



ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор

Проф. д-р Цв. Танкова, дмн, Доц. д-р И. Цинликов, дм

Доц. д-р К. Тодорова, дм

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД

БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.

Endokr. zabol.

СЪДЪРЖАНИЕ

РЕФЕРАТИ

Нови подтипове на захарния диабет при възрастни	3
Дългосрочни ефекти на лъчелечението и системната противотуморна терапия върху ендокринната система.....	10
Препоръки на Френското ендокринно общество за ендокринните последици от имунотерапията и справянето с тях	53

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ 2/2019

ISSN 0324-1475 УДК 616.4

Уредник д-р *М. Боянова*

Езикова редакция *И. Митева, В. Цъклева*

Страниране *М. Александрова*

Централна медицинска библиотека

1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1

☎ 02 952 05 16, e-mail: miravankova@abv.bg

НОВИ ПОДТИПОВЕ НА ЗАХАРНИЯ ДИАБЕТ ПРИ ВЪЗРАСТНИ

Ahlqvist E, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6, 361-69.

Обичайно захарният диабет се класифицира като тип 1 и тип 2. Захарен диабет тип 2 обаче е твърде широко понятие. Една точна класификация може да се окаже от съществена полза за пациента, особено ако тя „предсказва“ и бъдещето му, дали ще развие усложнения, и какви по-точно, и дали избраният клас медикаменти е подходящ за него.

В това проучване авторите включват 8980 пациенти с новооткрит захарен диабет, живеещи в Швеция. Те ги разделят на базата на 6 променливи – наличие на GAD65-антитела (антитела срещу декарбоксилазата на глутаминовата киселина), възраст при поставяне на диагнозата, индекс на телесна маса (ИТМ, kg/m^2), гликиран хемоглобин (HbA1c) и HOMA индекс (HOMA2-IR, HOMA2-B). Пациентите са проследявани за появата на диабетни усложнения и за отговора към терапията. При включването в проучването са изследвани и ZnT8 антитела, кръвна захар на гладно, С-пептид, кетони, АЛАТ, креатинин, а някои от показателите се проследяват и периодически след това. Генотипизиране е направено при 5625 пациенти, но 1714 са изключени поради това, че не са със шведски произход¹. Диагноза захарен диабет тип 1 се поставя при пациентите, положителни за GAD65-антитела и с С-пептид $< 0,3 \text{ nmol/l}$, а диагноза 3Д тип LADA – при позитивни GAD65-антитела и С-пептид $\geq 0,3 \text{ nmol/l}$ (авторите не уточняват дали става въпрос за С-пептид на гладно или постпрандиално, след прием на стандартна храна). Гломерулната филтрация се определя по формулата MDRD. Определението за хронично бъбречно заболяване, използвано в проучването, е $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (стадий 3А) или $< 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (стадий 3Б), за повече от 90 дена. Терминалната бъбречна недостатъчност се дефинира като $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Макроалбуминурията

¹Това може да се отчете и като ограничение на проучването (бел. реф.)

се дефинира като поне 2 положителни проби от 3 в рамките на три последователни визити (над 300 mg/24 h урина или съотношение албумин/креатинин > 25 mg/mol (мъже) или 35 mg/mol (жени). Пациентите са проследени за развитие на ретинопатия, както и дали в някоя група ще бъдат по-чести сърдечно-съдовите инциденти. Пациентите с вече преживян инсулт или инфаркт са изключени от проучването.

Пациентите попадат в дадена подгрупа на базата най-вече на възрастта при поставяне на диагнозата, индекса на телесна маса (ИТМ, kg/m²), метаболитния контрол (HbA1c) и резултатите от НОМА индекс-калкулатора.

Авторите намират, че има пет подтипа захарен диабет (табл. 1). Всеки подтип (или фенотип) има много добре разграничим рисков профил – някои усложнения се наблюдават по-често при една от групите, сравнено с другите. Последвалите генетични изследвания потвърждават, че зад тези „клинични варианти“ на захарния диабет се крият определени комбинации от гени.

Таблица 1. Пет подтипа на захарния диабет

Подтип на захарния диабет	Водещо нарушение	Отличителна черта	Други признаци
Подтип 1	Тежък аутоимунен 3Д	Липса на инсулин, GAD65(+), ZnT8(+) антитела, млада възраст, нисък ИТМ, нисък НОМА2-В, лош метаболитен контрол	Тук се включват класическият захарен диабет тип 1 и тип LADA
Подтип 2	Тежък инсулинов дефицит	Най-висок риск от диабетна ретинопатия; клинично подобен на тип 1, но GAD65 Ат(–)	Подобен на тип 1 – по-млада възраст; висок HbA1c; лош гликемичен контрол; скоро след диагнозата – нужда от инсулин
Подтип 3	Тежка инсулинова резистентност	Бърза прогресия към ХБЗ; често съчетание с НАСБ; много висок НОМА2-IR, висок ИТМ	Подходящи са инсулинови чувствители (метформин, тиазолидиндиони)
Подтип 4	Изява на фона на затлъстяване	Лек ход, добра прогноза при редукция на тегло	Висок ИТМ, нормален НОМА-IR; излекуване след отслабване
Подтип 5	Изява на фона на остаряване	Лек ход, добра прогноза	По-напреднала възраст при доказване; подобно на подтип 4 – без значими метаболитни нарушения

НАСБ – неалкохолна стеатозна болест; LADA – аутоимунен захарен диабет с късно начало при възрастните; *НОМА-IR (хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност) и НОМА2-В (хомеостазен модел за оценка на бета-клетъчната функция в %) са изчислени с калкулатор (НОМА calculator, University of Oxford, UK), но във формулата е включен С-пептид, а не инсулинови нива, което дава по-добра информация при пациенти с диабет)

Тъй като проучването се провежда независимо в няколко региона на Швеция и данните на пациентите са извличани от няколко регистъра, трябва да се кажат няколко думи за всеки център или проект. Един от проектите е целял всички новооткрити случаи на захарен диабет да бъдат включени в регистър. Това са 14 625 пациенти, на възраст 0-96 години. Те попадат в проучването до 40 дена след поставяне на диагнозата. Случаите са събирани от 2008 до 2016 г. В друг регистър влизат пациенти до 2 години след поставяне на диагнозата. От трети регистър са извлечени данните на малка група пациенти (този регистър е направен по повод на друго проучване – за рак). Около 5000 пациенти са включени от съседна Финландия.

След обработка на данните от всички центрове и регистри се оказва, че процентното разпределение на пациентите във всяка подгрупа е едно и също (табл. 2).

Таблица 2. Пет подтипа на захарния диабет – процентно разпределение

Подтип на захарния диабет	Процентно разпределение
Подтип 1 – тежък автоимунен диабет с инсулинов дефицит	Около 10% (6.4%; 10.1%; 7.6%, 9.9%, 14.7%)
Подтип 2 – тежък неавтоимунен диабет с инсулинов дефицит	Около 14% (17.5%, 20.4%, 14.6%, 8.9%, 14.0%)
Подтип 3 – тежък инсулино-резистентен тип 3Д	Около 15% (15.3%, 15.2%, 16.8%, 11.2%, 10.6%)
Подтип 4 – лек, свързан със затлъстяване диабет	Около 20% (21.6%, 18.3%, 21.0%, 22.8%, 19.8%)
Подтип 5 – лек, свързан с остаряване диабет	Около 40% (39.1%, 34.4%, 41.7%, 47.3%, 41.0%)

Проследено е какъв е периодът от поставяне на диагнозата до нуждата от включване на инсулин; кога се включва метформин; кога се включват други антидиабетни лекарства и за какъв период пациентите във всяка група постигат прицелния гликиран хемоглобин ($HbA1c < 6,9\%$). Така проличава, че първите две подгрупи имат нужда от ранно започване на инсулин, особено подтип 1, което е напълно разбираемо; както и че в подгрупа 2 преобладаващата част от пациентите приемат метформин, към който са добавени и други медикаменти, но с бързо изчерпващ се ефект –

нещо, което също се вижда често в ежедневието. **Прави впечатление обаче, че твърде малко пациенти в подгрупа 3 приемат метформин – лекарство, от което биха имали полза.** Оптимален гликемичен контрол, изглежда, се постига най-трудно от подгрупа 2. **Пациентите в подгрупа 3 се открояват с висока честота на поява и прогресиране на хронично бъбречно заболяване** при проследяването им за 4-годишен период. Те имат два пъти по-висок риск за развитие на ХБЗ стадий 3А ($eGFR < 60$ ml/min), сравнено с подгрупа 5 (при които бъбречната недостатъчност се явява и във връзка с възрастта), както и три пъти по-висок риск за ХБЗ стадий 3Б (< 45 ml/min), спрямо подгрупа 5. В подгрупа 3 макроалбуминурията също е много по-честа и персистира във времето, като една от кохортите пациенти е проследена за период от 11 години. Рискът от терминална бъбречна болест е пет пъти по-голям в подгрупа 3, сравнено с подгрупа 5². Рискът от диабетна ретинопатия изглежда най-висок в подгрупа 2. Не се намира значима разлика между групите по отношение на сърдечно-съдовия риск (честотата на инфарктите и инсултите).

Анализът на резултатите показва, че групирането на пациентите в посочените подгрупи става независимо от продължителността на диабета. И наскоро доказаният диабет, и този с давност над 2 години, ще бъдат разпределени в същите подгрупи след различно дълъг период от време, т.е. фенотипът не се определя от давността на болестта³. В подгрупа 1 и 2 (зависимите от инсулин пациенти), гликираният хемоглобин е много по-висок при включване в проучването и тези разлики се запазват през цялото време на проследяване на пациентите. Захарният диабет се изявява с диабетна кетоацидоза най-често в тези подгрупи. В останалите три групи тя е причина за установяването му в под 5% от случаите. В подгрупа 3 най-честото съпътстващо заболяване е неалкохолната стеатозна болест.

Накрая авторите анализират подлежащите генетични дефекти. Те изследват най-често засяганите гени при захарен диабет. Нито един генетичен дефект не се намира и в петте феноти-

²Интересно е, че затлъстяването се смята за независим рисков фактор за ХБЗ както при диабет, така и при предиабет, но в това проучване то не е обвързано с подобен риск (бел. реф.)

³Противно на настоящата концепция за континуум от патогенетични механизми, с начало – инсулиновата резистентност и край – изчерпаната бета-клетъчна функция (бел. реф.)

па. Един от най-честите дефекти при захарен диабет тип 2 – в гена за транскрипционен фактор 7-подобен на 2 (Transcription factor 7-like 2), се открива в три от подгрупите – при фенотипа с ранно изчерпване на бета-клетъчната функция и нужда от инсулин, фенотипа с водещо затлъстяване и фенотипа, явяващ се в напреднала възраст, но не и в групата на тежка инсулинова резистентност. Дефект в гена TM6SF2 се намира при пациентите с тежка инсулинова резистентност (този ген се асоциира с неалкохолна стеатозна болест), но не и при пациентите с водещо затлъстяване. Дефект в HLA гените се намира при автоимунния захарен диабет. При всички подтипове диабет се намира генетична предрасположеност в семейството, без подтип 3.

Доколкото някои от тези нови подтипове се припокриват с вече известните подтипове на захарния диабет (например класическият захарен диабет тип 1 и тип LADA се припокриват с подтип 1), то други два клинично тежки фенотипа – на бързо изчерпваща се бета-клетъчна функция и на тежка инсулинова резистентност, преди, маскирани под общото название „захарен диабет тип 2“, сега се очертават за първи път в това оригинално проучване. Очертават се и два значително по-леки подтипа диабет, които засягат и по-голямата част от населението (около 40% за възрастоовообусловения подтип и около 20% за свързания със затлъстяване). Впечатление прави връзката между тежката инсулинова резистентност и риска от ХБЗ, която остава стабилна на фона на един приемлив гликиран хемоглобин. Дори при нормогликемия, ХБЗ прогресира, което означава, че за тези пациенти не е достатъчно да се подsigури нормализиране на кръвната захар, а трябва да се търсят най-ефективните средства за повлияване на инсулиновата резистентност (насочени срещу висцералното затлъстяване и неалкохолната стеатозна болест). По отношение на ретинопатията, разликите не са така съществени между петте групи, но все пак тя е малко по-честа в подгрупа 2, вероятно във връзка с по-лошия гликемичен контрол. Авторите подчертават, че независимо дали диабетът е новооткрит, или не, пациентът, който е генетично предопределен да попадне в дадена подгрупа, ще попадне именно в нея и ще се задържи в същия „коридор“ и след 11-годишно проследяване. За това свидетелства и относително стабилното ниво на С-пептида във всяка една от групите. С това, те правят заключението, че захарният диабет има пет фенотипни

изяви, които не са логичната последователност в напредването на една хронична болест, а са пет отделни модела на хипергликемия, зад които стоят доста различни причини и генетичното типизиране е в подкрепа на тази теза.

Коментар: Традиционната класификация на захарния диабет не е в състояние да „води“ лекаря в неговата преценка относно най-подходящия медикамент. Препоръките за добра клинична практика се основават на два вида големи рандомизирани проучвания – такива, в които даден лекарствен продукт е показал, че действа на голяма популация от недобре подбрани пациенти, и такива, в които пациентите са много добре подбрани, за да се разбере как той е подействал на първите. Препоръката на EASD/ADA (2018 г.) за това първото инжекционно средство да бъде GLP-1 агонист, вместо инсулин, е основана на същите рандомизирани проучвания с медикаменти, в които се оказва, че базалният инсулин и различните GLP-1 агонисти, добавени към стандартна терапия, намаляват гликирания хемоглобин в еднаква степен. След това тези резултати дават отражение в препоръките и така се променя подходът, като се променя и мисленето. Никъде в препоръките на EASD/ADA (2018 г.) не се споменава за измерване на C-пептид с цел преценка на ефекта от инкретин-базираната терапия – това просто се опитва емпирично в клиничната практика, въпреки че е правено рутинно в съответните клинични проучвания. От друга страна, разликата между гликиран хемоглобин 10% и 11%, на която членовете на EASD/ADA се основават в подбора за включване на GLP-1 агонист или инсулин (ако клиничната картина на полидипсо-полиуричен синдром не е достатъчно показателна, за да налага включване на инсулин), не е толкова голяма, като се има предвид, че измерването на гликирания хемоглобин в България не се извършва навсякъде по методиката, използвана в проучването DCCT, и резултатът може да е неточен. Статията на Ahlqvist et al. може би е една малка стъпка към това как в бъдеще няма да се опитва „на сяпо“ и решенията ще се вземат въз основа на конкретни показатели, очертаващи водещия фенотип на пациента, а не на базата на разграфени таблици с лекарства, с които се лекува хипергликемията, намалява се телесното тегло, намалява се

рискът от хипогликемия, а отскоро – и сърдечно-съдовият риск, без напълно да се отчитат фенотипните различия между пациентите. Колкото по-рано се разпознае фенотипът на един пациент, толкова по-скоро той ще получи най-подходящото лечение.

Авторите отчитат като слабост на проучването си невключването на данни относно артериалното налягане и липидния профил на пациентите. Това обяснява защо сърдечно-съдовите събития са с еднаква честота в подгрупите – те слабо се влияят от гликемичния контрол, много по-решаващи са артериалното налягане и дислипидемията, които се потенцират от лошия гликемичен контрол, но могат да причинят атеросклеротична болест и при нормогликемични пациенти. Известно е, че хипергликемията стои зад по-ранното начало на атеросклеротичната болест и по-честите запушвания на стеновете. Знае се обаче, че макросъдовите усложнения предшестват микросъдовите и че те зачестяват още в периода на предиабетно състояние. Дори съществува хипотеза, че инсулиновата резистентност е в основата на високия сърдечно-съдов риск, даже и при нормогликемични пациенти, но тя не се потвърждава от разгледаното проучване.

Авторите подчертават, че описаните пет подгрупи не илюстрират етапите на едно и също заболяване, а отделни негови фенотипни варианти, зад които стоят определени комбинации от генетични дефекти. Статията е много критикувана за своите слаби страни, но доказва нещо, което лекарите отдавна наблюдават в практиката си. Нещо повече, авторите подхождат много прагматично – при включването на пациентите в отделните групи, те се осланят на най-често назначаваните изследвания в рутинната практика. Така, всеки в своята работа, без да се налага да прави нещо допълнително, може да приложи наученото от това проучване.

М. Боянова

ДЪЛГОСРОЧНИ ЕФЕКТИ НА ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕТО И СИСТЕМНАТА ПРОТИВОТУМОРНА ТЕРАПИЯ ВЪРХУ ЕНДОКРИННАТА СИСТЕМА

Murray RD. The Long-Term Endocrine Sequelae of Multimodality Cancer Therapy. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. eds., Williams Textbook of Endocrinology (Thirteenth Edition), Elsevier, 2016, 1799-1832.

Cukier P, Santini F, Scaranti M, Hoff A. Endocrine side effects of cancer immunotherapy, Endocrine-Related Cancer, 2017, 24(12), T331-T347. Retrieved May 9, 2019, from <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/24/12/ERC-17-0358.xml>

В последните десетилетия преживяемостта от малигнени заболявания в детска възраст се подобрява със забележителни темпове. Общата 5-годишна преживяемост се е увеличила от под 30% през 60-те години на XX век до 78% през 2000 г., като 73% се очаква да оцелеят поне 10 години. При възрастните преживяемостта изостава, но все пак са направени значителни проби. Например прогресът при лечението на ходжкиновия лимфом, който засяга преди всичко млади възрастни, води до дългосрочна преживяемост между 70 и 90% – чрез химио-, лъчелечение или и двете. Съвсем естествено с увеличаване на продължителността на живота расте и периодът, за който се провежда противотуморно лечение, а с това възникват нови нежелани реакции в редица органи и системи. Дългосрочните неблагоприятни последици най-вероятно ще придобиват все по-голямо значение поради нарастващата цена, която здравните системи ще се налага да плащат за справяне с тях. Очаква се в следващите десетилетия да нарастват както броят на болните, така и честотата на преживяемостта – и то в една все по-застаряваща популация.

