



Обзор

Заболевания щитовидной железы, развивающиеся на фоне терапии злокачественных опухолей ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Глибка А.А.¹ • Мазурина Н.В.¹ • Саранцева К.А.² • Харкевич Г.Ю.² • Лактионов К.К.² • Трошина Е.А.¹ • Мельниченко Г.А.¹

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) в последнее время широко используются для лечения многих видов злокачественных опухолей. В Российской Федерации зарегистрировано и активно применяется несколько лекарственных средств из группы ИКТИО: анти-CTLA-4-моноклональное антитело (ипилимуаб), анти-PD-1-моноклональные антитела (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб), анти-PD-L1-моноклональные антитела (атезолизумаб, дурвалумаб). ИКТИО могут вызывать различные эндокринные иммуноопосредованные нежелательные явления, чаще дисфункции щитовидной железы и гипофизит, которые во многом ассоциированы с проводимой противоопухолевой терапией из определенной подгруппы данных

препаратов. Предикторы эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне ИКТИО остаются неясными, а оптимальная профилактика, прогнозирование и лечение все еще не определены. В настоящем обзоре приведены накопленные в литературе сведения о механизмах, биомаркерах, особенностях тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений, описаны принципы лечения данных тиреопатий. Эта информация будет полезна практикующим онкологам, эндокринологам, терапевтам, семейным врачам, а также врачам любых других смежных специализаций.

Ключевые слова: гипотиреоз, тиреотоксикоз, ингибиторы контрольных точек иммунного

ответа, ипилимуаб, пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб

Для цитирования: Глибка АА, Мазурина НВ, Саранцева КА, Харкевич ГЮ, Лактионов КК, Трошина ЕА, Мельниченко ГА. Заболевания щитовидной железы, развивающиеся на фоне терапии злокачественных опухолей ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Альманах клинической медицины. 2022;50. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-020.

Поступила 10.06.2022; принята к публикации 23.06.2022; опубликована онлайн 21.07.2022

Основными причинами смертности населения остаются сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Общее число людей в мире, имеющих онкологические заболевания, за период с 1990 по 2019 г. увеличилось более чем в 2 раза. Так, в частности, в 2019 г. общее число смертельных исходов от злокачественных новообразований трахеи, бронхов и легких (наиболее распространенных форм рака в большинстве стран с высоким и средним уровнем дохода) составило 2,1 млн человек [1].

В лечении онкологических заболеваний в настоящее время широко применяется иммунотерапия – высокоэффективный метод, кардинальным образом изменивший подход к оказанию помощи при солидных опухолях [2, 3]. Формирование иммунной толерантности и феномен «ускользания» клеток опухоли от иммунного надзора ассоциированы с развитием и прогрессированием опухолевого процесса [4]. Иммунотерапия направлена на усиление активности существующих иммунокомпетентных клеток и нивелирования ингибирующего воздействия опухолевых клеток на иммунный ответ: в результате происходит элиминация

опухоли естественным путем. Сегодня используется несколько видов противоопухолевой иммунотерапии: с применением моноклональных антител, онколитическая вирусная терапия, Т-клеточная терапия, противораковые вакцины [4, 5]. Однако широкое распространение получило только использование моноклональных антител.

Контрольные точки иммунного ответа (англ. check points) играют важнейшую роль в противоопухолевом и противовоспалительном ответе и в первую очередь модулируют функцию Т-клеток, что достигается путем связывания их с лигандами и формирования каскада реакций по ингибирующему или стимулирующему пути [5–7]. При этом также осуществляется поддержание иммунологической толерантности к аутоантигенам, что предотвращает возможное развитие аутоиммунных заболеваний [3, 8]. Такими контрольными точками иммунного ответа выступают мембранные рецепторы CTLA-4 (англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CD152), PD-1 (англ. programmed cell death protein-1, CD279) и его лиганд PD-L1 (англ. programmed cell death protein ligand-1). Особенность этих мишеней состоит в том, что ингибирование



CTLA-4 оказывает более системный эффект и приводит к неспецифичной активации иммунитета в лимфатических узлах. В то же время PD-1 и его лиганды, экспрессирующиеся на поверхности Т-лимфоцитов, ограничивают активность Т-клеток в периферических тканях в момент воспалительной атаки, позволяя избежать аутоиммунных реакций [4, 6, 7, 9, 10]. Лиганды PD-1 (PD-L1 и PD-L2) представлены на поверхности антигенпрезентирующей клетки, а также на нелимфоидных клетках: β -клетках островков Лангерганса, тироцитах, эндотелиальных клетках, кардиомиоцитах, опухолевых клетках [7].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО; англ. immune checkpoint inhibitors, ICIs) – одна из наиболее актуальных групп онкоиммунологических препаратов. Они представляют собой моноклональные антитела, ингибирующие отрицательную ко-стимуляцию Т-клеток (особенно CD8+) и позволяющие эффективнее реализоваться противоопухолевому клеточному иммунитету (через блокаду сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1), при этом прямое цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки отсутствует [6, 7, 11]. Именно на примере преодоления иммунологической толерантности ИКТИО показали свою эффективность при различных типах опухолей: оказалось, что она не зависит от гистологического типа и органа принадлежности [5]. В настоящее время ИКТИО и их комбинации с другими противоопухолевыми агентами зарегистрированы и с успехом применяются в лечении широкого спектра солидных опухолей, в частности меланомы, немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легкого, почечно-клеточного рака, лимфомы Ходжкина, гепатоцеллюлярного рака, плоскоклеточного рака головы и шеи, колоректального рака и др. [3, 4, 10, 12–14]. Вероятно, нозологический спектр показаний для проведения терапии ИКТИО будет лишь расширяться. Успешное использование данных препаратов для лечения настолько разных типов опухолей отражает универсальные механизмы взаимодействия опухолей и иммунной системы организма [15].

