гипофизита достаточно трудны, и привлечение эндокринолога в качестве консультанта крайне желательно. Наши предложения по диагностике и лечению иммуноопосредованного гипофизита представлены на рис. 3. Нормальный уровень АКТГ при неадекватно низких значениях кортизола является признаком вторичной надпочечниковой недостаточности, так же как нормальный уровень ТТГ при сниженных значениях Т4св является признаком поражения кортикотрофов. Жизненно важна в данной ситуации адекватная коррекция вторичной надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза. Коррекция других гормональных

● **Рисунок 3.** Предлагаемый алгоритм диагностики и лечения иммуноопосредованного гипофизита

● **Figure 3.** Suggested algorithm of assessment and management of immune related hypophysitis



нарушений повышает качество жизни пациентов. Однако экстренное назначение стероидов до забора крови на АКТГ и кортизол делает невозможным установление диагноза, так как полностью меняет картину лабораторных данных.

Признаки гипофизита разрешаются, как правило, через 1–8 нед. после начала заместительной терапии, гипонатриемия – обычно сразу после начала терапии кортикостероидами [25, 26]. Самое важное – не допустить назначения левотироксина раньше, чем будет компенсирована надпочечниковая недостаточность. Преждевременное назначение тироксина резко ухудшает состояние пациентов с гипокортицизмом.

Центральный (вторичный) гипотиреоз требует дифференциальной диагностики с двумя другими состояниями, характерными для онкологических пациентов, – синдромом эутиреоидной патологии и подавлением функции тиреотрофов в случае предшествующей терапии стероидами. Три вышеозначенных состояния будут иметь сходную лабораторную картину: низконормальный ТТГ, разные степени снижения Т4св и/или Т3св. Поэтому необходимо наблюдение таких пациентов в динамике с проведением гормональных исследований как до, так и в процессе иммунотерапии.

В отличие от поражений передней части гипофиза, поражения задней его части редки. В литературе описан достаточно яркий случай данного поражения [27]. Клинически данное состояние проявлялось никтурией, полидипсией и полиурией через 3 мес. после начала применения анти-PD-L1-препарата (авелумаб). Дальнейшие лабораторные исследования подтвердили наличие центрального несахарного диабета, при этом МРТ-признаки гипофизита отсутствовали. Иммунотерапия была остановлена, был назначен десмопрессин 0,1 мг ежедневно. В течение 6 нед. после начала приема десмопрессина симптомы несахарного диабета у пациента исчезли, со временем он прекратил прием десмопрессина, при этом противоопухолевый контроль заболевания (без дополнительного лечения) сохранялся.

Необходимо помнить, что несахарный диабет может развиваться и при наличии объемного образования в задней доле гипофиза при метастатическом его поражении.

Сахарный диабет

Иммуноопосредованное поражение поджелудочной железы также не является частым нежелательным явлением (около 0,1% в различных клинических исследованиях). Чаще всего у пациентов с иммуноопосредованным сахарным диабетом наблюдается стремительное развитие выраженной гипергликемии с кетоацидозом. Помимо классических симптомов полиурии и полидипсии, у пациентов часто наблюдаются стремительная потеря веса и боли в животе. Некоторые больные с аутоиммунным сахарным диабетом, находящиеся под регулярным наблюдением, могут попасть в поле зрения врача с умеренной гипергликемией на ранних стадиях развития заболевания. В таком случае дифференциальная диагностика проводится с определением антител к глутаматде-

карбоксилазе, тирозинфосфатазе и цинковому транспортеру T8, характерных для развития именно аутоиммунных форм сахарного диабета.

В обзоре 2018 г. сообщается о 13 случаях иммуноопосредованного сахарного диабета, в 12 случаях – на фоне применения анти-PD-1-препаратов, в 1 – на фоне применения ипилиумаба [28]. В другой обзорной работе [29] сообщается о 42 отдельных случаях развития сахарного диабета на фоне применения различных анти-PD-1-препаратов. Есть сообщения о развитии сахарного диабета 1-го типа, проявившегося кетоацидозом у пациента, получавшего лечение пембролизумабом, на фоне имевшегося у больного лекарственно компенсированного сахарного диабета 2-го типа (получал метформин) [30] и о развитии кетоацидоза у пациентки без гипергликемии в анамнезе через 3 нед. после единственного введения пембролизумаба [31].