Ако се фокусираме само върху ендокринната система, при 43% от преживелите неоплазма в детска възраст се наблюдава поне по едно нежелано лекарствено събитие. Късните ендокринни ефекти включват нарушения в растежа и настъпването на пубертета, хипоталамо-хипофизна дисфункция, първичен хипогонадизъм, субфертилитет, тиреоидна дисфункция, доброкачествени и злокачествени щитовидни възли, хиперпаратиреоидизъм и намалена костна плътност. Настоящият труд представлява опит за обобщение на вече наличните данни за тези неблагоприятни последици и се базира на публикуваните в цитираните източници наблюдения.

Лъчелечение

Влияние върху растежа

Изследвания с животни и данни за растежа на деца, които са получили облъчване на главния мозък за различни злокачествени и доброкачествени състояния, исторически дават първите доказателства за влиянието на радиационните лъчи върху скоростта на растеж. Облъчване на главата на новородени плъхове води до дозозависима редукция в темпа на растеж, както и намаление в размерите на хипофизата. Патогенезата на това забавяне остава неизяснена, тъй като нивата на IGF-1 остават подобни на тези в контролните животни и приложението на говежди растежен хормон не води до статистически значима разлика.

При деца, облъчвани за мозъчни тумори или остра левкемия, е наблюдавано забавяне в растежа на тялото. Childhood Cancer Survivor Study е многоцентрово, базирано на въпросници проучване на индивиди в САЩ, които са преживели поне 5 години след неоплазма в детска възраст. Субанализ на оцелелите от мозъчни тумори в тази кохорта разкрива, че 40% от пациентите имат краен ръст под 10-ия персентил. Други ендокринни нарушения, като радиационно индуциран хипотиреоидизъм, преждевременен пубертет и дефицит на растежен хормон, имат допълнително влияние върху растежа. Съществена светлина върху значението на облъчването на ЦНС за растежа хвърлят проучвания при оцелели от остра левкемия и мозъчни тумори в детска възраст. Степента на загуба на ръст е обратнопропорционална на възрастта, в която е проведено облъчването, и правопропорционална на дозата. В много от случаите изоставането в растежа е единствено докато тече интензивното лечение за остра лимфобластна левкемия, след което следва растеж с нормален темп. Трябва да се спомене, че не във всички случаи се наблюдава недостиг на растежен хормон и следователно заместителното лечение с него не винаги би имало ефект.

За растежа на гръбнака тежък неблагоприятен ефект имат облъчвания на прешлени преди настъпване на пубертета. От това следва телесна диспропорция с увеличено съотношение между дължина на краката и ръст в седяща позиция, като този ефект корелира с възрастта – колкото по-млад е облъчваният, толкова по-сериозни са отклоненията в спиналния растеж и диспропорцията. За

отбелязване е, че известна диспропорционалност има и при деца, които получават комбинация от целомозъчно облъчване и химиотерапия за остра левкемия, като това най-вероятно е свързано с нарушение на пубертета или директен ефект на химиотерапията.

Загубата на ръст е обратнопропорционална на възрастта на настъпване на пубертета, която от своя страна може да се повлияе от дозата на лъчелечението за ЦНС. Дози, по-малки от 50 греЙ, могат да доведат до ранен или преждевременен пубертет, докато по-високи обикновено предизвикват гонадотропен дефицит. Рано настъпилият пубертет ограничава времето за растеж. Ако детето има допълнително и дефицит на растежен хормон, наличното време за интервенция с GH също ще бъде скъсено, което ще намали терапевтичната ефективност на една такава мярка. Поради тази причина деца с ранен пубертет би следвало да получават GnRH-аналози със или без GH-заместване. Проучванията, изследващи ефекта на GnRH върху крайния ръст при деца с дефицит на растежен хормон, които са били подлагани на кранио-спинално облъчване, като цяло показват добри резултати. Голямата част от тях обаче не са рандомизирани и отворени и сравняват пациенти, лекувани с GnRH, с такива, които не са получавали подобна терапия, а решението за започване на GnRH-аналог по-често се взема при деца, които имат по-лоша прогноза за крайния ръст. Следователно директно сравнение между лекувани и нелекувани болни в известна степен подценява потенциалната полза от терапията.

Въпреки множеството неблагоприятни фактори за растежа при оцелели от рак загубата на краен ръст по правило е по-голяма, ако е налице и дефицит на растежен хормон. Нормален растеж и пикови стойности на РХ често се наблюдават при преживели остра лимфобластна левкемия, които са получили мозъчно облъчване в доза, по-малка от 24 греЙ. По-високи дози водят до прогресивно потискане секрецията на РХ, като загубата на ръст е в обратнопропорционална зависимост с неговия пиков отговор след стимулация.

Заместителното лечение с GH е способно да засили темпа на растеж при деца с радиационно индуциран дефицит на растежен хормон. Повечето изследвания показват увеличаване скоростта на растеж, но данните за крайния ръст са противоречиви. Ранни проучвания показват разочароващо малки разлики в загу-

бата на ръст, предотвратена от GH-заместване, в сравнение с децата, лекувани от идиопатичен дефицит на растежен хормон. Причините за този недостатъчен ефект са множество и включват химиолечение, облъчване на гръбначния стълб, преждевременен пубертет, неадекватен график за приложение на РХ, както и дълъг интервал между мозъчното облъчване и началото на заместителната терапия. Най-голяма роля, изглежда, играе последният фактор. Тъй като рискът от рецидив на мозъчните тумори в детска възраст е относително нисък 2 години след края на лечението и понеже няма доказателства, че GH увеличава този риск, е уместно да се обмисли GH-заместителна терапия в такъв период. Някои изследователи предлагат заместване с РХ само на пациенти с намален пиков отговор на стимулация в комбинация с намалена скорост на растеж, докато други го предприемат само на базата на биохимията с цел превенция на загубата на ръст, която, ако се случи, може да не е напълно обратима. Ако скоростта на растеж и РХ след стимулация са нормални 2 години след приключване на лечението, растежът трябва да бъде проследяван най-малко веднъж на всеки 6 месеца, а стимулационните тестове за РХ да бъдат повтаряни ежегодно.

Лечението с GH при деца, получили спинално облъчване, може допълнително да увеличи диспропорционалността поради съхранен нормален отговор на дългите кости в комбинация с резистентност на облъчения гръбнак към действието на растежния хормон.

Влияние върху хипоталамо-хипофизната ос

Извънтелесното лъчелечение може да има за резултат дефицит на един или повече от хормоните на предната хипофиза, ако хипоталамусът и/или хипофизната ос попаднат в полето на облъчване. РХ почти винаги се засяга първи. Поредността на отпадане на останалите оси е проучена проспективно при лечение на хипофизни и назофарингеални тумори и е, както следва: след РХ се развива дефицит на гонадотропините или АКТХ, докато недостатъчност на ТСХ се среща сравнително рядко. Тази последователност е една и съща, независимо дали облъчването се е случило в детска или в по-късна възраст. Към днешна дата няма докладвани случаи на безвкусен диабет в резултат на лъчелечение, без оглед на възрастта на пациента и използваната доза.

Все още е спорно къде в хипоталамо-хипофизната ос се развива патологичният процес. При дози под 50 грей хормоналният дефицит се свързва с кумулативен, късен невротоксичен ефект в хипоталамуса и вторична хипофизна атрофия. По-високи радиационни дози се предполага, че едновременно увреждат и директно на ниво хипофиза – хипотеза, подкрепена от множество факти. Пациенти, лекувани за хипофизни аденоми чрез импланти с итрий-90 (500-1500 Gy), са с по-ниска честота на дефицит на АКХТ в сравнение с получените конвенционално перкутанно лъчелечение (37.5-42.7 Gy). Вероятното обяснение за това е, че в полето на облъчване във втория случай попада и хипоталамусът. Наличие на хиперпролактинемия след облъчване говори за редукция на пролактин-инхибиторните фактори на хипоталамуса на фона на относително интактни лактотрофи. Често се наблюдава отложен ТСХ-отговор на TRX в отсъствие на същински хипотиреоидизъм, което също предполага хипоталамусна дисфункция. По-големите отклонения на РХ при ИТТ в сравнение с GHRH също подсказват по-скоро хипоталамусна увреда. Още повече че профилът на GH при пациенти, получили мозъчно облъчване, показва съхранена пулсативност при значително намалена амплитуда на пулсовете.

Патофизиологичният механизъм, отговорен за радиационно индуцираната хипоталамусна дисфункция, е неясен и може би е свързан със съдова или директна невронална увреда. Кръвотокът в хипоталамуса намалява с времето след облъчването, макар че няма промяна в отношението между хипоталамусен и окципитален кръвоток 6 месеца до 5 години след радиотерапията. Този факт контрастира с прогресивната ендокринна дисфункция, което предполага водеща роля на невроналната увреда.

Изолиран дефицит на растежен хормон е най-честата проява на невроендокринна увреда след облъчване на хипоталамо-хипофизната ос с дози, по-ниски от 40 грей, което вероятно се дължи на по-висока радиочувствителност на соматотрофите. Тежестта и скоростта на развитие на синдрома при деца са дозозависими, а появата му може да бъде и 12 месеца след приключване на лечението. Голямо значение има също така начинът на доставяне на кумулативната доза, като честотата на GH-дефицит е по-голяма при същата обща огнищна доза, доставена в по-малък брой фракции (например 25Gy в 10 броя фракции срещу

същата ООД в 20 фракции). Честотата е обратнопропорционална на възрастта на пациента.

Смята се, че съществува прагова доза, над която настъпва дефицит на растежен хормон – 25 грей. Развилите синдрома показват редукция в дневната и нощната секреция на РХ, както и намаление в амплитудата на пулсовете, чиято честота обаче е запазена. Тези с най-голям GH-дефицит имат и нарушение в денонощния ритъм, а също така ниски нива на IGF-1. В другия край на спектъра са деца, при които влиянието на йонизиращите лъчи върху соматотрофите е минимално и се проявява чак през пубертета, когато нуждите са повишени. Редукция в спонтанната секреция на РХ се появява преди намаление на пиковия отговор в резултат на стимулация – феномен, означаван като невросекреторна дисфункция.

В опит за намаляване честотата на дефицит на растежен хормон през 80-те години на XX в. дозата на профилактичното целомозъчно облъчване при остра лимфобластна левкемия е намалена от 24 на 18 грей, което няма за резултат увеличаване честотата на рецидивите в ЦНС. Впоследствие този подход е почти изцяло заменен от високи дози метотрексат интравенозно или интратекална химиотерапия.

Установяването на ниски нива на РХ при възрастни след облъчване на ЦНС е ползотворно от 2 гледни точки: първо, РХ-дефицитът почти винаги е първата проява на хипопитуитаризъм и може да бъде маркер за последващи по-сериозни хормонални дефицити; второ – би могъл да има твърде лошо отражение върху качеството на живот, поради което е полезно да се обмисли хормоно-заместително лечение (като, разбира се, се има предвид очакваната продължителност на живота). Възрастни, преживели облъчване на хипоталамуса и хипофизата като деца, често са с нарушена секреция на GH. Така например една трета от получените профилактично целомозъчно облъчване за остра лимфобластна левкемия в доза между 18 и 25 грей имат значителен дефицит на растежен хормон (пиков отговор на стимулация под 3 mcg/l), а още една трета имат парциален дефицит (3-7 mcg/l). Почти всички в тези категории са получили доза 24-25 грей. Нарушена секреция на РХ при възрастни е по-вероятна, ако облъчването се е случило в по-ранното детство. При възрастните не се наблюдава феномен, подобен на относителния дефицит на РХ по

време на пубертета – напротив, при тях по време на гладуване секретцията нараства адекватно.

Клиничната картина на дефицита на РХ след мултимодално противотуморно лечение е същата, както при първична хипоталамо-хипофизна недостатъчност: увеличаване на телесните мазнини, намалена мускулна маса, намалена сила, толеранс на физическо натоварване и костна маса; влошаване на липидния профил и на качеството на живот. Приносът на дефицита на GH към пониженото качество на живот е трудно да се отграничи от ефектите на първичния тумор, лечебните методи, използвани за постигане на ремисия, ограничената физическа активност и влошеното хранене.

Заместително лечение с ниски дози GH при възрастни, преживели рак в детска възраст, води до малки подобрения в телесния състав и серумните липиди, но значително подобрение в качеството на живот и повишение на костната плътност. Засега няма данни за влиянието на РХ върху честотата на фрактурите при такива пациенти. Незначителното повлияване на телесния състав и липидите по-скоро говори, че дефицитът на РХ може би не е главният етиопатогенетичен фактор за тези нарушения. Обратното важи за качеството на живот и именно това трябва да бъде водещата индикация за започване на заместително лечение.

Има множество доказателства за връзката между РХ оста и развитието на някои видове рак. Например от епидемиологията съществува връзка между честотата на простатен карцином и пременопаузален рак на млечната жлеза с нивата на IGF-1 в серума – тези с IGF-1 към горна граница на нормата имат относително по-висок риск от индивидите в долната една четвърт. Пациентите с активна акромегалия имат висок риск от дебелочревни полипи и карцином, а *in vitro* данни показват, че GH и IGF-1 промотират репликацията на левкемични бластни клетки. Поради това съществуват опасения относно възможността заместването с РХ да предизвика рецидив при пациенти в ремисия. Не се наблюдава обаче повишена честота на рецидив при деца с мозъчни тумори и остра лимфобластна левкемия, провеждали заместително лечение с GH. Също така не се наблюдава тенденция към увеличаване на релативната честота на рецидиви с увеличаване продължителността на заместителното лечение. Възникването на втори тумор е често усложнение от облъчването на главния мозък, но не е описана по-голяма честота на тези тумори при терапия с РХ.

Въпреки че лъчелечението в малки дози най-често предизвиква изолиран дефицит на РХ, са описани случаи на отпадане и по останалите оси. В тези случаи степента на увреда е също зависима от: възрастта, в която е станало облъчването, поради по-голямата радиочувствителност на по-младите тъкани; колко време е минало от радиацията; дозата; вида на фракциониране и времето между отделните фракции; границите на полето за облъчване. При възрастни пациенти възрастта, полът и това, дали е имало адювантна химиотерапия, не са предиктори за развитие на хипопитуитаризъм. С нарастване на дозата се увеличава вероятността от увреждане на хипофизата и намалява времето до изявата му. Например при лечение на хипофизни тумори 5-годишният риск от развитие на ТСХ-дефицит нараства от 10 на 52% с увеличаване на дозата от 20 греи в 8 фракции на 42-45 греи в 15 фракции. Съвременните протоколи не ползват повече от 2 греи на фракция, нито повече от 5 фракции седмично. Увеличение в размера на фракцията води до относително по-голяма увреда на късно реагиращите (неврони) в сравнение с рано реагиращите (тумори) тъкани. За отбелязване е фактът, че наличието преди това на питуитарна лезия или предишна операция в хипоталамо-хипофизната област увеличават вероятността за радиационно индуцирана увреда. Общо взето относителните честоти на дефицитите са подобни на тези след облъчване на хипофизни тумори и намаляват в следния ред: РХ, гонадотропини, АКТХ, ТСХ.

Дефицитът на ТСХ и АКТХ след облъчване на ЦНС за остра лимфобластна левкемия в дози 18 до 25 греи е относително рядък. По-високи дози, например при мозъчни тумори или саркоми (35-60 греи), носят по-висок риск и изискват по-дългосрочно проследяване.

Дефицитът на гонадотропини включва широк спектър нарушения – от влошен отговор на ЛХ и ФСХ спрямо GnRH при нормални полови стероиди до тежка недостатъчност както на гонадотропините, така и на периферните хормони. Най-често в първата година има изолирано повишаване на ФСХ, след което – прогресивен спад на ФСХ и ЛХ, като това най-вероятно се дължи на намаляване на честотата, а след това и на амплитудата на пулсовете на ЛХРХ. При мъжете изявата най-често е тестостерон на или малко под долната референтна граница; при жените обаче се наблюдават смущения в развитието на яйцеклетките и овулацията.

Гонатропинов дефицит се наблюдава много рядко при дози, по-ниски от 40 греЙ, но при 40-70 греЙ честотата нараства до близо 30% на петата година след облъчването. Пулсативно приложение на ЛХРХ може да предизвика повишение нивата на ФСХ и ЛХ, което предполага предимно хипоталамусна увреда.

Освен дефицит на гонадотропини при деца дори дози, по-ниски от 50 греЙ, могат да имат за резултат преждевременен пубертет, причината за което може да бъде търсена в отпадане на инхибиторното влияние от страна на мозъчната кора.

Дефицитът на АКТХ е много рядко следствие от лъчелечение в областта на главата, особено в дози под 40-50 греЙ, и почти винаги има прояви на засягане и на останалите оси.

В повечето случаи лабораторната констелация на вторичния хипотиреоидизъм е от нисък или на долната граница на нормата ТСХ и ниски нива на свободните тиреоидни хормони. Много рядко се секретира имунореактивен, но бионеактивен ТСХ, и при изследване той е висок. Качествените изменения говорят за нарушаване на хипоталамусния контрол върху тиреоидната ос, което в повечето случаи има за резултат абнормен отговор на ТСХ на стимулация с ТРХ, но много рядко вторичен хипотиреоидизъм. ТСХ-дефицит се развива късно – 2-3 години след краниална лъчетерапия.