В арсенале онкологов сегодня имеется семь препаратов данной группы, основное различие которых определяется мишенью их воздействия:

- анти-CTLA-4-моноклональное антитело (англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 – цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4) – ипилимумаб;
- анти-PD-1-моноклональные антитела (англ. programmed cell death protein-1 – белок запрограммированной клеточной

Глибка Анастасия Андреевна – клинический аспирант отдела терапевтической эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7324-8344>
✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация.
Тел.: +7 (967) 160 77 64.
E-mail: anastasiya_glibka@mail.ru

Мазурина Наталия Валентиновна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отдела терапевтической эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>. E-mail: natalyamazurina@mail.ru

Саранцева Ксения Андреевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения лекарственных методов лечения № 17²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>. E-mail: sarantsevaka@gmail.com

Харкевич Галина Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения биотерапии опухолей²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-2299>. E-mail: gkharkevich@mail.ru

гибели-1) – пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб;

- анти-PD-L1-моноклональные антитела (англ. programmed cell death protein ligand-1 – лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели) – атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб [5, 8, 16].

Препараты из группы ингибиторов контрольных точек иммунного ответа относятся к разным подклассам IgG. Так, к IgG1 относятся анти-CTLA-4-моноклональное антитело (ипилимумаб) и анти-PD-L1-моноклональные антитела (атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, пролголимаб), которые индуцируют антителозависимую клеточную цитотоксичность. При этом к IgG4 относятся анти-PD-1-моноклональные антитела (пембролизумаб, ниволумаб) [7].

Цель настоящего обзора – рассмотреть влияние ИКТИО на индукцию тиреопатий: их особенности, патогенетические аспекты, возможности прогнозирования, а также подходы к лечению.

Эндокринные иммуопосредованные нежелательные явления

Терапия ингибиторами контрольных точек может сопровождаться развитием специфических побочных эффектов – аутоиммуноподобных воспалительных заболеваний, или иммуопосредованных нежелательных явлений (ИОНЯ; англ. immune-related adverse events, irAEs), способных поражать любые органы и системы: кожу, желудочно-кишечный тракт, органы эндокринной системы, печень, легкие, нервную систему и др. [4, 7, 15, 17, 18]. ИОНЯ различной степени тяжести регистрируются у 15–90% пациентов, получающих иммунотерапию [4, 7, 17]. Время реализации ИОНЯ крайне вариабельно: описаны случаи развития нежелательных явлений как непосредственно после первой инфузии, так и спустя несколько лет после последнего введения препарата [5]. Любое проявившееся ИОНЯ классифицируется в соответствии с общепринятой шкалой СТСАЕ (англ. Common Terminology Criteria for Adverse Events – Общие терминологические критерии нежелательных явлений) от легкой степени (СТСАЕ 1) до крайне тяжелой (СТСАЕ 4–5) [19–21]. Сегодня активно используется пятая версия данной классификации (СТСАЕ v5.0), опубликованная 27 ноября 2017 г. [22], в 2022 г. планируется публикация следующей версии (СТСАЕ v6.0).

Эндокринные ИОНЯ – третьи по частоте явления. Они определяются у 7–37,8% всех пациентов, получающих терапию ИКТИО, из них до 7,8% соответствуют 3–4-й степени по СТСАЕ [4, 6]. Несмотря на то что точный механизм развития

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23, Российская Федерация



ИОНЯ не ясен [13, 23], при поражении органов эндокринной системы можно выделить некоторые общие клинические характеристики:

1) наличие стертой клинической картины, особенно ввиду тяжести проявлений основного онкологического заболевания или одновременного полиорганного проявления ИОНЯ [5, 15, 19, 20];

2) быстропрогрессирующее течение (в отличие от классических аутоиммунных заболеваний эндокринной системы) [3, 15];

3) жизнеугрожающий характер при несвоевременной диагностике (например, гипофизит с развитием вторичной надпочечниковой недостаточности, микседематозная кома, тяжелый тиреотоксикоз, фульминантный сахарный диабет) [19, 24];

4) необратимость поражения без восстановления функции эндокринных желез (примерно в 50% случаев) [3, 5, 7, 13, 24];

5) своевременная диагностика и назначение заместительной терапии соответствующими гормонами дают возможность продолжить иммунотерапию ИКТИО основного заболевания в полном объеме [2, 19, 24].

Наблюдаются определенные особенности поражения органов эндокринной системы при использовании препаратов различных групп: гипофизит чаще выявляется при использовании анти-CTLA-4-моноклональных антител (ипилимумаба, тремелимумаба), а дисфункции щитовидной железы – при назначении анти-PD-1-моноклональных антител (ниволумаба, пембролизумаба, прогалимаба) [6, 8, 21, 25–27]. Крайне редко описывается развитие гипопаратиреоза, сахарного диабета, центрального несахарного диабета, поражения гонад [8, 25], что не позволяет на данном этапе отследить их взаимосвязь с определенным препаратом или подгруппой ИКТИО.

Частота развития эндокринных ИОНЯ на фоне терапии ИКТИО варьирует по данным различных исследований, что отчасти может определяться осведомленностью врачей и отсутствием прицельной диагностики ИОНЯ, а также расовой принадлежностью пациентов [2, 4, 15, 26]. По данным метаанализа 38 исследований, суммарно включившего 7551 пациента, частота эндокринных ИОНЯ составила 10% [7].