Основой коррекции иммуноопосредованного сахарного диабета является введение инсулина, что требует непосредственного участия эндокринолога в ведении данного больного. Кроме того, необходим лабораторный мониторинг (с определением уровня pH, калия, осмолярности плазмы и бета-гидроксibuтирата), исключение сепсиса, коррекция других электролитных нарушений.

ДИСКУССИЯ

Несмотря на кажущуюся низкую вероятность встречи с иммуноопосредованной эндокринопатией для клинициста, каждый такой случай может иметь серьезные последствия при несвоевременном распознавании. Особенностью и отличием иммуноопосредованных эндокринопатий от поражения других органов и систем является возможность продолжения иммунотерапии на фоне заместительной гормональной терапии, что особенно ярко проявляется при развитии гипотиреоза на фоне деструктивного тиреоидита. Однако остается нерешенным и требует пристального изучения вопрос о предопределенности или предпочтительности поражения конкретных желез внутренней секреции у конкретных пациентов и поиске предикторов данного поражения.

При анализе публикаций в настоящее время одной из основных проблем является отсутствие единой терминологии как среди онкологов, так и среди эндокринологов. Например, «гипофизит», «гипопитуитаризм», «пангипопитуитаризм», «гипофизарное расстройство», «гипотиреоз», «снижение или повышение ТТГ», «гипертиреоз» и «тиреотоксикоз», «гипокортицизм», «надпочечниковая недостаточность», «аутоиммунный адреналит» используются в качестве отдельных терминов.

Также остается открытым для дискуссии вопрос об уместности использования терминов типа «эндокриноксичность», или же с практической точки зрения проще и понятнее использовать такие устоявшиеся в эндокринологии клише, как «деструктивный тиреоидит», первичная или вторичная «надпочечниковая недостаточность», «гипопитуитаризм», «сахарный диабет 1-го типа», «инсулинонезависимый сахарный диабет».


С одной стороны, данная терминология позволяет легко оценить клинические особенности и тактику лечения пациентов с эндокринопатиями. С другой стороны, патологическое развитие иммуноопосредованных повреждений желез внутренней секреции у онкологических пациентов, получающих терапию анти-CTLA4- и анти-PD-1/PD-L1-антителами, не является точной копией патогенеза аналогичных заболеваний у обычных пациентов в общеэндокринологической практике. И, наверное, поиск отличий будет предметом фундаментальных исследований в ближайшие годы. Например, у обычных пациентов деструктивный тиреоидит – это самолимитирующееся заболевание с исходом в эутиреоз, тогда как при иммунотерапии эти пациенты чаще требуют длительной заместительной гормональной терапии. Также неоднозначной представляется ситуация с развитием надпочечниковой недостаточности, так как при иммунотерапии в ряде случаев происходит одновременное повреждение и гипофиза, и надпочечников, что не позволяет четко дифференцировать преобладающий уровень поражения.

Ситуация с определением типа сахарного диабета также является предметом дальнейшего исследования и обоснования. Уместно ли использовать разделение сахарного диабета, возникающего вследствие иммунотерапии, на инсулинозависимый и инсулинонезависимый? Сколько механизмов вовлечено в нарушение гомеостаза глюкозы при использовании разных типов иммунотерапии? Если стремительное развитие жизнеугрожающей гиперглике-

мии с нулевым уровнем С-пептида и кетозом можно смело назвать сахарным диабетом 1-го типа (с учетом механизма развития), то состояние пациентов с умеренной гипергликемией в диапазоне 8–11 ммоль/л на анти-PD-L1-терапии, которая успешно контролируется метформином, едва ли уместно назвать сахарным диабетом 2-го типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно утверждать, что иммуноопосредованные эндокринные нарушения являются нечастыми нежелательными явлениями при терапии анти-CTLA4- и анти-PD-1/PD-L1-препаратами. При этом самым частым поражением является тиреоидит, начинающийся с гипертиреоза на фоне деструкции щитовидной железы и переходящий в стойкий гипотиреоз через 1–3 мес.