Лека хиперпролактинемия се развива при малка част от пациентите, получили облъчване на ЦНС в ниска доза, като честотата нараства с увеличаването ѝ. Нивата на серумния пролактин много рядко са по-високи от 3-4 пъти над горната граница на нормата. Хиперпролактинемия по-често се развива при жени, отколкото при мъже, както и при възрастни в сравнение с деца, и нерядко се възстановява спонтанно в следващите няколко години.

Влияние върху гонадите

Тестисът е една от най-радиочувствителните тъкани в човешкото тяло, като много ниски дози радиация могат да предизвикат необратими нарушения в сперматогенезата. В същото време дефицит в тестостероновата продукция се наблюдава само при високи дози радиация. За разлика от останалите тъкани при тестиса фракционирането на дозата увеличава степента на токсичност. Сперматогониите, най-незрелите клетки, са най-радиочувствител-

ни и дози от порядъка на 0.1 греј водят до значителна редукция в броя и нарушения в морфологията на сперматозоидите. При < 0.8 греј по-често се наблюдава олигозооспермия, а над тази доза – азооспермия. Скоростта за пълно възстановяване на отклоненията в спермограмата е също дозозависима – от 1 година за 1 греј до 5 и повече години за > 4 греј. Функцията на лайдиговите клетки е относително съхранена и много голяма част от болните имат нормални нива на тестостерона.

Яйчниците се облъчват при лечението на тумори в таза, лимфоми, както и по време на лъчелечение на цялото тяло преди трансплантация на костен мозък. Ефектът на радиацията и химиотерапията върху яйчника може да бъде обяснен най-добре като загуба на яйцеклетки от фиксирана популация, която никога не може да бъде възстановена. При здравите гонади броят на яйцеклетките спада експоненциално с възрастта. Следователно яйчниците на по-възрастните жени са много по-чувствителни на радиационно индуцирана увреда, като доза от 6 греј е достатъчна да доведе до менопауза у пациентки на 40 и повече години. За сравнение, при млади жени е установено, че 20 греј, фракционирани за 6-седмичен период, водят до траен стерилитет в 50%. По-високи дози неминуемо водят до овариална недостатъчност, независимо от възрастта. При деца е определена средна летална доза за яйцеклетките от 4 греј, като изйавата може да бъде или невъзможност за започване или завършване на пубертета, или преждевременна менопауза по-късно през живота. Възстановяване на яйчниковата функция след лъчелечение през детството е докладвано в някои случаи, но често е временно и вторична аменорея настъпва в близките няколко години.

Лъчелечение на таза през детството, при което матката влиза в полето на облъчване, води до промени, които имат за резултат невъзможност да се износи плодът. При пациентките, които успеят да забременеят, рискът от спонтанен аборт или раждане на дете с ниско тегло е многократно увеличен. Облъчване в доза 20-30 греј през детството води до намаляване дължината на матката в по-късна възраст и до невъзможност на ендометриума да отговори на физиологично лечение с естроген или прогестерон. Кръвотокът в маточните артерии е редуциран на доплер-ултрасонография. Проблемът съществува не само при пациентки със съхранена яйчникова функ-

ция, но и при тези, които се подлагат на *in vitro* фертилизация заради лъчево-индуциран хипогонадизъм.

Докато радиойодлечението на хипертиреоидизма има минимален ефект върху гонадната функция, това не е така при лечението на диференцирания тиреоиден карцином (DTC), където дозите са много по-големи и често се налага повтарянето им. Преходна липса на менструални цикли се наблюдава в първата година при 8-27% от жените след приложение на радиойод за DTC, особено при тези, които са по-близо до менопауза. В същия период няколко изследвания потвърждават увеличена честота на спонтанни и индуцирани аборти. Въпреки това радиойодът при DTC не е свързан с повишен риск от траен инфертилитет, аборти, мъртвораждания, неоплазми в поколението или вродени малформации. Пациентките е възможно да влязат в менопауза на сравнително по-млада възраст в сравнение с общата популация. Извън това няма доказателства за сериозни странични ефекти от радиойода след повече от 12 месеца от приложението му.

Дозите на радиойода, използвани при тиреотоксикоза, имат за резултат минимални преходни промени в герминативния епител и лайдиговите клетки при мъжете. В подкрепа на това няма и значителни изменения в спермограмата. След лечение за DTC в еднократна висока доза при мъже често се наблюдава повишение на ФСХ, след което понижението му, като на 18-ия месец всички участници са с нормална стойност. По подобен начин нивата на инхибин В спадат значително на 3-ти до 6-ия месец и се възстановяват до 18-ия, което говори за транзиторно засягане на сперматогенезата. Повишаването на ЛХ е значително по-рядко и ако го има, приключва до 12-ия месец, а нивата на тестостерона остават нормални. Пропорцията на пациентите с повишени гонадотропини се увеличава с повишаване на кумулативните дози на радиойода над 14 гигабекерела. В тези случаи е честа преходна олигозооспермия, но в дългосрочен ефект няма доказателства за траен инфертилитет.

Ефекти върху щитовидната жлеза

Осъзнаването на риска при приложението на лъчелечение за лезии на главата и шията, особено бенигнени (например акне вулгарис, гуша, туберкулозен лимфаденит, тонзиларна хиперплазия), е довело до значителна редукция на употребата му. Между

30-те и 50-те години на XX век ниски дози радиация (2-7 грей) са били често използвани в САЩ за доброкачествени заболявания. От 60-те насам експозиция на щитовидната и паращитовидните жлези се наблюдава почти изключително при лечение на злокачествени заболявания, най-често при облъчване на шията при болест на Ходжкин или синоназални карциноми, краниоспинални облъчвания за някои мозъчни тумори, целотелесно лъчелечение преди трансплантация на костен мозък.

Тиреоидеята е една от най-радиочувствителните тъкани в човешкото тяло. След облъчване нараства значително честотата както на тиреоидна дисфункция, така и на възлите в щитовидната жлеза. Въпреки това точната честота на заболявания на щитовидната жлеза след лъчелечение не е известна поради различия в радиационната доза и протоколи (продължителност и фракционирание); наличие или липса на предхождаща хирургия в областта; обем на жлезата, който попада в полето на облъчване; продължителност на проследяването; точна дефиниция на разстройство на функцията (клиничен или биохимичен хипотиреоидизъм); ефект на останалите видове прилагано лечение. Изследване сред лъчетерапевтите показва честота на хипотиреоидизма след приложение на 50 грей между 2 и 50%. Увредата вероятно е съчетание от директна токсичност за тиреоцитите, имунообусловени реакции и увреждане на малките артериоли в жлезата.

Първите доклади за случаи на развитие на хипотиреоидизъм след облъчване на главата и шията са публикувани през 60-те години на XX век. Хипотиреоидизмът е най-честото дългосрочно следствие от облъчване на тиреоидеята и може да бъде изявен или субклиничен. При пациенти, получили 30-70 грей при лечение на ходжкинов лимфом, има биохимични доказателства за развитие на първичен хипотиреоидизъм в 60% от случаите. Сходна е честотата след краниоспинална ирадиация по повод мозъчни тумори в детска възраст.

Поне половината от случаите на хипотиреоидизъм се развиват в първите 5 години след лъчелечението, като пикът е на втората и третата година. Наблюдава се дозозависимо повишение на честотата на клиничния първичен хипотиреоидизъм. Дозата е също така обратнопропорционална на дължината на латентния период до развитието на тиреоидна дисфункция до степен, че изявен хипотиреоидизъм може да възникне дори до шестия ме-

сец след високодозова лъчетерапия. Фракционирането на дозата, за разлика от останалите лъчечувствителни тъкани, в този случай има минимален ефект върху честотата на хипотиреоидизъм. До 20% от случаите на субклиничен хипотиреоидизъм могат да покажат подобрене или дори нормализиране стойностите на ТСХ.

Сред възрастните пациенти, подложени на лъчетерапия за областта на шията, не се наблюдава влияние на пола или възрастта върху честотата на развитие на хипотиреоидизъм. По-голяма част от тези, облъчени през детството, стигат до хипотиреоидизъм в сравнение с лекуваните като възрастни. При деца съществува обратна зависимост между възраст при облъчване и честота на хипотиреоидизъм. Тя също така е пряко свързана с това каква част от жлезата попада в полето на облъчване, като първичен хипотиреоидизъм възниква рядко, ако тази пропорция е по-малко от 50%. В подкрепа на това твърдение първичният хипотиреоидизъм е по-чест при пациенти след хемитиреоидектомия с последващо лъчелечение.

Лечение с Л-тироксин следва да се започне възможно най-рано с прицелни нива на ТСХ около долна граница на нормата. В повечето случаи пациентите със субклиничен хипотиреоидизъм ще прогресират с времето до изявен хипотиреоидизъм, което налага своевременно започване на терапия и в тази група, още повече че дори лекостепенно повишен ТСХ увеличава риска за развитие на доброкачествени и злокачествени възли на тиреоидеята, която преди това е била облъчвана.

По подобие на хипотиреоидизма, базедовата болест и тиреоид-асоциираната офталмопатия са с повишена честота след облъчване в областта на шията. Релативният риск за хипертиреоидизъм е увеличен от 5 до 20 пъти. Същинският риск за базедова болест е около 2-3% на 10-ата година от облъчването. Радиационно индуцираният хипертиреоидизъм е дозозависим с увеличаваща се честота с нарастване на времето от лъчелечението. Тук също полът и възрастта не са от значение. Офталмопатията е неразличима от случаите, в които тя възниква у необлъчвани пациенти, и се среща както в хипер-, така и в еутиреоидните стадии.

През 1950 г. Дъфи и Фицджералд изказват хипотезата, че облъчване на тимуса в детска възраст е вероятна причина за развитие по-късно на карцином на щитовидната жлеза. В техните серии 9 от 28 деца с карцином на щитовидната жлеза са били подлагани на

нискодозово лъчелечение за шията. Оттогава редица епидемиологични проучвания са установили връзка между експозиция на тиреоидеята на външно лъчение и развитие на доброкачествени възли или DTC. Появата на радиационно индуцирани неоплазми е рядка в първите 5 години след облъчването, като пикът на риска е 15-20 години след експозицията и остава повишен дори 40 години след нея. Ранните данни предполагат, че рискът за развитие на тиреоиден карцином е правопрпорционален с дозата, но по-нататъшни изследвания показват, че това важи само в диапазона 20-29 греЙ. При над 30 греЙ той започва да намалява вероятно поради загиване на клетките под въздействието на високи дози радиация. Кумулативният риск при пациенти, получили повече от 5 греЙ, се изчислява на 4-6% на 25-ата до 30-ата година и е 15 до 30 пъти по-висок, отколкото при необлъчвани. Противоположно на други радиочувствителни ендокринни жлези фракционирането на дозата не води до намаляване честотата на тиреоидните възли. Не е изяснена ролята на химиотерапията в добавка към лъчелечението за риска от развитие на щитовидни възли. Разпределението по пол е подобно на това на възлите на щитовидната жлеза в общата популация. Появата им е значително по-голяма, ако облъчването се е случило в по-ранна възраст, което отразява относително по-голямата лъчева чувствителност на все още растящите тъкани. При деца рискът за развитие на щитовиден карцином е по-висок, ако са лекувани за невробластом или тумор на Уилмс поради подлежащата предразположеност на тези пациенти към развитие на тумори.

След облъчване на шията около 2/3 от възникналите възли на щитовидната жлеза са доброкачествени и 1/3 са злокачествени. Разпределението на карциномите по хистологични субтипове не се различава от това в общата популация, като повечето са папиларни, следвани от фоликуларни неоплазми. Тези радиационно индуцирани тумори нямат много различно поведение от възникналите спонтанно, въпреки че при тях честотата на метастазиране в шийни лимфни възли е по-голяма (около 30%). Голямо количество RET/PTC пренареждания се оказват значително по-чести при тези тумори.

Ефекти върху паратиреоидните жлези

Ранни проучвания за ефектите на радиацията в животински модели дават честота на паратиреоидните тумори при облъчени

плъхове около 8% в сравнение с 0% при контролната група. В изследвания от 70-те и 80-те години на XX век от пациентите с хирургично потвърден или биохимичен хиперпаратиреоидизъм 11-30% са получавали ниски дози (< 8 грей) лъчетерапия за областта на главата и шията, докато при хората без аденом този процент е значително по-нисък (0-8%). Тези наблюдения не са потвърдени с по-нататъшни проучвания поради ограничаване използването на нискодозова радиация за лечение на бенигнени състояния. Допълнителна подкрепа за хипотезата е фактът, че сред пациентите, получили нискодозово облъчване на шията, честотата на хиперпаратиреоидизъм е 1-11% – многократно по-висока от тази в общата популация. Относителният риск от хиперпаратиреоидизъм се увеличава с 0.11 за всеки cGy. Радиационно индуцираният хиперпаратиреоидизъм има доброкачествено протичане, като голям брой пациенти остават асимптомни.

Повечето изследвания се отнасят до пациенти, преживели лъчелечение като деца или подрастващи. Хора на средна възраст, които получават нискодозово лъчелечение за шията, имат честота на хиперпаратиреоидизъм около 5% на 25-ата година от проследяването, като повечето случаи не налагат оперативна намеса. Малко са проучванията за връзката между по-високи дози радиотерапия, използвани при лечение на злокачествени новообразувания, и хиперпаратиреоидизъм, като напоследък се появяват данни за асоциация между двете. За отбелязване е, че индивидите, развили хиперпаратиреоидизъм, са получили между 0.9 и 13.2 грей за тиреоидеята, като хипотезата е, че по-високите дози радиация, предизвиквайки смъртта на клетките, го предотвратяват. Мониторирането нивата на серумния калций и паратхормон през първите 36 месеца след високодозово лъчелечение показва повишен РТН при нормален калций, без развитие на хиперпаратиреоидизъм.

Латентният период между нискодозова лъчетерапия и развитие на хиперпаратиреоидизъм е дълъг и въпреки че са описани случаи дори на петата година от лечението, мнозинството се развиват 24-45 години по-късно. Предполага се по-дълъг латентен период за по-млади пациенти, но не е доказана зависимост между възрастта на облъчване и честотата на хиперпаратиреоидизъм. По-висока е честотата на хиперпаратиреоидизъм при жените в общата популация – това важи и за облъчените болни. Радиа-

ционно индуцираният хиперпаратиреоидизъм може да бъде за сметка както на аденом, така и на хиперплазия на паращитовидните жлези. Единичните аденоми са около два пъти по-често срещани в сравнение с хиперплазия или засягане на повече от една жлеза. Въпреки че са описвани случаи на паращитовиден карцином след облъчване на шията, те са редки и изненадващо не се наблюдават в големите серии.

Честотата на синхронни бенигнени нодули и немедуларен карцином на щитовидната жлеза е поне 2-3 пъти по-голяма при пациенти с радиационно индуциран хиперпаратиреоидизъм в сравнение с необлъчвани.

Химиотерапия

Влияние върху растежа

Влиянието на системната химиотерапия върху растежа остава спорно. Доказано е, че химиотерапията потенцира забавянето в растежа, предизвикано от краниоспинално облъчване. Въпреки че точният патофизиологичен механизъм, по който става това, не е изяснен, се подозира редукция на растежни фактори, включително IGF-1, засилване на чувствителността на костите към ефекта на радиацията, както и директно действие върху растежния хрущял.

Влияние върху хипоталамо-хипофизната ос

Въпреки че се е предполагала връзка между провеждана химиотерапия и развил се хипопитуитаризъм, до момента не е доказана тясна корелация между тях. Възможно е лошата възпроизводимост и вариращ потенциал на различните секретagoзи, използвани в ендокринните стимулиращи тестове, да дадат по-подходящо обяснение за фалшиво диагностицираните с дефицит на GH пациенти. В същото време има силни доказателства, че цитотоксичните лекарства могат да увеличат честотата на радиационно индуцирания хипопитуитаризъм. Редица химиотерапевтици модулират отделянето на АДХ от неврохипофизата, което често има за резултат синдром на неадекватната секреция на хормона (SIADH). Такива данни има за цисплатин, циклофосфамид, мелфалан, винбластин, винкристин и други.

Влияние върху гонадите

Неблагоприятният ефект на химиотерапията върху тестиса е главно за сметка на увреда на герминативния епител, а дисфункцията на лайдиговите клетки обикновено е ограничена до увеличени нива на ЛХ с нормален или на долна граница на нормата тестостерон. Степента на смущение на сперматогенезата и възможността за възстановяването ѝ са зависими от вида на използваните химиотерапевтични агенти, както и от кумулативната доза. Предполага се, че тестисът е по-чувствителен на увреждане при възрастните, отколкото в пубертетна възраст, но много малко проучвания откриват връзка между възрастта и риска от гонадна недостатъчност. Най-общо, комбинираната химиотерапия е по-токсична от монотерапията и индуцираната от нея азооспермия е по-малко вероятно да се възстанови.