Особенности тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений

Имуноопосредованные поражения щитовидной железы – наиболее частые эндокринные ИОНЯ иммунотерапии ИКТИО. Как уже отмечалось

Лактионов Константин Константинович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением лекарственных методов лечения № 17, заместитель директора Научно-исследовательского института клинической онкологии по лечебной работе²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>. E-mail: lkoskos@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор Института клинической эндокринологии, заместитель директора¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>. E-mail: troshina@inbox.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>. E-mail: teofrast2000@mail.ru

ранее, дисфункция щитовидной железы чаще всего развивается при назначении анти-PD-1-моноклональных антител. В таблице представлена частота развития гипотиреоза и гипертиреоза на фоне терапии ИКТИО различных групп по данным метаанализа 38 исследований, суммарно включившего 7551 пациента [8, 21]. Согласно данным большинства исследований, частота гипертиреоза существенно ниже, чем гипотиреоза. Поскольку в большинстве случаев причиной гипертиреоза служит кратковременная деструктивная фаза тиреоидита, сменяющаяся гипотиреоидной фазой, его симптомы могут оставаться нераспознанными, а истинная частота транзиторного гипертиреоза у пациентов, получающих ИКТИО, может быть существенно выше.

Тиреоидные ИОНЯ чаще диагностируются в первые месяцы применения ИКТИО (обычно в первые 3–15 недель от первого введения ИКТИО), хотя встречаются случаи развития нарушений щитовидной железы в отдаленном периоде [7, 8, 24, 28].

По данным метаанализа 10 исследований, суммарно включившего 5291 пациента [29], риск развития гипотиреоза и гипертиреоза, ассоциированный с терапией ИКТИО, был значительно выше, чем в контрольной группе пациентов. Относительный риск (ОР; англ. related risk, RR) составил 8,26 (95% доверительный интервал (ДИ) 4,67–14,62) в отношении развития гипотиреоза и 5,48 (95% ДИ 1,33–22,53) для гипертиреоза.

По данным другого метаанализа 13 исследований, суммарно включившего 6578 пациентов [30], анти-PD-1-моноклональные антитела существенно повышали риск развития гипертиреоза по сравнению с терапией анти-CTLA-4-моноклональными антителами (ОР 2,45; 95% ДИ 1,19–5,03). Кроме того, вполне закономерно, что максимальная частота иммуноопосредованных тиреопатий наблюдалась на фоне комбинации «анти-CTLA-4-моноклональное антитело + анти-PD-1-моноклональное антитело» (ОР 9,13; 95% ДИ 3,07–27,11).

Патогенетические аспекты поражения щитовидной железы на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

С учетом особенностей патогенеза и клинической картины выделяют 2 группы аутоиммунных заболеваний щитовидной железы: «классические» – со стойким однонаправленным нарушением функции щитовидной железы (болезнь Грейвса, хронический аутоиммунный тиреоидит) и «деструктивные» – с разнонаправленными нарушениями

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23, Российская Федерация



Нарушения функции щитовидной железы на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (адаптировано по [21])

Заболевание	Частота по модели смешанных эффектов, %	Прогнозируемая частота в зависимости от режима ИКТИО, %			
		анти-CTLA-4-моноклональные антитела	анти-PD-1-моноклональные антитела	анти-PD-L1-моноклональные антитела	анти-CTLA-4-моноклональное антитело + анти-PD-1-моноклональное антитело (ипилимумаб + ниволумаб)
Гипотиреоз	6,6	3,8	7,0	3,9	13,2
Гипертиреоз	2,9	1,7	3,2	0,6	8,0

ИКТИО – ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

функции щитовидной железы в зависимости от фазы заболевания (послеродовой тиреоидит; тиреоидиты, индуцированные препаратами, влияющими на иммунную систему; подострый тиреоидит; амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа).

Поскольку ИКТИО представляют собой препараты, оказывающие непосредственное воздействие на иммунную систему, деструктивный тиреоидит – самая частая клиническая форма поражения щитовидной железы, встречающаяся у 5–50% пациентов, получающих ИКТИО [2, 7, 17, 27]. При этом, если осуществляется монотерапия ИКТИО, дисфункция щитовидной железы наблюдается в 6–39% случаев, а при использовании комбинированной схемы лечения (например, ипилимумаб + ниволумаб) частота тиреоидной патологии значительно возрастает – в диапазоне от 22 до 50% случаев [3, 6, 7].

На данный момент не существует единой теории, объясняющей механизм развития тиреоидной патологии при использовании терапии ИКТИО [27]. Вероятно, высокая частота развития тиреоидных ИОНЯ связана с экспрессией молекул PD-L1 и PD-L2 в данном органе и особенностями иммунного статуса щитовидной железы [7, 8, 24, 28].

В одноцентровом ретроспективном когортном исследовании [14] проводилось изучение популяций иммунных клеток у пациентов с дисфункцией щитовидной железы, ассоциированной с лечением ИКТИО, методом комплексной 10-цветной проточной цитометрии периферической крови. Методику применяли в трех группах пациентов: здоровые добровольцы (45 человек), больные аутоиммунным тиреоидитом (9 человек) и пациенты с тиреоидитом, возникшим на фоне иммунотерапии пембролизумабом (7 человек). Наблюдающееся повышение количества циркулирующих CD56⁺CD16⁺ натуральных киллеров

и повышенная экспрессия HLA-DR на поверхности CD14⁺CD16⁺ моноцитов у пациентов с тиреоидитом на фоне пембролизумаба – особенности, которые могут отчасти объяснить развитие деструкции ткани щитовидной железы. Кроме того, проводилось сравнение экспрессии PD-1 на Т-клетках, в ходе которого заметной поверхностной экспрессии PD-1 на Т-клетках пациентов с тиреоидитом, индуцированным пембролизумабом, отмечено не было. У пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и в группе контроля экспрессия PD-1 на поверхности Т-клеток не различалась. Это подтверждает, что механизмы развития классических аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и заболеваний, индуцированных анти-PD-1-моноклональными антителами, различны.