Наиболее угрожающим, но при этом самым редким осложнением иммунотерапии является гипофизит с развитием надпочечниковой недостаточности. Часто данное осложнение возникает на фоне анти-CTLA4-терапии. Ключевым звеном в успешном лечении таких пациентов является тщательный, регулярный и своевременный лабораторный мониторинг, позволяющий улучшить качество жизни и предупредить развитие жизнеугрожающих состояний. 

Поступила / Received 28.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2020

Принята в печать / Accepted 16.06.2020

Список литературы / References

- Horn L, Gettinger S.N., Gordon M.S., Herbst R.S., Gandhi L., Felip E. et al. Safety and clinical activity of atezolizumab monotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: final results from a phase I study. *Eur J Cancer*. 2018;101:201–209. doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.031.
- Antonia S.J., Borghaei H., Ramalingam S.S., Horn L., de Castro Carpeno J., Pluzanski A. et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1395–1408. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30407-3.
- Gettinger S., Horn L., Jackman D., Spigel D., Antonia S., Hellmann M. et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1675–1684. doi: 10.1200/JCO.2017.77.0412.
- Fogt S., Shustova M., Demidov L.V., Moiseyenko V., Tjulandin S., Semiglazova T. et al. Phase II trial (BCD-100-2/MIRACULUM) of the novel PD-1 inhibitor (BCD-100) in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):9549. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9549.
- Vaishampayan U., Schöffski P., Ravaud A., Borel C., Peguero J., Chaves J. et al. Avelumab monotherapy as first-line or second-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: phase Ib results from the JAVELIN Solid Tumor trial. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):275. doi: 10.1186/s40425-019-0746-2.
- Tan M.H., Iyengar R., Mizokami-Stout K., Yentz S., MacEachern M.P., Shen L.Y. et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019;5:1. doi: 10.1186/s40842-018-0073-4.
- Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–264. doi: 10.1038/nrc3239.
- Weber J., Mandala M., del Vecchio M., Gogas H.J., Arance A.M., Cowey C.L. et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1824–1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030.
- Garon E.B., Hellmann M.D., Rizvi N.A., Carcereny E., Leigh N.B., Ahn M.J. et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(28):2518–2527. doi: 10.1200/JCO.19.00934.
- Hellmann M.D., Ciuleanu T.E., Pluzanski A., Lee J.S., Otterson G.A., Audigier-Valette C. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1801946.
- Mok T.S.K., Wu Y.L., Kudaba I., Kowalski D.M., Cho B.C., Turna H.Z. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819–1830. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
- Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovskiy D., Nogami N. et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288–2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
- Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R. et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919–1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937.
- Morganstein D.L., Lai Z., Spain L., Diem S., Levine D., Mace C. et al. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4):614–620. doi: 10.1111/cen.13297.
- Robert C., Joshua A.M., Kefford R., Joseph R.W., Wolchok J.D., Hodi F.S. et al. Association of immune-related thyroid disorders with pembrolizumab (pembro, MK-3475) in patients (pts) with advanced melanoma treated in KEYNOTE-001. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15):9050. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.9050.
- McMillen B., Dhillion M.S., Yong-Yow S. A rare case of thyroid storm. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:10.1136/bcr-214603. doi: 10.1136/bcr-2016-214603.
- Win M.A., Thein K.Z., Qdaisat A., Yeung S.J. Acute symptomatic hypocalcaemia from immune checkpoint therapy-induced hypoparathyroidism. *Am J Emerg Med*. 2017;35(7):1039.e5–1039.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2017.02.048.
- Trinh B., Sanchez G.O., Herzig P., Läubli H. Inflammation-induced hypoparathyroidism triggered by combination immune checkpoint blockade for melanoma. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):52. doi: 10.1186/s40425-019-0528-x.
- 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):173–182. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
- Paeppegay A.C., Lheure C., Rataou C., Lethielleux G., Clerc J., Bertherat J. et al. Polyendocrinopathy Resulting From Pembrolizumab in a Patient With a Malignant Melanoma. *J Endocr Soc*. 2017;1(6):646–649. doi: 10.1210/je.2017-00170.
- Dillard T., Yedinak C.G., Alumkal J., Fleseriu M. 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. doi: 10.1007/s11102-009-0193-z.

22. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, Salvatori R, Corsello S.M. Hypophysitis induced by monoclonal antibodies to cytotoxic T lymphocyte antigen 4: challenges from a new cause of a rare disease. *Oncologist*. 2012;17(4):525–535. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0404.
23. 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(4):1361–1375. doi: 10.1210/jc.2012-4075.
24. Blansfield J.A., Beck K.E., Tran K., Yang J.C., Hughes M.S., Kammula U.S. et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockage can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. *J Immunother*. 2005;28(6):593–598. doi: 10.1097/01.cji.0000178913.41256.06.
25. Albarel F., Gaudy C., Castinetti F., Carré T., Morange I., Conte-Devolx B. 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. doi: 10.1530/EJE-14-0845.
26. Min L., Hodi F.S., Giobbie-Hurder A., Ott P.A., Luke JJ., Donahue H. 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. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2353.
27. Zhao C., Tella S.H., Del Rivero J., Kommalapati A., Ebenuwa I., Gulley J. et al. Anti-PD-L1 Treatment Induced Central Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):365–369. doi: 10.1210/jc.2017-01905.
28. Barroso-Sousa R., Ott P.A., Hodi F.S., Kaiser U.B., Toloney S.M., Min L. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer*. 2018;124(6):1111–1121. doi: 10.1002/cncr.31200.
29. Clotman K., Janssens K., Specenier P., Weets I., De Block C.E.M. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3144–3154. doi: 10.1210/jc.2018-00728.
30. Shamy T.A., Aguasvivas M., Serhan M., Fojas M.M. Diabetic Ketoacidosis Triggered by Pembrolizumab in a Patient with Bladder Cancer. *Diabetes*. 2018;67(1):219–LB. doi: 10.2337/db18-219-LB.
31. Maamari J., Yeung S.J., Chافتari P.S. Diabetic ketoacidosis induced by a single dose of pembrolizumab. *Am J Emerg Med*. 2019;37(2):376.e1–376.e2. doi: 10.1016/j.ajem.2018.10.040.

Информация об авторах:

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-0620-2696; e-mail: yudinden@mail.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Саранцева Ксения Андреевна, к.м.н., врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-7817-8429; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Борисова Ольга Игоревна, врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6830-0064; e-mail: dr_borisova@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6244-4294; РИНЦ: SPIN: 9846-4360; e-mail: vbredere@yandex.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-2154-3376; e-mail: evreutova@rambler.ru

Белоярцева Мария Феликсовна, врач-эндокринолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-7897-3422; e-mail: mfb1973@gmail.com

Крутелева Светлана Юрьевна, аспирантка, врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-4573-8477; e-mail: kruteleva2009@mail.ru

Джзханыан Ирина Анатольевна, врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6323-511X; e-mail: i-dzhanyan@mail.ru

Information about the authors:

Denis I. Yudin, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-0620-2696; e-mail: yudinden@mail.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Chair for Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 17), Federal State Budgetary Institution "Blokhin Russian Cancer Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Ksenia A. Sarantseva, Cand. of Sci. (Med), Oncologist, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-7817-8429; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Olga I. Borisova, Oncologist, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6830-0064; e-mail: dr_borisova@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. of Sci. (Med), Lead Researcher, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6244-4294; e-mail: vbredere@yandex.ru

Elena V. Reutova, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-2154-3376; e-mail: evreutova@rambler.ru

Maria F. Beloyartseva, Endocrinologist, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-7897-3422; e-mail: mfb1973@gmail.com

Svetlana Yu. Kruteleva, Postgraduate Student, Oncologist, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-4573-8477; e-mail: kruteleva2009@mail.ru

Irina A. Dzhanyan, Oncologist, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6323-511X; e-mail: i-dzhanyan@mail.ru