Около 45% от мъжете, лекувани с циклофосфамид като монотерапия, развиват тестикуларна дисфункция, като честотата ѝ зависи от кумулативната доза. Над 80% от постпубертетните мъже, получили повече от 300 mg/kg обща доза циклофосфамид, развиват гонадна дисфункция. Използването на комбинирани химиотерапевтични режими, включващи алкилиращи агенти, например MVPP (мустин, винбластин, прокарбазин, преднизолон) за лечение на ходжкинов лимфом, води до азооспермия при почти всички пациенти още след първия курс, като по-малко от 25% от тях ще имат нормален брой на сперматозоидите 5 години след провеждане на шест или повече курса. Схеми, несъдържащи алкилатори (например ABVD), рядко предизвикват недостатъчност на герминативния епител, а ако такава все пак се появи, възстановяването е сравнително бързо. При лечение на метастатичен рак на тестисите с AVB (цисплатин, винбластин, блеомицин), въпреки че повечето болни развиват азооспермия, перспективите за бъдеща фертилност са относително добри, като около 50% имат нормален брой на сперматозоидите 3 години след приключване на лечението. Общо стандартните комбинирани режими за лечение на левкемия в повечето случаи не нарушават сперматогенезата, като само 10 до 20% показват продължителна гонадна дисфункция. Новите схеми за лимфоми и рак на тестисите са по-малко токсични за тестисите, благодарение на отсъствието от тях на прокарбазин и по-ниските дози алкилиращи агенти, които се използват.

Въпреки че субнормални нива на тестостерона ($< 7 \text{ nmol/l}$) са редки, има неоспорими доказателства за определено въздействие на химиотерапията върху функцията на лайдиговите клетки. Най-честите отклонения са увеличен базален и след стимулация с ЛХРХ ЛХ при нормален или на долна граница тестостерон. Компенсаторното повишаване на ЛХ означава, че заместително лечение с тестостерон обикновено не се налага. От мъжете, лекувани за ходжкинов лимфом с високодозна химиотерапия, около 30% показват елевиран ЛХ при серумен тестостерон в долната половина на нормата или малко под долна граница, а при още 7% има изолирано повишаване на ЛХ. Тези отклонения подкрепят хипотезата, че значителна част от мъжете, преминаващи през лечение с цитостатици, имат лек тестостеронов дефицит. До момента проучванията с тестостерон-заместителна терапия при тези пациенти не показват съществени ползи.

Стратегиите за запазване на фертилността трябва да бъдат обсъдени с пациента възможно най-рано преди започване на противотуморно лечение. Понастоящем криопрезервацията на семенна течност е единственият такъв метод, който е широко разпространен и на разположение за всички постпубертетни мъже. Процедурата е сравнително проста и е част от стандартната клинична практика, но няма никаква полза за момчета, все още ненавлезли в пубертета. Съхраняването на сперма е най-ефективно, когато броят, морфологията и подвижността на сперматозоидите не са засегнати от първичното заболяване. Значителна част от мъжете с лимфом, левкемия и тестикуларни тумори са с олигозооспермия или имат намалено качество на спермата при откриване на болестта.

След химиотерапия се наблюдава увеличение на честотата на генетични аномалии в сперматозоидите. Притесненията за предаването им в поколението обаче не се оправдават. Потискането на гонадната ос с аналози на ЛХРХ е показало протективен ефект в животински модели, но няма доказателства за ползите му при хора от двата пола.

Мъжете с клинично изявен хипогонадизъм следва да получават тестостерон-заместително лечение с цел подобрене на телесния състав, превенция на остеопорозата и поддържане на сексуалната функция. При момчета, чието пубертетно развитие спира заради тестостероновия дефицит, дозата на тестостерона трябва

да се титрира. При мъже с компенсиран хипогонадизъм, вторичен на цитостатично лечение, е установена нарушена сексуална функция, както и лека редукция на костната маса и отклонение в телесния състав. Не е ясно дали тези промени са следствие от лека недостатъчност на лайдиговите клетки или от първичния тумор и проведеното лечение за него. При тези болни тестостерон-заместителното лечение не води до значително подобрене на костната плътност, телесния състав, серумните липиди, сексуалната функция или качеството на живот – с изключение на лека редукция на субективното усещане за умора и новата на LDL.

Клинично яйчниковата увреда протича с аменорея със или без симптоми на естрогенен дефицит или невъзможност да се завърши пубертетът. Гонадотропините могат да бъдат многократно повишени при неизмерими стойности на естрадиола, а може да има леко повишени гонадотропини с нива на естрадиола както в средна фоликуларна фаза. Също както при лъчевата увреда, чувствителността на яйчника към цитостатиците, скоростта на развитие на аменорея и възможността за обратно развитие зависят от възрастта на пациентката и кумулативната доза. Това означава, че с напредване на възрастта сравнително по-малки дози предизвикват яйчникова недостатъчност.

При пациентки с карцином на млечната жлеза, лекувани с комбинираната химиотерапия, която включва циклофосфамид, средната доза за индуциране на аменорея в 3-та, 4-та и 5-а декада са съответно 20.4, 9.3 и 5.2 г. По тази логика момичета преди и по време на пубертета биха били с относително по-нисък риск, но морфологични и клинични изпитвания разкриват, че те също не са напълно резистентни към цитотоксичната овариална увреда. След лечение на ходжкинов лимфом с алкилиращи агенти по схема MVPP, MOPP (мустин, винкристин, прокарбазин, преднизолон) или ChlVPP (хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизолон) честотата на аменорея е 15-62%, като тя е почти неизбежна след 35-годишна възраст. В много случаи изявата е рязка, но при някои има първоначално прогресия до олигоменорея с развитие впоследствие на преждевременна менопауза. От друга страна, ABVD е много по-малко гонадотоксична схема. Лечението на острите левкемии със стандартни режими води до трайна аменорея в под 20% от случаите.

Стремежът към запазване на фертилността е довел до използването на химиотерапевтични режими като ABVD за ходжкинов лимфом, който има сходен терапевтичен ефект, но в много по-малка степен засяга гонадната функция. За нея все пак остава известен риск при всички противотуморни лечения, следователно с пациентките във възможно най-ранен етап от терапията трябва да бъдат обсъдени стратегии за съхранението ѝ. Към момента замразяването на яйцеклетки или ембриони е единственият метод, който е широко приет и разпространен. И двете изискват хормонална стимулация на яйчника.

Множество цитотоксични лекарства са идентифицирани като тератогенни, от което произтича необходимостта от използването на адекватни методи за контрацепция по време на прилагането им. При жени, които запазват нормален яйчников цикъл след приключване на лечение с цитотоксична химиотерапия и които забременеят спонтанно, не е описана по-висока честота на вродени малформации. Не е възможно да се предвиди възможността за възстановяване на овариалната функция при пациентки с аменорея, както и шансът за преждевременна менопауза при тези, които запазват нормален менструален цикъл. Използването на трансвагинален ултразвук за определяне на яйчниковия обем и броя на антралните фоликули, както и изследването на инхибин В и антимюлеров хормон могат да служат за ориентир за бъдещия репродуктивен потенциал след противотуморна терапия. И двата хормона се секретират от гранулоза-клетките, заради което концентрациите им намаляват със спад на броя на фоликулите.

Запазването на фертилността при жени, на които предстои интензивна терапия с висок риск за последваща инфертилност, е широко поле за изследвания. Лечението на ходжкинов лимфом много често включва лъчелечение на засегнати лимфни възли, включително такива по хода на илиачните съдове. Яйчниците са разположени в съседство и биха получили обща доза от порядъка на 35 греи, каквато неминуемо води до преждевременна менопауза. Оофоропексия, целяща отдалечаване на яйчниците от полето на облъчване, съчетана с протекцията им – т.нар. ovarian shielding, намалява получената от тях доза до 6 греи, намалявайки по този начин честотата на вторична аменорея до 50%.

Възможно е замразяването както на яйцеклетки, така и на ембриони. Последното изисква пациентката да е в стабилна връзка и да претърпи контролирани стимулации на яйчниците в продължение на няколко седмици, наред с редовно ултразвуково проследяване и аспирация на фоликули. Тези процедури изискват много време, което може да е проблем, ако има неотложна необходимост от започване на терапията, инвазивни са, не позволяват забременяване по естествен път и не са приложими при препубертетни пациентки. Честотата на бременност със замразен ембрион е 15-30% за цикъл. В последните години при жени с естроген-чувствителни тумори за яйчникова стимулация се използват режими с ароматазни инхибитори, при които нивата на естрогените се поддържат близки до физиологичните, а резултатите от гледна точка честота на бременност и брой ембриони са сходни с тези при стандартните схеми. Криопрезервация на яйцеклетки се прилага при жени, които нямат постоянен партньор. Шансовете за успех са значително подобрени в специализирани репродуктивни центрове.

Супресията на яйчниците с GnRH-аналози до момента не е доказано, че подобрява шансовете за запазване на фертилността, и се изискват по-нататъшни изследвания. Интерес представлява криопрезервацията на овариални кортикални ленти, богати на примордиални фоликули, които в бъдеще могат да бъдат имплантирани. Техниката е възможна и при препубертетни момичета. Няколко големи центъра съхраняват фрагменти от яйчников кортекс и към момента са докладвани няколко десетки живи раждания след ортотопно (в същия яйчник) реграфтиране при жени, преживели злокачествени тумори. Теоретично съществува опасност за пренасянето на туморни клетки обратно в реципиента, но до момента няма нито едно описание на подобен случай.

При жени под 50-годишна възраст, развили гонадна дисфункция, пораженията засягат както фертилитета, така и продукцията на женски полови хормони. Хормонозаместителната терапия е показана за намаляване на оплакванията от топли вълни, промени в настроението, влагалищна сухота, както и за предотвратяване загубата на костна маса. Противоречиво остава влиянието ѝ върху честотата на сърдечно-съдовите инциденти, като изслед-

вания при постменопаузни жени са показали нарастването ѝ вследствие на ХЗТ. След стратификация на данните от проучването Women's Health Initiative по възраст относителният риск за сърдечно-съдова заболяемост не е по-висок в групата между 50 и 55-годишна възраст. Употребата на ХЗТ при постменопаузни жени е свързана с увеличен риск от рак на млечната жлеза. Вероятно той отговаря на допълнителните години експозиция на естрогени и от тази гледна точка употребата им до 50-годишна възраст не крие особена опасност.

Влияние върху щитовидната жлеза

Рискът от развитие на аутоимунно тиреоидно заболяване е увеличен след лечение с интерферон или интерлевкин-2. Състоянието обикновено е преходно, но някои пациенти остават хипотиреоидни за дълъг период. Голям брой химиотерапевтични агенти повлияват тестовите за тиреоидната функция, като модулират свързването на щитовидните хормони; 5-флуороурацил увеличава общите Т3 и Т4, но пациентите остават еутиреоидни с нормални нива на ТСХ и свободен Т4; аспарагиназата намалява синтеза на TBG в черния дроб, а оттук и нивата на общия Т4, което е част от многото промени, които тя оказва върху синтеза на протеини и ДНК.

Влияние върху костите

Цитотоксичните лекарства имат директен и индиректен ефект върху костния метаболизъм. Комбинираната химиотерапия директно потиска пролиферацията и функцията на остеобластите *in vivo* и *in vitro*. Част от най-показателните данни са получени от пациенти, подлагани на лечение с високи дози метотрексат, който е свързан с нежелани реакции за костите при възрастни и при деца. Метотрексатът потиска формирането на костта, като намалява броя на стромалните прогениторни клетки, влошава остеогенезата и засилва адипогенезата от мезенхимните стволови клетки и стимулира формирането на остеокласти. При деца метотрексатът влошава костната болка, остеопенията и честотата на фрактури, като рискът е най-висок при най-големите кумулативни дози. Индиректните ефекти на химиотерапията върху костите са свързани най-вече с ендокринна дисфункция, главно хипогонадизъм.

Глюкортикоидите, прилагани като част от антитуморното лечение, поради техните имunosупресивни, антиедемни, антилевкемични и антиеметични ефекти имат непосредствен ефект върху костите, изразяващ се в намалено формиране и повишена резорбция на костно вещество. Индиректните ефекти са за сметка на нарушена гонадна функция, намалена абсорбция на калций в червата, стероидно индуцирана миопатия и намален синтез на 1,25-дихидроксид витамин D. Намалената костна плътност и повишеният фрактурен риск са дозозависими ефекти както при възрастни, така и при деца.

Костно здраве при преживели неоплазия в детска възраст

Подрастващите и възрастните, преживели лечение за мозъчен тумор в детството, имат 25 пъти по-висок относителен риск за развитие на остеопороза (Childhood Cancer Survivors Study). При преживелите левкемия или лимфом честотата на намалена костна плътност не е толкова висока и когато я има, се наблюдава предимно след целомозъчно облъчване и при дефицит на растежен хормон. Важно е да се отбележи, че фрактурният риск е увеличен два до шест пъти при деца, лекувани за остра лимфобластна левкемия, и това важи особено много по време и скоро след ранните интензивни фази от лечението. Независимо от костната плътност, аваскуларната некроза заема сериозен дял от костната морбидност при пациентите с остра лимфобластна левкемия след въвеждането на дексаметазон като стандартен кортикостероид в лечебните режими.

Въпреки че ниската костна маса е малко вероятно да бъде дългосрочно следствие за приживелите тумор в детска възраст, е важно да се определи рискът за всеки пациент. Когато са налице значителни рискови фактори, при липса на фрактури, следва да се осъществи остеоденситометрия чрез DXA, за да се определи изходно ниво за последващото наблюдение. Интерпретацията на изследването при деца трябва да се извършва с внимание, тъй като костната плътност зависи от възрастта, ръста и пубертетното развитие. Ето защо прагът на костната плътност при деца, под който фрактурният риск е увеличен, не е възможно да се определи. Диагнозата остеопороза при тези пациенти не може да се постави само въз основа на денситометрични критерии, а трябва

да бъде налице анамнеза за фрактури, съчетана с нисък Z-score (< -2.0 след нагласяване за възраст, пол и телесни пропорции).

Костната маса на преживелите тумор в детството се подобрява през юношеството и младостта, вероятно в отражение на подобрене в общото здравословно състояние, храненето и влиянието на пубертета. Евентуални хормонални дефицити (РХ, полови стероиди) допринасят неимоверно за ниска мастна маса. Своевременното разпознаване на ендокринните дисфункции и приложението на хормонално заместително лечение са значително подобрили в последните 2-3 десетилетия, което влияе положително на костното здраве. Ако нямат преживени фрактури, повечето оцелели след детски тумор с ниска костна плътност трябва да бъдат лекувани единствено чрез модификации в стила на живот, включващи подобрене в храненето и тренировки с тежести. Следва да се оптимизира нивото на витамин D. DXA следва да се проследява през интервали от 2 до 4 години в зависимост от степента на понижение на костната плътност. Интервенция с медикаменти се взема предвид при наличие на патологични фрактури в комбинация с ниска костна плътност, като бифосфонатите, приемани орално или венозно, са първа линия на лечение. В детска възраст е най-голям опитът с използване на памидронат. Терипаратид е противопоказан при деца, преживели облъчване на кост, тъй като се смята, че в такива случаи се увеличава рискът от развитие на остеосарком.

Трансплантация на костен мозък

Развитието на ефективни методи за трансплантация на костен мозък е довело до подобрена преживяемост при редица хематологични заболявания с лоша прогноза, най-вече левкемии, лимфоми и миелом. Преди и по време на процедурата пациентът преминава през сложен терапевтичен процес, който включва комбинирана химиотерапия, често с високи дози алкилиращи агенти, целотелесно лъчелечение и имunosупресивни лекарства. Относителната честота на дългосрочните странични ефекти в случая е по-висока, отколкото може да се очаква предвид отделните компоненти, което говори за синергизъм на токсичните ефекти върху нормалните тъкани.

Растеж и растежен хормон

Децата, преминали през лъчелечение за цялото тяло, са със значително забавен темп на растеж и понижен SDS за ръст. Интерпретацията на този неблагоприятен ефект е затруднена от едновременно използване и на облъчване на ЦНС в подготовката за трансплантация. Последното допринася за по-нисък ръст и по-бавен темп на растеж в сравнение с използване само на целотелесно лъчелечение (TBI). TBI в една фракция води до по-значително изоставане в растежа в сравнение със случаите, в които то е фракционирано. Когато е прилагано и целомозъчно облъчване, ефектът върху растежа се проявява още в първата година след трансплантацията, докато в останалите случаи често има латентен период, продължаващ няколко години.

Дефицит на растежен хормон се наблюдава при 7-66% от децата след костномозъчна трансплантация без мозъчно облъчване, докато при тези от тях с изоставане в растежа този процент нараства на 60-95%. Данните от изследванията с фракциониране на дозата подсказват, че то намалява риска от развитие на недостатъчност на РХ. В случаите на дефицит на GH след TBI заместителното лечение с растежен хормон подобрява в голяма степен темпа на растеж.

Освен ниския краен ръст са наблюдавани редица нарушения в развитието на скелета при възрастни, преживели костномозъчна трансплантация в детството си. Описано е например, че TBI има по-голям инхибиращ ефект за растежа на прешлените в сравнение с крайниците. Прилагането на лъчетерапия за гръбнака и кортикостероиди, дефицитът на полови хормони и РХ имат негативен ефект върху изграждането на костите в детска възраст, но липсват данни за пиковата костна маса на децата реципиенти на костен мозък. При млади възрастни реципиенти костната минерална плътност е преходно понижена, като се възстановява за 2 години.

Хипопитуитаризъм

Освен множеството данни за отражението на костномозъчната трансплантация върху нивата на растежния хормон липсват големи проучвания, касаещи останалите хипофизни оси. След тест с метирапон 24% от изследваните са с абнормен кортизол,

но всички пациенти са асимптомни – вероятно отражение на диагностичния метод, даващ фалшивопозитивни резултати дори при здрави индивиди. Това се потвърждава от теста за инсулинова толерантност, а в редките случаи с патологичен отговор пациентите са приемали кортикостероиди поради реакция на присадката срещу приемателя. Ако се развие хипокортицизъм, проявата му е късна (5-10 години след облъчването). Честотата на състоянието в тази група пациенти остава неясна. Хиперпролактинемията също е рядка, а ако я има – лека и асимптоматична.