В литературе описан клинический случай 63-летнего пациента [23], у которого развился гипотиреоз после 2 введений ниволумаба (затем терапия была прекращена из-за отсутствия эффекта) при использовании метода проточной цитометрии для оценки периферических лимфоцитов. Было показано значимое увеличение пропорции фолликулярных Т-хелперов (Tfh) с исходного уровня 0,9% до 3,1% через 2 недели после введения ниволумаба. Спустя 4 месяца после завершения терапии ИКТИО уровень Tfh снизился до 1,2%. Исходно пациент был носителем антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ) и с сохранной функцией щитовидной железы, но на фоне лечения ИКТИО титр антител резко вырос и развился стойкий манифестный гипотиреоз (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) 146 мкЕд/мл). Можно предположить, что описанный феномен ассоциирован с важнейшими функциями Tfh, такими как стимуляция секреции IL-21, а также медиаторной ролью в дифференцировке В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие антитела.



Развитие тиреоидных ИОНЯ ассоциировано с увеличением общей выживаемости у онкологических пациентов. Так, в ретроспективном исследовании (200 пациентов) [26], получавших терапию ниволумабом, в 33,5% случаев (67 пациентов) развилась тиреоидная патология. При манифестном клиническом течении тиреоидных ИОНЯ наблюдалось увеличение общей выживаемости по сравнению с пациентами без поражения щитовидной железы (16,1 против 13,6 месяца соответственно). Однако данная разница не отмечалась при субклинических формах тиреоидной патологии, что, вероятно, связано с разной выраженностью реактивации клеточного иммунитета. В другом клиническом исследовании с участием 51 пациента с диагнозом немелкоклеточного рака легкого, получавших терапию пембролизумабом, было отмечено статистически значимое увеличение общей выживаемости у пациентов при развитии тиреоидной дисфункции (медиана 40 месяцев по сравнению с 14 месяцами у пациентов без развившейся тиреоидной патологии) [27].

Доказано, что развитие ИОНЯ (эндокринных и неэндокринных) часто связано с большей эффективностью иммунотерапии основного онкологического заболевания и, как следствие, увеличением общей выживаемости [5, 9, 17, 26].

Прогнозирование тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы относятся к наиболее распространенным аутоиммунным заболеваниям и встречаются у 4% населения. Общеизвестным фактором риска развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы выступает носительство антител к ТПО (встречается в 10% случаев среди женщин в эутиреоидной фазе) [27]. Антитела к ТПО и ТГ выявляются у 80–90% больных при хроническом аутоиммунном тиреоидите и в 40–60% случаев при болезни Грейвса [31, 32].

Оценка носительства антигипотиреоидных антител в когорте пациентов, получающих терапию ИКТИО, показала, что при наличии антител к ТПО или ТГ увеличивается риск развития тиреоидита с последующим формированием стойкого гипотиреоза [7, 27, 28].

В то же время в небольшом ретроспективном исследовании (11 пациентов) [4] у всех больных, у которых впоследствии развилось поражение щитовидной железы, были оценены антигипотиреоидные антитела (к ТГ и ТПО), и только у 18% (2 пациента) из них антитела оказались повышенными.

Авторы предположили, что данная невысокая частота выявления классических антигипотиреоидных антител обусловлена механизмами развития аутоиммунной патологии щитовидной железы на фоне лечения анти-PD-1-моноклональными антителами, отличными от механизмов развития классического аутоиммунного тиреоидита. Данное исследование имеет серьезные ограничения ввиду малочисленности выборки пациентов.

Отметим: на фоне терапии ИКТИО происходит не только повышение титров предсуществующих антител к ТПО или ТГ [17, 24], но и изменение концентрации цитокинов и хемокинов. Так, в проспективном клиническом исследовании (26 пациентов) [17] было выявлено, что базальные уровни IL-1 β , IL-2 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора были значительно выше в группе пациентов, у которых в дальнейшем проявилась тиреоидная дисфункция. А через 4 недели после первой инъекции ИКТИО уровни IL-8, хемоаттрактантного белка-1 моноцитов и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора резко снижаются по сравнению с пациентами, у которых не развивалось поражение щитовидной железы.

В многоцентровом ретроспективном исследовании (179 пациентов) [12] было зарегистрировано, что любое предсуществующее (до проведения терапии анти-PD-1-моноклональными антителами) заболевание щитовидной железы служит достоверным фактором риска развития тиреоидного ИОНЯ. Не было выявлено корреляции с типом опухоли, препаратом (ниволумаб или пембролизумаб), возрастом, полом и развитием поражения щитовидной железы. При этом у 33 из 53 пациентов, у которых развилось тиреоидное ИОНЯ, это произошло в первые 2 месяца после начала терапии ИКТИО. А примерно у каждого четвертого (24,5% пациентов) происходило спонтанное разрешение тиреоидной патологии без необходимости фармакологического лечения.