Няма данни за развитие на хипопитуитаризъм вследствие TBI преди костномозъчна трансплантация при възрастни.

Тиреоидни нарушения

Функцията на щитовидната жлеза е засегната при голям процент от пациентите след трансплантация на костен мозък, като честотата на субклиничен хипотиреоидизъм е много по-голяма, отколкото тази на изявения. Описвани са случаи и на тиреоидит и хипертиреоидизъм след TBI. Тиреоидната дисфункция е много по-честа в случаите, когато е използвана единична фракция, както и при болни, облъчвани в по-ранна възраст. Сравнително често е преходното покачване на TSH.

В изложената на радиация щитовидната жлеза е много вероятно да се развият бенигнени нодули или карцином – при TBI този риск е 7-8 пъти по-висок, отколкото в общата популация и е обратнопропорционален на възрастта на облъчване. Обичайният латентен период от трансплантацията до развитието на тиреоиден карцином надхвърля 5 години, но в някои случаи може да е значително по-кратък. Най-честият хистологичен вариант е папиларен карцином, следван от фоликуларен. Супресията с левотироксин на ТСХ в случаите на диференциран тиреоиден карцином намалява честотата на рецидиви и смъртността поради трофичния ефект на тиреостимулиращия хормон върху тези тумори. При пациентите след TBI повишеният ТСХ в рамките на субклиничен тиреоидизъм представлява етиологичен фактор в развитието на карцином на щитовидната жлеза и поради това се препоръчва заместително лечение с левотироксин.

Хипогонадизъм

Яйчниците са изключително чувствителни на радиационна увреда. Комбинацията от целотелесно лъчелечение и химиотерапия почти във всички случаи има за резултат яйчникова дисфункция, която в детска възраст се изразява в забавен пубертет, а в млада – във вторична аменорея. Хормоналната констелация е на хипергонадотропен хипогонадизъм. Възстановяване функцията на гонадите е възможно при около 50% от препубертетните момичета, докато с напредване на възрастта този процент спада драстично. Предполага се, че фракционираното ТВІ е по-малко токсично за яйчниците в сравнение с еднократно облъчване. Младите пациентки, преживели костномозъчна трансплантация, обикновено са със симптоматичен хипоестренизъм: имат топли вълни, нощни изпотявания, влагалищна сухота; изпитват психически дистрес, породен от невъзможността да имат деца, аменореята и притеснения относно женствеността си. В повечето случаи е понижено либидото, коитусът е болезнен и е трудно да постигнат оргазъм. Директната радиационна увреда на матката влошава нейното развитие и в някои случаи тя не нараства достатъчно в отговор на стимулация с естрогени.

Заместителното лечение с естрогени има благоприятен ефект върху симптомите на пациентките и също подпомага поддържането на костната маса и вероятно съдовите последици в дългосрочен план. Рискът за развитие на рак на гърдата е повишен при преживели костномозъчна трансплантация, като той нараства с увеличаване продължителността на живота, както и ако трансплантацията и ТВІ са били в ранна възраст. Няма данни дали заместителната терапия с естрогени допълнително повишава този риск. Всички жени, подлагани на ТВІ преди трансплантация, трябва да бъдат включени в скринингова програма за превенция на карцином на млечната жлеза.

При момчетата герминативният епител е много по-лъчечувствителен от лайдиговите клетки, в отражение на което тестостероновата продукция е запазена и пубертетът в повечето случаи протича нормално. Тестисите са с малък обем, което е следствие от дегенерацията на семениферните тубули. ФСХ е повишен в 60-90% от случаите, ЛХ – в до 50%, а нисък тестосте-

рон се наблюдава рядко – до 16%. Обикновено мъжете след ТБИ в детството имат олиго- или азооспермия, с намален обем на тестисите и нормални нива на тестостерона; не е задължително те да са стерилни. При тях също е описвано нарушение на сексуалната функция, но по-рядко, отколкото при жените.

Ефекти на режими само с химиотерапия

Децата, които преживяват трансплантация на костен мозък след подготовка само с химиотерапия, нямат изоставане в растежа. Стимулационните тестове за РХ при тези пациенти с редки изключения показват нормални резултати. Кортизоловата секреция и тиреоидната функция също не търпят патологични отклонения. Относителният риск за карцином на щитовидната жлеза при режими без ТБИ не е повишен. Хипогонадизъм също се развива рядко, като повечето деца преминават през пубертета без смущения. Циклофосфамид, бусулфан и цитарабин са гонадотоксични и увреждат по дозозависим начин мъжкия герминативен епител, като след използването им е висока честотата на олиго- и азооспермия. Лека дисфункция на лайдиговите клетки, изразяваща се в компенсиран хипергонадотропен хипогонадизъм, не е рядкост, но обикновено пациентите нямат нужда от тестостерон-заместително лечение, за да завършат пубертета.

Повечето възрастни жени стигат до аменорея и високи нива на гонадотропините след подготовка с химиотерапия, включваща циклофосфамид. При повечето от тях се наблюдава възстановяване на менструацията и нормализиране на хормоните до 6 месеца, като този ефект зависи от възрастта и е по-често наблюдаван при по-млади болни. Много от пациентките обаче са получавали гонадотоксични терапии и преди подготовката за трансплантация, което влошава прогнозата за тяхната фертилност.

Метаболитен синдром и сърдечно-съдов риск при преживели неоплазия в детството

Епидемиологичните данни показват, че преживелите тумор в детството са с увеличен риск от заболяемост и смъртност за поне 10-15 години, като след 5 години смъртността е поне десетократно увеличена. Ако се изключат случаите на смърт, дължаща се на

прогресия на първичния тумор, нивата остават повишени, като стандартизираният риск за сърдечна и мозъчносъдова смъртност е увеличен 5- до 8-кратно. Проучванията за демографските и терапевтичните променливи показват най-висока честота на съдовите заболявания при пациенти, получили облъчване за гръдния кош или гръбначния стълб, както и такива, лекувани с антрациклини. При пациенти, лекувани с антрациклини, се наблюдава левокамерна дисфункция, като най-значимият рисков фактор за кардиомиопатия е общата кумулативна доза.

При преживелите тумор в детството се наблюдава зачестяване на традиционните и нетрадиционните сърдечно-съдови рискови фактори, отговарящи на метаболитен синдром. Например са описани отклонения в телесния състав на тази група пациенти, честотата на затлъстяването от централен тип е значително увеличена. Времето за развитието му се разпростира между периода на лечението и достигането на крайния ръст, като най-високо-степенно е то при лекуваните в най-млада възраст.

Нарушена гликемия на гладно и хиперинсулинемия са често срещани сред преживели тумор в детството, както и сред реципиентите на костен мозък. Общата честота за хиперинсулинемия, нарушен въглехидратен толеранс и захарен диабет е повишена спрямо общата популация – 18%. При тези пациенти липидният профил често е с висок LDL, аполипопротеин В, отношение на общ/HDL холестерол и триглицериди, както и понижен HDL.

Нетрадиционните рискови фактори като фактор на фон Вилебранд, PAI-1 и С-реактивен протеин са често повишени при преживели тумор, но влиянието им е слабо проучено. Начален атеросклеротичен процес може да бъде доказан чрез образни методи за големите артерии – например при млади болни, претърпели лъчелечение за шията в хода на лечение на ходжкинов лимфом, е увеличена дебелината на интима-медия спрямо контроли. Същото важи и за преживелите мозъчни тумори в детството.

Хормонотерапия при възрастни

Нежеланите ефекти за скелета на ароматазните инхибитори и андроген-депривационната терапия са добре известни като основните причини за редукция на костната плътност при възраст-

тни, подложени на противотуморно лечение. Дву- до четирикратно увеличение на риска от остеопороза се наблюдава също при преживели трансплантация на костен мозък, докато оцелелите след левкемия, лимфом или тестикуларен тумор имат нормална костна плътност. Повечето проучвания при възрастни не показват ефект на химиотерапията върху костната плътност.

В отсъствието на ендокринна дисфункция (най-вече AI, ADT или хипогонадизъм) клинично значимата остеопороза е рядкост при възрастни след противотуморно лечение. Няколко рискови фактора обаче са широко разпространени сред тях. Следователно е важно да бъдат разпознати и скринирани хората с най-висок риск, тъй като има сериозни възможности за намаляване на фрактурния риск. Дефиницията за остеопороза е намаление на T-score < -2.5 , изследван чрез DXA остеометрия, но единични измервания корелират лошо с фрактурния риск при даден индивид. Това се дължи на факта, че стойностите от DXA могат да бъдат повлияни от редица променливи, включително ръст, BMI, дегенеративни промени в скелета, стари фрактури на прешлени. Също така причините за вторична остеопороза – например лечение с кортикостероиди, противотуморна терапия в миналото, модифицират зависимостта между честота на фрактурите и костна плътност. За да се определи по-точно фрактурният риск за дадения пациент, следва да се използва FRAX (fracture risk assessment tool) на C3O, но пък той е неприложим при лица под 40-годишна възраст.

При пациенти с повишен 10-годишен риск от фрактури от FRAX трябва да се направят корекции в стила на живот и да се оптимизират нивата на витамин D. Промяната в начина на живот включва започване на тренировки със съпротивление, прием на храни, богати на калций, избягване на тютюнопушене и консумация на алкохол. Фармакологична намеса също трябва да се обмисли при анамнеза за патологични фрактури или повишен риск от FRAX. Първа линия на лечение остават оралните или венозните бифосфонати.

Андроген-депривационна терапия

Правилното използване на ADT при напреднал или агресивен простатен карцином подобрява значително общата преживяемост. Терапията обаче е свързана с редица неблагоприятни последици,

като редукия на костната и мускулна маса, изпотявания и топли вълни, умора, метаболитен синдром (покачване на тегло, инсулинова резистентност), гинекомастия и сексуална дисфункция. Все още не е напълно изяснено дали тези промени имат за дългосрочен ефект и повишение в сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност.

Проспективни проучвания при тези мъже показват загуба на 5-10% от костната плътност през първата година от лечението. Епидемиологичните данни доказват значително повишение в честотата на фрактури – относителен риск между 20 и 50%. По тази причина са проведени редица проучвания за ползите от профилактично лечение, целящо намаляване на загубата на костна маса и фрактурния риск. Няма проспективни изследвания за ползите от приложението на витамин D и калций в тези случаи, но е разумна препоръката за прием на поне 1200 mg калций чрез диетата или суплемементи, както и на 800 до 1000 единици витамин D. Множество проучвания изследват едновременно приложението на бифосфонати по време на АДТ, като те показват съхраняване или дори леко увеличение на костната плътност – ефектът е най-силен за алендронат и золедронат. Има и метаанализ, който показва превенция на остеопорозата и намаление честотата на фрактурите. Денозумаб в голямо рандомизирано проучване при мъже на АДТ показва увеличение на костната плътност, измервана за лумбалните прешлени, с 5.6% на 24-ия месец, и намалява честотата на фрактури на прешлени на 36-ия месец (относителен риск 0.38). Селективните модулатори на естрогенните рецептори (SERMs) ралоксифен и торемифен намаляват костната загуба при мъже на АДТ. Вторият също така намалява честотата на нови вертебрални фрактури с около 50%. Следователно са налични няколко възможности за превенция на костната загуба при тези пациенти. При болните с висок риск е необходимо провеждане на изходна остеометрия чрез DXA, повторена 12 месеца след започване на лечение. Когато 10-годишният риск за фрактура на бедрената шийка от FRAX надвишава 3%, пациентите на АДТ следва да получат денозумаб (60 mg подкожно на 6 месеца), алендронат (70 mg p.o. седмично) или золедронат (5 mg венозно веднъж годишно).

През първите 12 месеца от АДТ пациентите покачват телесното си тегло със средно 2%, а мастната си маса с 9%. Увеличават се

триглицеридите и HDL, а инсулиновата чувствителност намалява. Рискът от развитие на захарен диабет се увеличава с 30-40%. Влиянието върху сърдечно-съдовата смъртност е не толкова добре проучено. Сърдечно-съдовите събития са по-чести при мъже на GnRH-агонист в сравнение с орхиектомията. Поведението спрямо метаболитните ефекти – покачване на телесното тегло, хипертриглицеридемия и диабет, не се различава от това при пациенти, които не са на такива лекарства. Предполага се, че физическите упражнения могат да намалят метаболитните последици и да подпомогнат поддържането на мускулната маса, но не е ясно точно колко голям е този ефект. Друга, евентуално полезна намеса е използването на метформин, но няма достатъчно доказателства за ползите му в предотвратяване на метаболитните усложнения. Всички пациенти на АДТ следва да бъдат съветвани да имат някаква физическа активност, а включването на упражнение със съпротивление може също да намали усещането за умора.

Топлите вълни могат да окажат твърде неблагоприятно влияние върху качеството на живот на болните. Те се повлияват от приложение на габапентин 900 mg дневно, венлафаксин 75 mg дневно, медроксипрогестерон ацетат 20 mg дневно или ципротерон ацетат 100 mg дневно.

Честотата на гинекомастия може да достигне 85%, но състоянието се контролира чрез профилактично приложение на тамоксифен или лъчелечение в една фракция (10-15 греи).

Ароматазни инхибитори

Ароматазният ензимен комплекс (CYP19) е ключов в стероидния биосинтетичен път за конверсията от андрогенни прекурсори в естрадиол. Ароматаза има в яйчника, мастната тъкан, мускулите, мозъка, млечната жлеза и костите. Инхибирането на този ензимен комплекс чрез използване на достъпните AIs води до естрогенен дефицит – както системен, така и в тъканите, включително микросредата в костите. Проучвания при постменопаузни жени с трите налични ароматазни инхибитора (анастрозол, летрозол и екземестан) са показали повече от 98% потискане на ензимната активност. Физиологично естрогените намаляват костната резорбция чрез инхибиращ ефект върху диференциацията

на ранни остеобластни и остеокластни прекурсори. Това се постига главно чрез супресия на RANKL и индукция на остеопротегерин. Следователно естрогеновият дефицит има за резултат намалена клетъчна смърт на остеокласти и остеоцити, активиране на RANKL системата и увеличаване на остеокластогенезата.

Използването на ароматазни инхибитори при пациенти с естроген-рецептор-позитивен карцином на млечната жлеза е свързано с подобрена обща преживяемост и преживяемост без прогресия. Настоящите препоръки са за използване на AI като монотерапия в продължение на 5 години или като продължение на лечение с тамоксифен (switch-терапия) като стандартно адювантно лечение за постменопаузни жени с рецептор-позитивен инвазивен рак на гърдата. Около 50% от пациентките, започнали лечение с AI, са с оплаквания от новопоявили се вазомоторни или ставни симптоми, често водещи до прекъсване на терапията. По-сериозният проблем е, че дефицитът на естрогени води до значима загуба на костна маса с последваща остеопороза и фрактури. Костната загуба е по-голяма на места с по-голямо количество трабекуларна кост, каквито са прешлените, отколкото на такива с повече кортикална кост – бедрена шийка. Страничните ефекти за костите са особен проблем за постменопаузните жени, такива, които са с дефицит на естрогени след химиотерапия, както и такива, при които са прилагани кортикостероиди. Важно е да се отбележи, че както глюкокортикоидите, така и AIs могат да предразположат към фрактури при по-висока костна плътност, установена чрез DXA, отколкото е традиционно прието за остеопороза (T-score -2.5). През първите 12-24 месеца след начало на лечение с ароматазен инхибитор загубата на костна плътност е 3-5% за гръбначния стълб и около 2-5% за бедрената шийка. Голяма рядкост е да се развие остеопороза при пациент на ароматазен инхибитор, който има нормална изходна костна плътност. Докладваната загуба на костна плътност и едновременната промяна в качества на костта са свързани със значимо по-висок фрактурен риск, отколкото при нелекувани пациенти и такива на тамоксифен. Стойностите на фрактурния риск варират значително между различните проучвания и се изменят с продължителността на проследяването. Интерпретацията на резултатите се усложнява и от директното сравнение в много от случаите с тамоксифен, който има протекти-

вен ефект за костната маса и риска от фрактури. Дългосрочни проучвания показват 40-50% по-висок фрактурен риск на 5-ата година при лекуваните с AI в сравнение с тамоксифен. Честотата също надхвърля тази в контролните групи, но с доста по-малка разлика. Шест месеца след преустановяване на лечението загубената костна маса се възвръща и фрактурният риск се нормализира.

Лечението с бифосфонати профилира за загубата на костна маса чрез инхибиращ ефект върху действието на остеокластите. Изследвания за перорален ризедронат и ибандронат, приложени в добавка към лечението с AI за карцином на гърдата, показват подобрене на костната плътност с 2-3% за лумбалния гръбнак и с 0.4-2% за бедрената шийка на 12-ия месец от началото на приложение. Венозен золедронат – 4 mg на всеки 6 месеца за 5 години, поддържа костната плътност над изходните нива, като тя е с 6-8% по-висока в сравнение с лечение само с AI. До момента не е доказана редукция в честотата на фрактурите от използването на бифосфонати. Тези лекарства, прилагани едновременно с ароматазен инхибитор, превантиват костната загуба в много по-голяма степен, отколкото ако лечението се отлага до настъпването на остеопороза или фрактури. Подобни ефекти на тези на бифосфонатите са наблюдавани и с RANKL инхибитора денозумаб. Проучванията за терипаратид са значително ограничени поради факта, че повечето пациенти са преживели следоперативно лъчелечение, което е относителна контраиндикация за прилагането на медикамента.