На этапах диагностики, а также для оценки эффективности проводимой противоопухолевой терапии часто проводится позитронно-эмиссионная томография. Именно поэтому достаточно интересной представляется оценка результатов позитронно-эмиссионной томографии как прогностического фактора при развитии тиреоидных ИОНЯ. В ретроспективном исследовании (67 пациентов с тиреоидными ИОНЯ) [26] было доказано, что повышенное поглощение 18-фтордезоксиглюкозы щитовидной железой при ПЭТ может служить предиктором последующего развития клинической формы тиреоидита, опосредованного



проведением терапии ниволумабом, в отличие от субклинических форм.

Проявления тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений

Самая частая форма поражения щитовидной железы на фоне терапии ИКТИО – деструктивный тиреоидит, который может протекать с чередованием тиреотоксической (преходящее и быстрое течение) и гипотиреоидной фаз [2, 21, 28] с последующим исходом в стойкий гипотиреоз [24, 26, 27]. Клинические симптомы и жалобы не отличаются от таковых при классических аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, однако часто остаются нераспознанными ввиду тяжести проявлений основного онкологического заболевания, что, соответственно, приводит к ухудшению состояния пациента, несвоевременной диагностике и возможному развитию осложнений [15, 27].

Диагностика гипотиреоза, как правило, не вызывает затруднений и базируется на оценке уровня ТТГ. Необходимо помнить, что у пациентов с онкологическими заболеваниями часто наблюдается синдром эутиреоидной патологии, самым частым вариантом которого считается синдром низкого Т3 [33]. Это следует учитывать при интерпретации результатов определения ТТГ и свободных фракций тиреоидных гормонов.

Болезнь Грейвса (аутоиммунный тиреотоксикоз) достаточно редко наблюдается у пациентов, получающих ИКТИО [3, 5, 7, 8]. Однако следует помнить, что гипертиреоз, в том числе и транзиторный, может стать причиной фибрилляции предсердий и других нарушений ритма сердца.

Рекомендуется оценивать функцию щитовидной железы до первого введения ИКТИО и далее каждые 4–6 недель [15, 27] или перед каждой инфузией в течение не менее 5 циклов [21] для раннего выявления тиреоидной патологии, а также в случаях появления специфических клинических симптомов для определения возможности продолжения терапии ИКТИО.

При наличии сомнений в определении патогенетического механизма развития гипертиреоза целесообразным представляется проведение ультразвукового исследования щитовидной железы с оценкой кровотока, который будет снижен при деструкции тиреоидной ткани и усилен при болезни Грейвса [5, 7, 19]. Проведение скинтиграфии щитовидной железы с целью дифференциальной диагностики – весьма информативный, но достаточно дорогостоящий метод. В качестве еще одного дифференциально-диагностического признака

может быть рекомендовано определение антител к рецептору ТТГ, повышение которых в большей степени характерно для болезни Грейвса.

Лечение тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений

В 2018 г. были представлены рекомендации по неотложному лечению эндокринных ИОНЯ, развивающихся при использовании ИКТИО, в зависимости от тяжести проявлений, классифицируемых по СТСАЕ [19]. При наличии легких и умеренных клинических признаков тиреоидных ИОНЯ (1–2-я степени тяжести СТСАЕ) в первую очередь рекомендуется определение ТТГ с последующей оценкой свободного Т4. Начало заместительной терапии левотироксином натрия целесообразно при ТТГ > 10 мЕд/л в случаях субклинического или клинического бессимптомного гипотиреоза, в стартовой дозировке 1 мкг/кг массы тела (при наличии в анамнезе случаев фибрилляции предсердий или ишемической болезни сердца целесообразно начинать терапию с минимальной дозы левотироксина натрия – 25 мкг в сутки). При выявлении сниженного свободного Т4 (при нормальном или сниженном ТТГ) можно предположить вторичный гипотиреоз на фоне гипопизита: в этих случаях предлагается определение утреннего кортизола сыворотки крови для исключения вторичной надпочечниковой недостаточности [21]. При выявлении манифестного гипертиреоза с явными клиническими симптомами следует рассмотреть терапию β-блокаторами и направить пациента к эндокринологу, а также осуществить контрольное исследование тиреоидных гормонов при следующем введении ИКТИО [3, 7]. В случае деструктивного тиреоидита в тиреотоксической фазе можно использовать не только β-блокаторы, но и глюкокортикоиды, которые являются основными в лечении практически всех тяжелых ИОНЯ. В тяжелых случаях тиреоидного поражения (3–4-я степень СТСАЕ) рекомендуется проведение лечения в палате интенсивной терапии.

Продолжение терапии основного заболевания ИКТИО будет зависеть от степени выраженности ИОНЯ по СТСАЕ. При 1–2-й степени лечение основного онкологического заболевания разрешается продолжить, при 3-й степени рекомендуется отложить введение ИКТИО и назначить перорально преднизолон (при необходимости возможно применение антитиреоидных препаратов). В случае развития тяжелого гипертиреоза 4-й степени следует отменить ИКТИО и в течение 3 дней ввести метилпреднизолон парентерально из расчета



1–2 мг/кг/день, затем переводить пациента на пероральный прием преднизолона с постепенной отменой препарата в течение 1 месяца. Однако в некоторых источниках назначение тиреостатиков в комбинации с глюкокортикостероидами при деструктивном тиреоидите не рекомендуется ввиду возможного усиления цитолитического процесса в ткани щитовидной железы [3, 7, 19, 24].

По причине достаточно редкого развития эндокринных ИОНЯ 3–4-й степени по СТСАЕ [18] и учитывая клиническую значимость ИКТИО в лечении злокачественных новообразований, вероятно, данный вид иммунотерапии не должен прерываться, а основное внимание следует уделить своевременному выявлению и лечению ИОНЯ [12].