Съвременните препоръки са за определяне на риска от остеопороза и фрактури преди започване на лечение с ароматазен инхибитор. Пациентките се съветват да увеличат физическата си активност, да спрат тютюнопушенето и да ограничат приема на алкохол, препоръчват се суплементация с калций и витамин D – минимум 800 UI дневно. Необходима е изходна остеоденситометрия и определяне на риска от фрактури чрез FRAX на СЗО. Всички жени с остеопороза следва да получават адювантно лечение с бифосфонат, а тези с остеопения – ако са налице допълнителни рискови фактори за фрактури. Ако такива отсъстват, DXA се повтаря след 12-24 месеца и се започва лечение, ако T-score спадне под -2.0 или ако годишната костна загуба надхвърля 4-5%.

Таргетна терапия

Подобреното разбиране на клетъчната физиология и патологични механизми позволява използването на специфични таргетни лечения при редица заболявания, включително рак. Използването на моноклонални антитела е свързано с редица странични ефекти, които обикновено са специфични за целия клас лекарства. Тирозин-киназните инхибитори позволяват инхибиране на рецепторите за растежни фактори на клетката и намират приложение при лечението на множество видове рак.

Тирозин-киназни инхибитори (TKI)

Активацията на редица вътреклетъчни сигнални пътища е зависима от преноса на фосфат от АТФ към каталитичния център на тирозин-киназните молекули в рецепторите за растежни фактори. Много от тях са жизненоважни за оцеляването и пролиферацията на клетката. Тирозин-киназните инхибитори са малки молекули, които представляват аналози на АТФ и предотвратяват активирането на тирозин киназите, като така инхибират сигналните клетъчни пътища. TKIs са специфично разработени за инхибиране на критични за раковите клетки пролиферативни сигнали. Някои от тези пътища са: свързващият протеин между breakpoint cluster region и протоонкогена ABL1 (BCR-ABL), рецепторът за епидермален растежен фактор (EGFR), рецепторът за съдово-ендотелен растежен фактор (VEGFR), PDGFR-alfa, митогенно-активирана протеин-киназа (MAPK), BRAF. Използваните лекарства от тази група имат висок афинитет за някои от изброените тирозин-киназни пътища, но е възможно да влияят и на ензимите от други клетъчни процеси. Използват се за лечение в първа и последващи линии за редица солидни и хематологични злокачествени процеси.

Най-много данни за тиреоидна дисфункция след употреба на TKI са получени от пациентите на сунитиниб, с който средната честота на хипотиреоидизъм варира между 7 и 85%. Освен многото леки форми се срещат и случаи на изразен хипотиреоидизъм и микседем. Сунитиниб се прилага по схема – 4 седмици („on“) прием с 2 седмици пауза („off“) след тях, като се наблюдава покачване на ТСХ по време на „on“-фазата и спадането му през „off“-фазата. Рискът за тежък хипотиреоидизъм се повишава с увеличаване на продължи-

телността на лечение или броя проведени цикли със Сутент. Времето на изява варира и може да бъде много месеци след започване на лечението. Останалите лекарства от групата – сорафениб, кабозантиниб, пазопаниб, акситиниб, нилотиниб, дазатиниб – също предизвикват първичен хипотиреоидизъм, но с по-малка честота. Няма данни дали функцията на тиреоидеята се възстановява след прекъсване приложението на сунитиниб, но са описани някои случаи със сорафениб. В много от случаите при сунитиниб, сорафениб и акситиниб хипотиреоидизмът се предшества от фаза на потиснат ТСХ, което може би говори за развитие на тиреоидит. В подкрепа на това са резултатите от сцинтиграфски изследвания при пациенти на сорафениб, които показват деструкция на жлезата. Вероятно тази находка е резултат от капилярна дисфункция поради инхибиция на VEGFR и последващ исхемичен тиреоидит. Останалите хипотези са за директен токсичен ефект на TKI за тиреоцитите, влошено поглъщане на йод или намалена активност на ТРО.

При тиреоидектомирани или хипотиреоидни пациенти лечението с TKI е свързано със значително повишаване и много по-рядко със спад на ТСХ, което налага адекватно и често оптимизиране на дозата на левотироксина – в някои случаи се налага увеличаването му с до 50%. При пациенти с инициално нормални щитовидни жлези иматиниб и вандетаниб никога не водят до тиреоидна дисфункция. Спадът в съотношението T3/T4 и T3/rT3 при сунитиниб и сорафениб насочва към възможно повишена деактивация на тиреоидните хормони заради засилена активност на дейодиназа тип 3. Голяма част от TKI потискат монокарбоксилатния транспортер 8 (MCT8) – най-важния транспортен протеин за тиреоидните хормони, което намалява поемането им от тъканите, включително и чревната им резорбция.

Имуноонкологично лечение

Умората е най-честата нежелана реакция вследствие на лечение с имунни чекпойнт-инхибитори. Тя обикновено е леко изразена, затова всяко по-значително оплакване в тази насока би следвало да провокира търсене на подлежаща причина – ендокринопатия.

Спектърът от ендокринни имуносвързани нежелани реакции включва хипопитуитаризъм, предизвикан от хипофизит, първично

или вторично тиреоидно заболяване, надбъбречна недостатъчност, захарен диабет тип 1 и по-рядко първичен хипопаратиреоидизъм. Точната честота и тежест на тези дисфункции не е определена поради вариации в данните от различни проучвания. Първоначално докладите за нежелани реакции са базирани на симптоми, които често са неспецифични, вместо на биохимично потвърдена диагноза. Едва напоследък е въведен хормонален скрининг с резултат по-навременна и точна диагноза.

Най-честите ендокринопатии, срещани при до 10% от пациентите, лекувани с анти-CTLA-4 или анти-PD-1/PD-L1 антитела, са хипофизит и хипотиреоидизъм. Клиничното разпознаване и рутинните хормонални изследвания са ключови в откриването на тези потенциално тежки странични ефекти.

Моноклонални антитела към CTLA4

Цитотоксичният Т-лимфоцит-асоцииран антиген 4 (CTLA4), експресиран от Т-клетките, инхибира тяхната активация и пролиферация, като по този начин ограничава имунния отговор, а в случаите на рак увеличава степента им на толеранс към тумора. Следователно инхибирането му води до засилване на имунообусловения антитуморен отговор. Две са моноклоналните антитела срещу CTLA4 – ипилимумаб и тремелиумаб, които са използвани в клинични проучвания за лечение на меланом, светлоклетъчен карцином на бъбрека, дребноклетъчен и недребноклетъчен белодробен карцином и карцином на панкреаса. Ипилимумаб е регистриран за лечение на метастатичен меланом след получаване на данни от клиничните изпитвания, че той значително подобрява общата преживяемост при тези пациенти.

Наред с терапевтичните ефекти на ипилимумаб той намалява CTLA4-медираната протекция срещу автоимунитета и следователно е свързан с някои имунообусловени странични реакции. Най-честите автоимунни заболявания, свързани с лечение с ипилимумаб, са ентероколит, хепатит, обриви и витилиго, а най-честите ендокринопатии – автоимунен хипофизит с развитие на хипопитуитаризъм (0-17%) и тиреоидит (3-6%). Честотата на хипофизита варира в различните проучвания, но в най-скорошните по-големи такива е между 8 и 13%. За разлика от лимфоцитния

хипофизит, тук нарушението се развива по-често при мъже и в по-напреднала възраст, дори след нагласяване спрямо честотата на меланом по пол и възраст. Други употребявани лекарства или лъчелечение могат да променят риска, но няма достатъчно данни в тази насока. Клиничните му прояви са неспецифични и могат да включват главоболие, астения, умора, пирексия, гадене, понижено либидо. В сравнение с лимфоцитния хипофизит промените в зрителното поле са много редки.

Началото на това усложнение е средно 9-11 седмици след започване на лечението с ипилимумаб, най-честите дефицити са на АКТХ и ТСХ, а при мъже – и на гонадотропините. Данните за РХ са ограничени, пролактинът може да е увеличен или нисък; случаи на инсипиден диабет са докладвани, но са много редки. Понякога се наблюдава вторична хипонатриемия поради централен хипотиреоидизъм и надбъбречна недостатъчност. Редукцията на ТСХ често настъпва преди поставяне на диагнозата хипофизит.

На образни изследвания хипофизата може да изглежда нормално, а в някои случаи е с общо увеличени размери, хомогенно повишено натрупване на контраст и задебеляване на дръжката. Тези радиографски промени могат да бъдат първият признак, предшестваш развитието на хормонален дефицит и специфична клинична картина. Уголемяването на жлезата може да бъде лескостепенно и видимо само при сравнение с преходни образи от същия пациент; размерът ѝ се връща обратно към изходния много скоро след започване на лечение с кортикостероиди на практика при всички болни.

Някои проучвания предполагат, че развитието на хипофизит е свързано с очакван по-добър противотуморен отговор от лечението.

В едно изследване Iwama и сътр. предизвикват хипопитуитаризъм в мишки чрез инжектиране на анти-CTLA-4 антитяло. CTLA-4 е експресиран в ендокринните клетки на хипофизата, най-вече тези, секретирани ТСХ и пролактин. От проучването е докладвано, че блокирането му с моноклонално антитяло води до отлагане на компоненти на комплемента, инфилтрация на хипофизата и формиране на имуноглобулини, насочени най-вече срещу ТСХ-секретиращи и по-рядко – ФСХ- и АКТХ-секретиращи клетки. Или казано обобщено: хипофизитът се причинява от ре-

акция на свръхчувствителност от тип II, при която CTLA-4-антитялото се свързва към съответния антиген, експресиран от питуитарната клетка, активира комплемента и води до деструкция на жлезата. За сравнение пациентите, лекувани с анти-PD-1 или анти-PD-L1 IgG4 моноклонални антитела, които са по-малко ефективни за антитяло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност, много рядко развиват хипофизит.

Своевременната диагноза на това имуносвързано тежко усложнение е ключова за предотвратяване на потенциално фатална адренална криза в резултат на вторичната надбъбречнокорова недостатъчност. Препоръчва се ежемесечно проследяване на ТСХ и ФТ4, както и своевременното им изследване, ако са налице симптоми, предполагащи хипофизит. Също така при CTLA-4-инхибиторите трябва рутинно да се изследват АКТХ и серумен кортизол. Ако има съмнение за хипофизит, следва да се назначи МРТ на селарна област с цел прецизиране на образната находка и отхвърляне на други причини за хипофизно нарушение – например мозъчни метастази. Лабораторният минимум включва изследване на АКТХ, кортизол, ТСХ, ФТ4, ЛХ, ФСХ, пролактин и полови хормони. Изследвания в посока инсипиден диабет се провеждат само при наличие на симптоми. Преди назначаване на изследване на хипофизно-надбъбречната ос трябва да се има предвид, че голяма част от пациентите с метастатично заболяване получават глюкокортикоиди към терапията си. Диагнозата хипофизит е трудна и почива на наличието на лабораторни отклонения, подсказващи хипопитуитаризъм, както и в увеличение размера на хипофизата на МРТ, което много често е преходно. Тежка умора, главоболие и миалгии насочват към хипофизит и образно изследване на селарната област следва да бъде назначено възможно най-скоро. Трябва да се знае, че при вторичен хипокортицизъм тестът с косинтропин може да бъде с ниска чувствителност рано в развитието му поради все още съхранен отговор на надбъбреците към АКТХ. В такива случаи влиза в употреба нискодозов стимулационен тест с АКТХ (1 mcg). Наблюдава се вторичен хипотиреоидизъм с ниски ТСХ и ФТ4, хипогонадотропен хипогонадизъм, докато секрецията на растежен хормон обикновено е запазена. Ако е налице повишение на серумния пролактин,

това най-вероятно се дължи на компресия на инфундибулума. Употребата на екзогенни кортикостероиди може да маскира клиничните изяви на хипопитуитаризма.

При доказване на хипофизит следва да се започне заместително лечение с глюкокортикоид и левотироксин, като стероидната терапия предхожда по време тиреоидната с цел избягване на адренална криза. Следва да се обмисли и заместване по половата ос при мъже и пременопаузни жени. При някои пациенти хормоналната секреция се възстановява, но този процес може да бъде компрометиран от използването на глюкокортикоиди или извънтелесно лъчелечение. Рядко обаче се наблюдава възстановяване на надбъбречната ос, което предполага доживотно заместително лечение с кортикостероиди. Обикновено имунотерапията може да бъде продължена, тъй като хормоните от хипофизата могат да бъдат заместени по безопасен начин. Временно прекъсване на противотуморното лечение се налага само в редките случаи на притискане на мозъчни структури от значително увеличена по размери хипофиза – например загуба на зрение или главоболие. Лечение с високи дози кортикостероиди (преднизолон 0.5-1 mg/kg телесно тегло/ден или еквивалент) е подходящо при симптоми на тежък хипопитуитаризъм или хипофизит – например тежка хипонатриемия при адренална недостатъчност или главоболие и промени в зрителното поле от значително увеличена хипофиза.

Честотата на тиреоидна дисфункция при болни, лекувани с ипилимумаб, се движи между 1 и 8.9%. Времето до изява варира, най-често е между 2-рата и 4-тата инфузия с медикамента, но може да бъде и 3 години след първата апликация. При жени е 1.5 пъти по-често, отколкото при мъже. Повечето случаи са субклинични, нарушенията могат да бъдат преходни, но понякога може да се стигне до траен хипотиреоидизъм с необходимост от хормонално заместително лечение. Лечението с ипилимумаб няма неблагоприятни последици, ако е налице вече тиреоидно заболяване. Възможно е и едновременно развитие на хипофизит и първично тиреоидно заболяване, особено при комбинирано приложение на анти-CTLA-4 и анти-PD-1-терапия. В такива случаи и честотата на хипо- или хипертиреоидизъм е много по-голяма (съответно 16 и 14%).

Първичният хипокортицизъм е рядък при тези болни, като честотата му се движи между 0.8 и 1.6% при пациенти на ипилимумаб като монотерапия или в комбинация с друг чекпойнт инхибитор. В скорошни проучвания сравнително по-често се наблюдават радиографски данни за адреналит, протичащ субклинично – симетрично и хомогенно нарастване в размерите на двете жлези при съхранена надбъбречна функция. Диагнозата хипокортицизъм се поставя въз основа на данни за хиповолемия, електролитни нарушения, еозинофилия, нисък серумен кортизол в корелация с висок АКТХ. Имуноterapiaта обикновено може да продължи. При развита адисонова криза се наблюдава хиповолемичен шок, съпроводен с неспецифични симптоми: гадене, повръщане, умора, летаргия, обърканост или кома. Дори при подозрение за това усложнение се взема кръв за изследване на кортизол и АКТХ и без да се изчакват резултати, веднага се започва лечение – интравенозно приложение на хидрокортизон, 100 mg на всеки 6-8 часа, в комбинация с агресивно заместване с водно-електролитни разтвори.

Отключване на захарен диабет тип 1 не е описвано вследствие на монотерапия с ипилимумаб.

Има описан един случай на пациент със симптоматична хипокалциемия вследствие на хипопаратиреоидизъм, развил се на фона на комбинирано лечение с ипилимумаб и ниволумаб.

Моноклонални антитела срещу PD1 и PD-L1

Активиране на имунната система е възможно и чрез таргетиране на сигналния път на програмираната смърт (PD1). PD1 е ключов имуномодулиращ рецептор, експресиран върху активираните Т-лимфоцити. За него има два лиганда: PD1-L1 е експресиран от туморните клетки, PD1-L2 – от антиген-представящите клетки. Активацията на рецептора от неговите лиганди води до намаляване продукцията на цитокини и цитолитичната активност на Т-лимфоцита. Свързването на антитела, насочени срещу PD-1 или PD-L1, има за цел да предотврати активирането на рецептора и по този начин да стимулира функционирането на имунната система и силата на противотуморния имунен отговор.

В сравнение с анти-CTLA-4-антителата при тази група медикаменти случаите на хипофизит са изключително редки – 0.6% от

всички болни, лекувани с ниволумаб (анти-PD-1) или пембролизумаб (анти-PD-L1).

Честотата на тиреоидна дисфункция при болни, лекувани с PD-1 или PD-L1 моноклонални антитела се движи между 4 и 19.5%, а времето до отключване на състоянието варира. В проучване от Reck и сътр. честотата на хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм при пациенти на пембролизумаб за недребноклетъчен карцином на белия дроб е съответно 7.8 и 9.1%. В повечето изследвания тежестта на дисфункцията не е сериозна (1 и 2 степен), обратно развитие се наблюдава в 20-30% за хипо- и в 75% за хипертиреоидизма.

Диапазонът на тиреоидните нарушения вследствие лечение с имуноонкологични средства е широк и може да включва: безболков тиреоидит, преходен или персистиращ хипотиреоидизъм, тиреоид-асоциирана офталмопатия, тиреоидна криза. Има и докладвани случаи на еутиреоидни пациенти, позитивни за анти-TSX-рецепторни антитела, развили офталмопатия. Все още не е напълно проучен механизмът, по който се развива патологичният процес.

Хипотиреоидизъм се развива при около 9% от пациентите, лекувани с ниволумаб, а средният интервал до изявата му е 2.9 месеца от началото на терапията. При 35% процесът е обратим. За сравнение при болни на пембролизумаб честотата на хипотиреоидизъм е 7-9.1%, най-много са случаите от 2-ра степен, средното време до изявата му е 3.5 месеца, а обратно развитие се наблюдава при 20%. Нарушението е по-често при болни, лекувани за плоскоклетъчни карциноми в областта на главата и шията, отколкото за тумори от уротела, вероятно заради съпътстващо облъчване на шийни структури. При авелумаб – друго PD-L1 моноклонално анти тяло, хипотиреоидизъм се развива при 5%, а хипертиреоидизъм – при 0.4% от пациентите, времето до изява е средно 2.8 месеца, а тиреоидната дисфункция търпи обратно развитие при 7%. С атезолизумаб – PD-L1 анти тяло, проучвано за лечение на недребноклетъчен белодробен карцином и уротелни карциноми, хипотиреоидизъм се развива при 3.9%, а хипертиреоидизъм – при 1% от пациентите. За дурвалумаб честотата на хи-

потиреоидизъм е 9.6%, на хипертиреоидизъм – 4.9%, времето до изява средно 43 дни, като всички случаи са от 1-ва и 2-ра степен.

Редовно проследяване нивата на ТСХ и ФТ4 се препоръчва преди всеки курс от лечението. Ниският ТСХ, особено спрегнат с нисък ФТ4 и съответна клинична корелация, следва да насочи мисленето в посока хипофизит и изследване на АКТХ и кортизол. В хода на тиреоидит първичният хипотиреоидизъм може да се предшества от преходен хипертиреоидизъм. При подозрение за тиреоидна дисфункция трябва да се изследват анти-тиреоглобулинови и антитиреопероксидазни антитела.

Асимптомните пациенти с леко елевиран ТСХ (< 10 U/L) подлежат единствено на проследяване. При необходимост може да се започне заместително лечение с левотироксин с инициална пълна заместителна доза или с постепенно титриране спрямо стойностите на ТСХ, изследвани на всеки 4-6 седмици. Ако не е налице друг автоимунен процес в резултат на имуноонкологичното лечение, не се налага лечение с глюкокортикостероиди.

При тиреотоксикоза рядко се налага лечение с тиреостатици – главно при развита базедова болест, в останалите случаи (преходен хипертиреоидизъм в хода на тиреоидит) е достатъчна симптоматична терапия с бета-блокери. Имуноонкологичното лечение може да бъде продължено освен при тежък хипертиреоидизъм, когато приложението на медикамента се спира до овладяване на симптомите.

Захарен диабет тип 1 се развива при 0.9% от болните на ниволумаб и при 0.2% от тези на пембролизумаб. Много малка част от тези случаи стигат до диабетна кетоацидоза. Времето до изява на болестта е средно 4.4 месеца. При авелумаб честотата на захарния диабет тип 1 е 0.1%, а за атезолизумаб – общо 4 от 1978 участници в проучването.

М. Николов

ПРЕПОРЪКИ НА ФРЕНСКОТО ЕНДОКРИННО ОБЩЕСТВО ЗА ЕНДОКРИННИТЕ ПОСЛЕДИЦИ ОТ ИМУНОТЕРАПИЯТА И СПРАВЯНЕТО С ТЯХ

Castinetti, F. et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocrine-Related Cancer*, 2018, doi: 10.1530/ERC-18-0320.

В тези препоръки се засягат само ендокринните странични ефекти, свързани с приложението на имунни чекпойнт-инхибитори (ИЧИ). Тук не се дискутират ендокринните последици при лечение на онкологични заболявания с класическите химиотерапевтици, с по-новите тирозин-киназни инхибитори или пък ендокринната дисфункция, изявена във връзка с лъчелечението.

Лечението на пациентите с рак значително се е променило през последните две десетилетия. Все по-широко приложение намират ИЧИ. Поради високата им ефективност техните индикации се разширяват. Все по-често в ежедневието ще се срещаме с пациенти, които се лекуват с ИЧИ. Това налага създаването на препоръки в помощ на ендокринолози и онколози, които да насочат лекарите в търсенето на токсичност, индуцирана от ИЧИ, и да ги водят в правилното ѝ лекуване. Разбираемо, препоръките се основават изцяло на **експертно мнение**, тъй като за създаване на препоръки, базирани на доказателствата, е нужна рандомизация (което не би било хуманно), голям брой лекувани хора и дълъг период на проследяване – също трудно осъществимо при тази пациентска популация. Тук са представени всъщност първите по рода си препоръки в тази област, тъй като единственият друг документ, засягащ ендокринопатиите при терапия с ИЧИ, поставя фокус само върху острите усложнения (Higham et al., 2018).

Дефиницията за странични ефекти, индуцирани от другите класове противотуморни лекарства, не може да се пренесе механично върху ИЧИ. Поведението също е напълно различно. Например приложението на високи дози кортикостероиди (КС) тук е противопоказано.

ИЧИ намират за първи път приложение при лечението на меланом и дребноклетъчния белодробен карцином. ИЧИ модулират неадаптивния имунен отговор, т.е. насочения срещу собствените антигени. Раковите клетки могат да променят експресията на костимулаторни/коинхибиторни пътища (CTLA-4, PD-1, PD-L1), като по този начин възпрепятстват лимфоцитната активация и

осигуряват толеранс към раковите клетки. *Така патогенетично, раковото заболяване е противоположно на аутоимунното – раковите клетки сами индуцират толеранс към самите себе си – бел. реф.* Целта на ИЧИ е всъщност да индуцират аутоимунен отговор. Така, като страничен ефект се изявяват различни ендокринопатии, в повечето случаи леки, но при 0,5-13% от случаите те са тежки и налагат спиране на лечението с ИЧИ.

Патогенезата на тези ендокринни странични ефекти не е напълно изяснена. Например при лечение с анти-CTLA-4 медикаменти не е ясно защо основните два органа, които се засягат, са хипофизата и щитовидната жлеза. **Възможно е изявата на ендокринопатия, обусловена от ИЧИ, да корелира с ефекта от лечението!** Точно такъв е случаят с ipilimumab – прилаган за лечение на меланом – изявата на хипофизит в хода на терапията предсказва по-добър антитуморен ефект на медикамента. Обаче е възможно просто по-дългото лечение да е свързано с по-висока честота на хипофизит, т.е. добрият ефект да се дължи просто на продължителното лечение.

Първоначален скрининг и мониториране при липса на ендокринопатия

Най-честите странични ефекти на лечението с ИЧИ са хипофизит, тиреоидит, по-рядко изява на захарен диабет и на първична надбъбречна недостатъчност. **Базални хормонални нива на плазмен кортизол в 8 ч. сутринта, АКТХ, ТСХ, кръвна захар би следвало да се изследват преди начало на лечение с ИЧИ, както и в хода на терапията.** Напоследък се прилага все по-често комбинирана терапия анти-CTLA4/anti-PD-1. Независимо дали се използват в комбинация, или поотделно, препоръките, дадени от авторите, са приложими във всички случаи (освен при случаите, представляващи изключение от правилото – например изява на диабет в хода на лечение с анти-CTLA4, което е твърде нехарактерно).

В табл. 1 са посочени изследванията, които трябва да се направят преди започване на лечение с ИЧИ.

Най-висок е рискът за изява на ендокринопатия в самото начало на лечението с ИЧИ. Затова контролът трябва да е чест в първите 6 месеца от започване на терапията. След първите 6 месеца процентът на изява на ендокринопатии, дължащи се на

ИЧИ, е пренебрежимо нисък, така че същите лабораторни изследвания се проследяват вече на всеки 2 курса, а след първата година от лечението скрининг за ендокринопатия може да се направи само ако има клинично съмнение. През целия период на лечение с ИЧИ пациентът и онкологът трябва да следят за признаци и симптоми на ендокринна дисфункция. Проследяването в хода на терапията с ИЧИ е обобщено в табл. 2.

Таблица 1. Изходни изследвания преди лечение с ИЧИ

Изследване	Пояснение	Коментар
Кръвна захар на гладно		Само при лечение с анти-PD-1/PD-L1
Натрий в плазма		
ТСХ		
Свободен Т4		
Плазмен кортизол	В 8 часа сутринта	Само при липса на лечение с КС! <i>Изключение – лечението е с хидрокортизон, а лабораторният метод – тандем масспектрометрия (бел.реф.)</i>
АКТХ	Най-добре при всички пациенти, но особено при сутрешен кортизол < 500 nmol/l	АКТХ – в лед!
ЛХ, ФСХ, естрадиол	Само при пременопаузални жени	Само при пременопаузални жени с нередовен менструален цикъл, след като са изключени други неятрогенни причини
Само ФСХ	При жени в менопауза	При жени в репродуктивна възраст менструалният цикъл е критерият за функцията на ХТ-ХФ-гонадната ос, ако не приемат контрацептиви

Таблица 2. Проследяване в хода на терапията с ИЧИ – изследвания, които да се проследяват на всяка пациентска визита през първите 6 месеца от терапията, след това на всеки два курса през следващите 6 месеца, след това само при клинично съмнение

На всяка пациентска визита през първите 6 месеца, след това на всеки 2 курса от терапията през вторите 6 месеца, след това при клинично съмнение	
Изследване	Пояснение
Кръвна захар на гладно	Само при лечение с анти-PD-1/PD-L1
Натрий в плазма	
ТСХ, ФТ4	
Плазмен кортизол	На гладно в 8 часа сутринта
Общ тестостерон при мъже	На гладно в 8 часа сутринта

Степенуването на страничните ефекти в хода на класическото антитуморно лечение е, както следва: степен 1 – леки, 2 – умерени, 3 – тежки, 4 – животозастрашаващи, 5 – смърт, причинена от лекарствена токсичност (по данни от Националния раков институт, 2009). При степен 2 лекарството временно се спира и приложението му се възстановява, когато симптомите отзвучат. Метилпреднизолон в доза 0,5-1 mg/kg тегло трябва да бъде започнат, ако симптомите персистират повече от една седмица. При степени 3 и 4 лечението се спира и се прилагат по-високи дози метилпреднизолон 1-2 mg/kg тегло. При изява на странични ефекти от степен 4, възобновяването на лечението е абсолютно противопоказано. **Тези правила са напълно различни, когато става въпрос за ендокринопатия, индуцирана от ИЧИ.** Първо, в тези случаи всяка необходимост от включване на хормонозаместително лечение се разглежда като еквивалент на степен 2 страничен ефект. Второ, ИЧИ не се спира. **Тези ендокринопатии лесно се лекуват с хормонозаместителна терапия** по общоприетите правила (когато се установи дефицит на ендогенни хормони) или симптоматично (при хиперфункция). При степен 3 и 4 лечението с ИЧИ може да се спре за кратко, след това при съгласие на лекувания онколог да се възобнови. Дори да се приложи лечение с КС, то рядко променя хода на ИЧИ-индуцираната ендокринопатия. **Основното послание тук е, че появата на ендокринопатия не е контраиндикация за продължаване на лечението с ИЧИ.** Също, наличието на ендокринопатия, индуцирана от ИЧИ, не представлява контраиндикация за добавяне на друг антитуморен медикамент от друг или от същия клас.

Лабораторни изследвания – проблеми при имуноанализите

Всички медикаменти, използвани за имунотерапия, представляват моноклонални антитела, които блокират отделни ключови елементи от противотуморния имунен отговор. Ако лабораторният метод разчита на миши антитела, а пациентът се лекува с лекарство, съдържащо такива антитела, и произведе хетерофилни антитела към него, това води до лабораторни грешки. В тези случаи или трябва да се направи изследване за хетерофилни антитела, или да не се използват имуноаналитични методи.

Съответно, с другите лекарства се явяват антихимерни и антихуманизирани антитела с много по-ниска вероятност за интерфериране с лабораторния резултат.

При разминаване между клиничното съмнение и лабораторния резултат, трябва да се разбере от кой клас е лекарственото анитяло. Вероятността за наличие на антимиши хетерофилни антитела към лекарствения продукт е около 100% за лекарствата, завършващи на „о-маб“ и около 0% за „у-маб“.

Тиреоидна дисфункция

Нарушената функция на щитовидната жлеза е най-честият ендокринен страничен ефект при лечение с ИЧИ. Обикновено става дума за тих тиреоидит, предизвикан от активиране на цитотоксични Т-лимфоцити. Много по-често това е проява на лечението с анти-PD-1 антитела, значително по-рядко при лечение с анти-CTLA-4-антитела. Слабата експресия на CTLA-4 върху циркулиращите лимфоцити може да обясни феномена. Промените във функцията на щитовидната жлеза са значително по-чести при комбинирана терапия анти-PD-1/анти-CTLA-4. Появата им не зависи от вида рак, за който се прилагат. Рискът корелира с прилаганата доза ИЧИ само при лечение с анти-CTLA-4 (при доза над 10 mg/kg тегло тиреоидитите зачестяват), но няма такава зависимост при лечение с анти-PD-1. Честотата на тиреотоксикозата, индуцирана от ИЧИ, е между 3 и 16%, а на хипотиреоидизма – между 6 и 13%, в зависимост от терапевтичния клас и от това, дали са отчитани и субклиничните форми. Ако се имат предвид и леките форми на тиреоидна дисфункция, процентите са, както следва – 22% – тиреотоксикоза, 28% – хипотиреоидизъм.

Тиреоидната дисфункция, индуцирана от ИЧИ, не се различава от добре познатите заболявания на щитовидната жлеза, протичащи двуфазово, с деструктивен тиреоидит. Обичайно е лека. **В най-честия случай става дума за безболков (тих) тиреоидит.** Под 1% от съобщените случаи са били класифицирани като степен 3 или 4. Изключителна рядкост е да се индуцира тиреотоксична криза или микседемна прекома.

Диагнозата се основава на установяването на ТСХ извън референтни граници, тъй като клинично пациентите обичайно нямат специфични оплаквания. Изследват се ТСХ и ФТ4. ТСХ е понижен в първата фаза, на тиреотоксикоза, а се повишава във втората, хипотиреοидната фаза, както при класическия деструктивен възпалителен тиреοидит. За доказване на хипотиреοидизъм се препоръчва да се направят **две** изследвания на ТСХ и ФТ4 в отделни дни. Тежестта на **хипотиреοидизма** понякога може да се прецени и клинично, както и по това с колко над референтната граница е повишен ТСХ. Тиреοидните антитела (ТАТ, ТРО-АТ) може да се позитивират, понякога не в началото на лечението с ИЧИ. Те се изследват за доказване на лимфоцитен тиреοидит, т.е. на класически тих (безболков) аутоимунен тиреοидит. Доказването им е от полза и при вземането на решение за заместително лечение с левотироксин при $ТСХ > 5$, но под 10 mU/L. **Във фазата на тиреотоксикоза** трябва да се изследват и ТСХ-рецепторните антитела (TRAb). За целите на диференциалната диагноза се прилага доплер-ултразвуково изследване, при нужда – сцинтиграфия. Тези допълнителни изследвания са от помощ за диференциалната диагноза в случаите на по-тежка тиреотоксикоза (която не е така типична за ИЧИ-индуцираната тиреοидна дисфункция).

Наличието на тиреοидна дисфункция преди започване на лечението с ИЧИ или на анамнеза за лекувано в миналото заболяване на щитовидната жлеза **не е** противопоказание за имуно-терапия с ИЧИ. Изявата на тиреοидна дисфункция в хода на лечението с ИЧИ също **не е** контраиндикация за провеждането му. При тежка тиреотоксикоза или хипотиреοидизъм лечението с ИЧИ може да бъде отложено временно. **При изява на тежка тиреοид-асоциирана офталмопатия лечението с ИЧИ трябва да бъде спряно.** В тези случаи възобновяването му се обсъжда и зависи изцяло от клиничната ситуация.

ИЧИ-индуцираната тиреοидна дисфункция класически се представя с първа фаза на деструкция – клинично с тиреотоксикоза, и втора фаза – на хипотиреοидизъм. По-рядко има само тиреотоксикоза, транзиторна, с последващо спонтанно възстановяване на еутиреοидизъм, или пък хипотиреοидизъм от самото

начало. Само в два клинични случая се описва изява на базедова болест без съпътстваща ТАО. Обратното, изолирана ТАО, без доказана подлежаща базедова болест (еутиреоидна ТАО), е описана при лечение с ipilimumab и nivolumab.

В най-честия случай, на тих (безболков) тиреоидит, първо се явява хипертиреоидна фаза, последвана от хипотиреоидна. В хипертиреоидната фаза лечението е симптоматично, с бета-блокери. КС **не се** прилагат. Лечение с КС може да се обсъди при клинично най-тежките случаи. Обичайно след хипертиреоидната фаза следва хипотиреоидна фаза, възможно е и спонтанно възстановяване на еутиреоидно състояние, но кога и дали изобщо ще стане, е непредсказуемо.

Дали да се приложи лечение с левотироксин в хипотиреоидната фаза при $ТСХ < 10 \text{ mU/L}$? При вземане на решението могат да помогнат тиреоидните антители – при позитивни ТРО антители, може би да. Отговорът на този въпрос зависи най-вече от наличието на сърдечно-съдови заболявания. Тиреоидните антители не са от такова значение при $ТСХ > 10 \text{ mU/L}$. Тогава направо се започва лечение с левотироксин. Началната доза зависи от възрастта на пациента, придружаващите заболявания и очакваната продължителност на живота, като при липса на противопоказания и при по-млади пациенти може да се приложи доза $1\text{--}1,6 \text{ mcg/kg}$ тегло (или *половината от тази доза като начало – бел.реф*). Титрирането на дозата и проследяването на пациентите се извършва по общоприетите правила. **Препоръчва се заместителното лечение с левотироксин да продължи през целия период на имунотерапията.** В хода на лечението с левотироксин дозата му се титрира според нивото на ТСХ, което се проследява на **всеки три месеца**. В края на лечението с ИЧИ може да се опита спиране на лечението с левотироксин, но при стриктно проследяване на ТСХ след това.