Заключение

Анализ научной литературы по проблеме заболеваний щитовидной железы, развивающихся на фоне терапии злокачественных опухолей ИКТИО, позволяет сформулировать следующие тезисы:

- нарушения функции щитовидной железы могут развиваться как спустя несколько недель после начала терапии ИКТИО, так и спустя несколько месяцев после ее окончания;

- самый частый клинический вариант поражения щитовидной железы, индуцированный ИКТИО, – деструктивный тиреоидит с исходом в стойкий гипотиреоз;
- все варианты нарушения функции щитовидной железы, ассоциированные с применением ИКТИО, хорошо поддаются лечению или компенсируются, в том числе с помощью заместительной терапии левотироксином натрия.

Невзирая на явный прорыв в лечении некоторых онкологических заболеваний вследствие применения ИКТИО, представляется необходимым дальнейший поиск предикторов эффективности данной терапии, а также риска развития определенных побочных реакций. Эта цель как нельзя более точно отражает основную направленность современной персонализированной медицины. Не исключено, что детальное изучение патогенетических механизмов развития эндокринных ИОНЯ поможет улучшить понимание феномена развития аутоиммунных заболеваний или же позволит сформировать принципиально новую модель индуцированных поражений эндокринных органов, а значит, представляет фундаментальный интерес для эндокринологов, онкологов и других смежных специалистов. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-899).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.А. Глибка – поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста; Н.В. Мазурина – концепция и дизайн статьи, редактирование текста; К.А. Саранцева, Г.Ю. Харкевич и К.К. Лактионов – редактирование текста; Е.А. Трошина и Г.А. Мельниченко – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Cause List Mapped to ICD Codes [Internet]. Mar 12, 2022. Available from: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-cause-icd-code-mappings>.
2. Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК, Нуралиева НФ, Мельниченко ГА. Диагностика и лечение эндокринологических осложнений иммунотерапии онкологических заболеваний. Ожирение и метаболизм. 2018;15(3):49–58. doi: 10.14341/omet9834. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Nuralieva NF, Mel'nichenko GA. [Diagnosis and treatment of endocrinological complications of immunotherapy of oncological diseases]. Obesity and metabolism. 2018;15(3):49–58. Russian. doi: 10.14341/omet9834.]
3. Юдин ДИ, Лактионов КК, Саранцева КА, Борисова ОИ, Бредер ВВ, Реутова ЕВ, Белоярцева МФ, Крутелева СЮ, Джанян ИА. Имуноопосредованная эндокринопатия у пациентов на фоне лечения ингибиторами контрольных точек. Медицинский Совет. 2020;(9):16–24. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-16-24. [Yudin DI, Laktionov KK, Sarantseva KA, Borisova OI, Breder VV, Reutova EV, Beloyartseva MF, Kruteleva SYu, Dzhanyan IA. [Immuno-related endocrinopathy in patients treated with immune checkpoint inhibitors]. Meditsinskiy sovet [Medical Council]. 2020;(9):16–24. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-16-24.]
4. Mazarico I, Capel I, Giménez-Palop O, Albert L, Berges I, Luchtenberg F, García Y, Fernández-Morales LA, De Pedro VJ, Caixàs A, Rigla M. Low frequency of positive antithyroid antibodies is observed in patients with thyroid dysfunction related to immune checkpoint inhibitors. J Endocrinol Invest. 2019;42(12):1443–1450. doi: 10.1007/s40618-019-01058-x.
5. Ferrari SM, Fallahi P, Galetta F, Citi E, Benvenega S, Antonelli A. Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors. Rev Endocr Metab Disord. 2018;19(4):325–333. doi: 10.1007/s11154-018-9463-2.
6. Шубникова ЕВ, Букатина ТМ, Вельц НЮ, Каперко ДА, Кутехова ГВ. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые



- риски нового класса противоопухолевых средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(1):9–22. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22. [Shubnikova EV, Bukatina TM, Velts NYu, Kapерko DA, Kutekhova GV. [Immune Response Checkpoint Inhibitors: New Risks of a New Class of Antitumor Agents]. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2020;8(1):9–22. Russian. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22.]
7. Inaba H, Ariyasu H, Okuhira H, Yamamoto Yu, Akamatsu H, Katsuda M, Jinnin M, Hara I, Akamizu T. Endocrine dysfunctions during treatment of immune-checkpoint inhibitors. Trends Immunother. 2018;2(2):565. doi: 10.24294/ti.v2i2.606.
8. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolaneу SM. 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.
9. Царев ИЛ, Мелерзанов АВ. Обзор подходов к иммунотерапии в онкологии. Исследования и практика в медицине. 2017;4(3):51–65. doi: 0.17709/2409-2231-2017-4-3-5. [Tsarev IL, Melerzanov AV. [Review of approaches to immunotherapy in oncology]. Research and Practical Medicine Journal. 2017;4(3):51–65. Russian. doi: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-5.]
10. Мурай ВМ, Смирнов ЕЮ, Барлев НА. Биологические механизмы блокады иммунных контрольных точек и ее применение в противоопухолевой терапии. Цитология. 2019;61(8):597–621. [Muray VM, Smirnov EYu, Barlev NA. [Mechanisms of immune checkpoint blockade in anti-tumor therapy]. Tsitologiya [Cytology]. 2019;61(8):597–621. Russian. doi: 10.1134/S0041377119080030.]
11. Харкевич ГЮ, Орлова КВ. Иммунно-опосредованные нежелательные явления ингибиторов блокаторов иммунного ответа. Практическая онкология. 2016;17(2):110–118. [Kharkevich GYu, Orlova KV. [Immuno-related adverse events of checkpoint inhibitors]. Practical Oncology. 2016;17(2):110–118. Russian.]
12. Presotto EM, Rastrelli G, Desideri I, Scotti V, Gunnella S, Pimpinelli N, Vaccher E, Bearz A, Di Costanzo F, Bruggia M, Mini E, Maggi M, Peri A. Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study. J Endocrinol Invest. 2020;43(3):337–345. doi: 10.1007/s40618-019-01112-8.
13. Лядова МА, Лядов ВК. Иммунноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы. Современная онкология. 2021;23(2):319–326. doi: 10.26442/18151434.2021.2.200502. [Lyadova MA, Lyadov VK. [Immune-mediated adverse events in immune checkpoint inhibitors therapy: literature review]. Journal of Modern Oncology. 2021;23(2):319–326. doi: 10.26442/18151434.2021.2.200502.]
14. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, Merten MM, Kottschade L, Withers S, Dietz AB, Ryder M. Pembrolizumab-Induced Thyroiditis: Comprehensive Clinical Review and Insights Into Underlying Involved Mechanisms. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(8):2770–2780. doi: 10.1210/jc.2017-00448.
15. Sun X, Roudi R, Dai T, Chen S, Fan B, Li H, Zhou Y, Zhou M, Zhu B, Yin C, Li B, Li X. Immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 and programmed cell death ligand 1 inhibitors for non-small cell lung cancer: a PRISMA systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2019;19(1):558. doi: 10.1186/s12885-019-5701-6.
16. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, Protsenko S, Semiglazova T, Odintsova S, Zukov R, Lazarev S, Makarova Y, Nechaeva M, Sakaeva D, Andreev A, Tarasova A, Fadeyeva N, Shustova M, Kuryshev I. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. Eur J Cancer. 2021;149:222–232. doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.030.
17. Kurimoto C, Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, Ueda Y, Uraki S, Takeshima K, Furukawa Y, Morita S, Yamamoto Y, Yamashita S, Katsuda M, Hayata A, Akamatsu H, Jinnin M, Hara I, Yamaue H, Akamizu T. Predictive and sensitive biomarkers for thyroid dysfunctions during treatment with immune-checkpoint inhibitors. Cancer Sci. 2020;111(5):1468–1477. doi: 10.1111/cas.14363.
18. Реутова ЕВ, Лактионов КП, Бредер ВВ, Саранцева КА, Окружнова МА, Перегудова МВ. Иммунноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов. Злокачественные опухоли. 2016;4(4):68–76. doi: 10.18027/2224-5057-2016-4-68-76. [Reutova EV, Laktionov KP, Bredер VV, Sarantseva KA, Okruzhnova MA, Peregudova MV. [Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy]. Malignant tumours. 2016;4(4):68–76. Russian. doi: 10.18027/2224-5057-2016-4-68-76.]
19. Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, Cooksley T, Larkin J, Lorigan P, Morganstein D, Trainer PJ; Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. Endocr Connect. 2018;7(7):G1–G7. doi: 10.1530/EC-18-0068.
20. Поддубская ЕВ, Секачева МИ, Гурьянова АА. Эндокринологические осложнения ингибиторов контрольных точек иммунитета: результаты одноцентрового исследования. Сеченовский вестник. 2019;10(4):4–11. doi: 10.26442/22187332.2019.4.4-11. [Poddubskaya EV, Sekacheva MI, Guryanova AA. [Endocrine adverse events of immune checkpoint inhibitors: results of a single-center study]. Sechenov Medical Journal. 2019;10(4):4–11. Russian. doi: 10.26442/22187332.2019.4.4-11.]
21. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaneу SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. Endocr Rev. 2019;40(1):17–65. doi: 10.1210/er.2018-00006.
22. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0 [Internet]. Published: Nov 27, 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
23. Torimoto K, Okada Y, Nakayama S, Kubo S, Tanaka Y. Anti-PD-1 Antibody Therapy Induces Hashimoto's Disease with an Increase in Peripheral Blood Follicular Helper T Cells. Thyroid. 2017;27(10):1335–1336. doi: 10.1089/thy.2017.0062.
24. Нуралиева НФ, Трошина ЕА, Мельниченко ГА. Поражение желез внутренней секреции как осложнение иммунотерапии в практике онколога. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2018;14(4):174–182. doi: 10.14341/ket9875. [Nuralieva NF, Troshina EA, Melnichenko GA. [Lesions in endocrine glands as a complication of immunotherapy in the practice of oncologist. Clinical and experimental thyroidology]. 2018;14(4):174–182. Russian. doi: 10.14341/ket9875.]
25. Lupi I, Brancatella A, Cetani F, Latrofa F, Kemp EH, Marcocci C. Activating Antibodies to The Calcium-sensing Receptor in Immunotherapy-induced Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(5):dgaa092. doi: 10.1210/clinem/dgaa092.
26. Yamauchi I, Yasoda A, Matsumoto S, Sakamori Y, Kim YH, Nomura M, Otsuka A, Yamasaki T, Saito R, Kitamura M, Kitawaki T, Hishizawa M, Kawaguchi-Sakita N, Fujii T, Taura D, Sone M, Inagaki N. Incidence, features, and prognosis of immune-related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab. PLoS One. 2019;14(5):e0216954. doi: 10.1371/journal.pone.0216954.
27. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, Rodriguez C, Cambridge L, Rizvi H, Wolchok JD, Merghoub T, Rudin CM, Fish S, Hellmann MD. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2017;28(3):583–589. doi: 10.1093/annonc/mdw640.
28. Inaba H, Ariyasu H, Takeshima K, Iwakura H, Akamizu T. Comprehensive research on thyroid diseases associated with autoimmunity: autoimmune thyroid diseases, thyroid diseases during immune-checkpoint inhibitors ther-



- apy, and immunoglobulin-G4-associated thyroid diseases. *Endocr J.* 2019;66(10):843–852. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0234.
29. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. Risk of endocrine complications in cancer patients treated with immune check point inhibitors: a meta-analysis. *Future Oncol.* 2016;12(3):413–425. doi: 10.2217/fon.15.222.
30. Shang YH, Zhang Y, Li JH, Li P, Zhang X. Risk of endocrine adverse events in cancer patients treated with PD-1 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Immunotherapy.* 2017;9(3):261–272. doi: 10.2217/imt-2016-0147.
31. Российская ассоциация эндокринологов. Гипотиреоз: клинические рекомендации

[Интернет]. Доступно на: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/568_gipotireoz_vzroslye.finalnaya.versiya.pdf. [Russian Association of Endocrinologists. Hypothyroidism: clinical guidelines [Internet]. Russian. Available from: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/568_gipotireoz_vzroslye.finalnaya.versiya.pdf.]

32. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом [Интернет]. Доступно на: [https://rae-org.ru/system/](https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_tireotoksikoz_s_formoy_dlya_recenzii_oo_rae.pdf)

[files/documents/pdf/kr_tireotoksikoz_s_formoy_dlya_recenzii_oo_rae.pdf](https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_tireotoksikoz_s_formoy_dlya_recenzii_oo_rae.pdf). [Russian Association of Endocrinologists. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (Graves' disease) and nodular/multinodular goiter [Internet]. Russian. Available from: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_tireotoksikoz_s_formoy_dlya_recenzii_oo_rae.pdf.]

33. Kamijo K, Kato T, Kawasaki K, Sato M, Yachi A. Low T3 syndrome in cancer patients in relation to weight loss, intravenous hyperalimentation therapy and age. *Endocrinol Jpn.* 1986;33(1):125–131. doi: 10.1507/endocrj1954.33.125.

Thyroid disorders induced by immune checkpoint inhibitors therapy of malignant tumors

A.A. Glibka¹ • N.V. Mazurina¹ • K.A. Sarantseva² • G.Yu. Kharkevich² • K.K. Laktionov² • E.A. Troshina¹ • G.A. Mel'nichenko¹

In the recent years, immune checkpoint inhibitors (ICPI) have been widely used for treatment of many malignant neoplasms. In the Russian Federation, several ICPIs have been approved and actively used, namely anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab), anti-PD-1 monoclonal antibodies (nivolumab, pembrolizumab, prolgolimab), and anti-PD-L1 monoclonal antibodies (atezolizumab, durvalumab). ICPIs may cause various endocrine immune-mediated adverse events, most commonly thyroid dysfunction and hypophysitis, which are at large associated with anti-tumor therapy with a certain subgroup of these agents. Predictors of endocrine immune-mediated adverse events remain unclear, and their optimal prevention, prediction and treatment have not been yet defined. The review contains the information accumulated in the literature on the mechanisms, biomarkers, specific characteristics of thyroid

immune-mediated adverse events and describes the principles of treatment for these thyroid disorders. This information would be useful for practicing oncologists, endocrinologists, internists, family physicians, as well as for any other medical specialties.

Key words: hypothyroidism, thyrotoxicosis, immune checkpoint inhibitors, ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, prolgolimab, atezolizumab, durvalumab, avelumab

For citation: Glibka AA, Mazurina NV, Sarantseva KA, Kharkevich GYu, Laktionov KK, Troshina EA, Mel'nichenko GA. Thyroid disorders induced by immune checkpoint inhibitors therapy of malignant tumors. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-020.

Received 10 June 2022; accepted 23 June 2022; published online 21 July 2022

Anastasiya A. Glibka – Postgraduate Student, Department of Therapeutic Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7324-8344>
✉ Ul. Dmitriya Ul'yanova 11, Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (967) 160 77 64. E-mail: anastasiya_glibka@mail.ru

Natalya V. Mazurina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>. E-mail: natalyamazurina@mail.ru

Ksenia A. Sarantseva – MD, PhD, Research Fellow, Department of Medicinal Methods of Treatment No. 17²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>. E-mail: sarantsevaka@gmail.com

Galina Yu. Kharkevich – MD, PhD, Research Fellow, Department of Tumor Biotherapy²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-2299>. E-mail: gkharkevich@mail.ru

Konstantin K. Laktionov – MD, PhD, Professor, Head of Department of Medicinal Methods of Treatment No. 17, Clinical Director, Research Institute of Clinical Oncology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>. E-mail: ikoskos@mail.ru

Ekaterina A. Troshina – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Director of Institute of Clinical Endocrinology, Deputy Director¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>. E-mail: troshina@inbox.ru

Galina A. Mel'nichenko – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Deputy Director for Science¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>. E-mail: teofrast2000@mail.ru

Funding

The study was performed under the grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No. 075-15-2020-899).

Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contributions

A.A. Glibka, literature search and analysis, data management, text writing; N.V. Mazurina, the paper concept and design, text editing; K.A. Sarantseva, G.Yu. Kharkevich, and K.K. Laktionov, text editing; E.A. Troshina and G.A. Mel'nichenko, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the article before publication, agree to be responsible for all aspects of the work. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, 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 are appropriately investigated and resolved.

¹Endocrinology Research Centre; ul. Dmitriya Ul'yanova 11, Moscow, 117036, Russian Federation

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe шоссе 24, Moscow, 115478, Russian Federation