ИЧИ-индуциран хипофизит

Този страничен ефект на ИЧИ се среща по-често при мъже на възраст над 60 год. При мъжете рискът е 2-5 пъти по-висок, отколкото при жените. Не е изненадващо и че най-често ИЧИ-индуциран хипофизит се развива в хода на терапията с ipilimumab – 4-20%. Честотата му е 8% при комбинирана терапия

ipilimumab/nivolumab, 0,6% при монотерапия с nivolumab, 0,7% – при терапия с pembrolizumab. Времето до поява на хипофизита е различно за различните медикаменти – изявява се много скоро в хода на комбинираното лечение (около 30 дена), по-отложено – на фона на лечение само с ipilimumab (до 2-3 месеца) и още по-късно – при лечение с anti-PD-1 или anti-PD-L1 (между 3 и 5 месеца от началото на лечението).

Патогенезата не е напълно изяснена. При мишки приложението на анти-CTLA4 предизвиква поява на антихипофизни антитела, а хипофизата се инфилтрира с лимфоцити. При пациентите с ИЧИ-индуциран хипофизит картината е сходна – доказани са антихипофизни антитела.

Клиничната картина е неспецифична, но наподобява тази при автоимунния хипофизит, който не е медикаментозно индуциран. Главоболието и общата отпадналост са най-честите оплаквания. Офталмоплегия, съответно двойно виждане, полидипсополиурия и съчетание с безвкусен диабет се срещат също, макар и по-рядко. Хормоналният дефицит обичайно е по типа на парциален или пълен хипопитуитаризъм. Хипонатриемия се установява при до 50% от случаите и обичайно нейната поява се отдава не само на хипокортицизма, а и на мозъчните метастази. Безвкусният диабет е рядка изява. Пациентите трябва да бъдат разпитани за наличие на полидипсо-полиурия.

За доказване на диагнозата, освен хормонални изследвания, се провежда ядрено-магнитен резонанс с контрастно усилване (с гадолиний). Това е най-чувствителното образно изследване за изясняване на диагнозата. При 30-100% от пациентите на МРТ се изобразява умерено увеличен обем на хипофизата, усилване на интензитета на образа след инжектиране на контраст, като интензитетът се повишава хетерогенно; понякога задебеляване на хипофизната дръжка. Промените на МРТ могат да бъдат транзиторни или твърде дискретни и да се откриват само при сравняване с предишни образи.

При ИЧИ хипофизит дефицит на ТСХ се установява в около 86-100% от случаите, на ЛХ и ФСХ – в 85-100% от случаите и на АКТХ – в около 50-73% от случаите!

В табл. 3 е представен алгоритъмът при ИЧИ хипофизит.

Таблица 3. ИЧИ-индуциран хипофизит

Клинични симптоми – главоболие, полиурия, умора – пораждаше на клинично съмнение	
Електролити – калий, натрий	
ТСХ, ФТ4	Сутрин на гладно
АКТХ, пл. кортизол в 8 ч. сутринта	Сутрин на гладно, АКТХ – в лед; при спешни пациенти се вземат независимо от часа!
ЛХ, ФСХ при всички, естрадиол (жени), тестостерон (мъже), пролактин	Сутрин на гладно
Хормонални промени, суспектни за хипофизит – показан МРТ на хипофиза с контрастно усилване	
Спешно лечение с хидрокортизон още преди изясняване на диагнозата веднага след вземане на кръв за пл. кортизол и АКТХ; след доказване на хипофизит – обсъждане за заместване и на останалите дефицити или проследяване след 3 месеца и тогава вземане на решение за заместително лечение на останалите хормонални дефицити.	
Не се прилагат високи дози КС, освен при много силно, нетърпимо главоболие или зрителни нарушения!	
Изявата на ИЧИ-индуциран хипофизит не е контраиндикация за продължаване на лечението с ИЧИ.	
Проследяване – клинично и биохимично (електролити, хормонални нива) всеки месец през първите 6 месеца , после на всеки 3 месеца до края на първата година, след това два пъти годишно. МРТ на хипофиза след 3 месеца.	

Провеждането на МРТ с контрастно усилване на хипоталамо-хипофизния регион е важно, защото спомага и при диференциалната диагноза – изключване на хипофизен аденом, апоплексия, мозъчни метастази, инфилтративно/грануломатозно заболяване на хипофизата. Диагнозата хипофизит се приема въз основа на силното клинично съмнение, хормоналните промени и образното изследване. Към хистологично поставяне на диагнозата с биопсия от хипофизна тъкан се прибегва само в случай на диференциалнодиагностични трудности.

Съчетанието на симптоми като главоболие и умора и/или хипонатриемия, и/или хормонален дефицит и/или абнормен резултат от МРТ на хипофиза насочва към хипофизит. При клинично съмнение се назначава изследване на електролити – калий и натрий в кръвта, ТСХ, ФТ4, пл. кортизол, АКТХ в 8 ч. сутринта (кортизол се изследва само ако пациентът не се лекува с КС в момента, в противен случай е невъзможна интерпретацията!); ЛХ,

ФСХ, естрадиол при пременопаузални жени с нередовен менструален цикъл, които не приемат орални контрацептиви или само ФСХ при жени в менопауза; ЛХ, ФСХ, общ тестостерон при мъже; ниво на пролактина (*бел. реф. – след спиране на всички медикаменти, повишаващи пролактина*). След като са готови резултатите и се установи частичен или пълен хипопитуитаризъм, се пристъпва към МРТ на хипофиза със и без контрастно усилване с гадолиний. Това образно изследване е най-чувствителният метод за изобразяване на хипофизата, особено ако се направи в острата фаза на хипофизита. То е от полза и за изключване на други възможни причини за хипопитуитаризъм, като например мозъчни метастази. **Нормалният образ от МРТ не изключва диагнозата хипофизит!** В случай на абнормен резултат от МРТ, но при липса на хормонален дефицит, пациентът трябва да бъде наблюдаван стриктно, тъй като нерядко хормоналният дефицит се изявява покъсно, както и съпровождащата го симптоматика. **В тези случаи плазменият кортизол се проследява веднъж седмично в продължение на 1 месец**, след което на по-дълги интервали.

Лечение

Не се препоръчват високи дози КС. Това се подчертава от авторите, тъй като класическият автоимунен хипофизит се лекува именно по този начин (в комбинация със заместително лечение на всички дефицитни хормони). Лечение с КС се прилага само в случаите на нетърпимо главоболие, което е рефрактерно на лечението с обезболяващи, и/или очна симптоматика (офталмоплегия, диплопия). Препоръчва се, **особено при остро настъпил дефицит на АКТХ, спешно приложение на хидрокортизон**. Това е най-важната мярка, като лечението би следвало да започне още след вземане на кръвните изследвания, без изчакване на резултата. В случаите на спешност изследванията за пл. кортизол и АКТХ се вземат независимо от времето на деня, след което се пристъпва към незабавно лечение с хидрокортизон в доза 100 mg венозно, интрамускулно или подкожно (*бел. реф. – в България еквивалентна доза метилпреднизолон 20 mg или дексаметазон 4 mg венозно*), след което се продължава с непрекъсната инфузия на 100 mg хидрокортизон (или еквивалентна доза друг КС) за 24 ч. Поведението не се различава от поведението при хипокортицизъм по принцип! След

като се отчете подобрение в състоянието на пациента, в ортостатичната хипотония и в електролитите, лечението трябва да продължи с перорален КС – хидрокортизон в доза 60 mg/24 ч, разпределен в три приема. Тази доза се титрира постепенно до поддържаща доза след овладяване на спешното състояние. Хроничният дефицит на АКТХ се лекува обичайно с поддържащи дози между 15-20 mg/ден хидрокортизон, като тази доза се разпределя в 2 или 3 приема (*бел. реф.* – ако пациентът си закупи хидрокортизон, проследяването на плазмения кортизол е възможно и без спиране на терапията, ако от последния прием са изминали поне 12 часа – Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes, 2016, Edited by John Wass and Paul Stewart).

Проследяването на пациента е както в общия случай при хипокортицизъм. Той трябва да бъде обучен как да повишава дозата на КС в случаите на оперативен стрес, травма, инфекция. Лекуващият онколог също трябва да бъде информиран. Тъй като не се очаква спонтанно възстановяване на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос, заместителното лечение с хидрокортизон по правило е до живот. Не така стои въпросът с дефицита на ТСХ и гонадотропините. Тези ендокринни оси могат да се възстановят спонтанно. Ето защо заместването с левотироксин и полови хормони (при липса на противопоказания!!) не е така спешно и може пациентът просто да се проследи и решението за заместително лечение да бъде взето на следващата визита. Решението за лечение с левотироксин се взема според конкретния случай. То зависи от няколко фактора – тежък ли е хипотиреоидизмът; има ли прогресия, т.е. още по-голям спад в нивото на ФТ4; пациентът толерира ли недостига на ТСХ? Началото на заместителното лечение в по-леките случаи спокойно може да бъде отложено за след 1 месец. По отношение на дефицита на гонадотропини, пациентът се проследява 3 месеца и ако той се влошава/персистира, се обсъжда включване на заместително лечение. Лекарят се съобразява с онкологичните контраиндикации за лечение с полови хормони!

При доказан безвкусен диабет, той задължително се лекува. Дефицитът на растежен хормон не се лекува при болни със злокачествени заболявания!

След овладяване на острата фаза на хипофизита, по време на която лечението с ИЧИ временно се спира, може то да се поднови. Преустановяването на лечението с ИЧИ не повлиява естествения ход на хипофизита и е безсмислено.

Твърде малко са описаните случаи в литературата за пациенти с предхождащо известно заболяване на хипофизата, които трябва да проведат лечение с ИЧИ. При тях се налага по-чест контрол и коригиране на заместителните дози на хормоналните препарати, които те приемат по повод на хипофизното си заболяване.

ИЧИ-индуцираният хипофизит не е контраиндикация за възстановяване на лечението с ИЧИ след овладяване на състоянието, нито за добавяне на друг подобен медикамент към терапията на пациента.

Проследяване

Статистическите данни сочат, че спонтанното възстановяване на надбъбречната ос е твърде рядко (под 15%), докато тиреоидната и гонадната ос се възстановяват спонтанно при повечето пациенти (50-70% от случаите), обичайно в рамките на 10-15 седмици. Хормоналният дефицит може да се изяви и фракционирано – първо да отпадне една ос, после друга. Уголемяването на хипофизната жлеза вече не се вижда на контролната МРТ при 73% от случаите при контрола след 3 месеца.

Пациентите се проследяват **всеки месец** през първите 6 месеца от изява на хипофизита, с цел да се титрира заместителната доза на назначените хормонални препарати, да се проследи еволюцията – дали отпадат нови ендокринни оси, или пък се възстановяват спонтанно; за преценка за спиране на заместителното лечение с левотироксин и изчакване на спонтанно възстановяване на тиреоидната ос и т.н.

ИЧИ-индуцирана първична надбъбречнокорова недостатъчност

Състоянието е твърде рядко – под 1% при монотерапия с ИЧИ, 4-8% при комбинирано лечение. Може да се развие при лечение с ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab. Описва се надбъбречна атрофия, хиперметаболизъм в областта на двете надбъбречни жлези, при изследване с ПЕТ скен с флуорозедоксиглюкоза може да се докажат антиадренални антитела. Подозира се автоимунна деструкция.

Възможни са два сценария: 1) остро настъпил хипокортицизъм и 2) дискретно развиващ се хипокортицизъм; може да се установи изолирана хипонатриемия.

ИЧИ-индуцирана първична надбъбречнокорова недостатъчност се изявява средно 2,5-5 месеца от началото на лечението с ИЧИ. Понякога изявата ѝ е късна, при вече спряно лечение с ИЧИ.

Диагнозата първична надбъбречнокорова недостатъчност трябва да се подозира при пациент със симптоми като отпадналост, загуба на тегло, дехидратация, хипотония (ортостатична), температура, абдоминална болка, гадене, повръщане, диария, мускулни болки и крампи. Лабораторната находка включва хипонатриемия, понякога изолирана или в съчетание с хиперкалиемия. Изолирана хиперкалиемия също се среща.

При спешни, остро настъпили състояния и съмнение за хипокортицизъм, поведението е абсолютно същото, както при вторичния хипокортицизъм, описан по-рано в текста.

Плазмен кортизол > 500 nmol/l на практика изключва диагнозата хипокортицизъм без оглед по кое време на деня е изследван! Обаче не при всички лабораторни методи. Понякога те са по-остарели или имат особености, с които ендокринологът трябва да бъде запознат. Тогава и стойността над 500 nmol/l не е изключваща.

При неспешни състояния **диагнозата първична надбъбречна недостатъчност се потвърждава при пл. кортизол в 8 ч. сутринта < 138 nmol/l и повишен АКТХ.** При пл. кортизол между 138 и 500 nmol/l се провежда стимулационен тест със Синактен 250 mcg i.v. Изходно и на 30 или 60 min се изследва пл. кортизол – ниво < 500 nmol/l след стимулацията потвърждава диагнозата латентен хипокортицизъм.

Разграничаването на първичен от вторичен хипокортицизъм става според нивото на АКТХ. При първичен хипокортицизъм се изследват и **антитела срещу 21-хидроксилазата.** Пациентите с ракови заболявания често вече имат един КАТ образ на корем, на който може да се огледат и надбъбречните жлези, но ако такъв не е правен повече от 3 месеца, е показан за изясняване на диагнозата. Така се изключват и други причини за първичен хипокор-

тицизъм – двустранни надбъбречни метастази, двустранна некроза с хеморагия, грануломатоза или туберкулоза. В табл. 4 е представен кратък алгоритъм при първична надбъбречнокорова недостатъчност.

Таблица 4. Алгоритъм при първична надбъбречнокорова недостатъчност

Клинична оценка – остра изява? – леко променено общо състояние с хипонатриемия? – изолирана хипонатриемия/хиперкалиемия?
Лаб. изследвания – калий, натрий в кръвта, кортизол незабавно, $\pm$ АКТХ, анти-21-ОН-АТ, провокиращи фактори?
Скенер на надбъбречните жлези, ако не е правен в предходните 3 месеца
Незабавно лечение с хидрокортизон, отложено – с флудрокортизон (<i>бел. реф. – обичайно от 4-5 ден</i>). Да не се прилагат високи дози КС! Имуноterapiaта може да продължи, но при спешните, остро настъпили случаи тя временно се спира.
Проследяване както при неятрогенна надбъбречнокорова недостатъчност.

Лечението вече беше описано. Спонтанно възстановяване на надбъбречната функция не се очаква. Заместителното лечение с хидрокортизон е доживотно.

Тук има някои разлики с вторичния хипокортицизъм. Налага се по-активна рехидратация с вливане на водно-солеви разтвори. Първоначално се започва с хидрокортизон 100 mg венозно, след това се прилагат още 100 mg вече за 24 ч като непрекъсната инфузия. При излизане от острото състояние, пациентът преминава на перорална терапия в начална доза 60 mg хидрокортизон за 24 часа, разпределена в три приема, след това тя се намалява до 15-30 mg/24 ч. В този момент може да се добави и флудрокортизон в доза 50 mcg дн (1/2-1 табл. от 0,1 mg флудрокортизон е обичайната заместителна доза в тези случаи). Дозите на двата хормонални препарати се титрират от проследяващия ендокринолог съобразно клинични и биохимични критерии. Скоро след стабилизиране на пациента и нормализиране на електролитите при установена схема и доза на поддържащата заместителна терапия, лечението с ИЧИ се възстановява.

Ако пациентът вече има известна надбъбречнокорова недостатъчност и се налага лечение с ИЧИ, заместителната доза на хидрокортизона трябва да се коригира при нужда.

Дългосрочното проследяване е както при първичен хипокортицизъм. Необходимата поддържаща доза хидрокортизон обичайно е $9,9 + 2,2 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$, т.е. около 20-30 mg хидрокортизон дневно, разпределен в два или три приема, и флудрокортизон 100 mcg/дн. Дозата на флудрокортизона се титрира според артериалното налягане, серумния калий и плазмения ренин.

Тези ниски дози КС нямат имunosупресивен ефект.

ИЧИ-индуциран захарен диабет

Честотата на ИЧИ-индуцирания захарен диабет е 0,4-0,8%. Интересно е, че той никога не се наблюдава при лечение с анти-CTLA-4. Той се развива главно при лечение с анти-PD-1/PD-L1. При изследвания, направени с мишки, се установява, че инхибиторите на PD-1 предизвикват автоимунен захарен диабет. Хистологичната картина е на инсулинит, водещ до бета-клетъчна деструкция. Съвсем наскоро бе намерена връзка между микробиома (тънкочревната колонизация) и ефективността на имунотерапията.

Диагнозата се поставя по типичната симптоматика – полидипсо-полиурия, загуба на тегло, слабост, лабораторни данни за хипергликемия. При фулминантните форми, които са по-редки, изявата е с диабетна кетоацидоза. Може едновременно да се докаже ендокринна и екзокринна недостатъчност на панкреаса. В проучванията се съобщава за диабетна кетоацидоза при 57% от изявилите ИЧИ-индуциран захарен диабет, а при 42% е имало данни за панкреатит преди изява на захарния диабет. Средното ниво на гликирания хемоглобин обичайно е около 7,9%, а С-пептидът е много нисък. Средният срок на изява на диабета е около 20 седмици след началото на лечението с ИЧИ, но може да отнеме и значително повече време. Най-често се позитивират анти-GAD65 антителата. Интересно е, че повечето пациенти, които развият ИЧИ-индуциран захарен диабет, са имали HLA-DR4 хаплотип.

За практиката може да се запомни, че при лечение с анти-PD-1/PD-L1 има риск за изява на захарен диабет тип 1. При поява на полидипсо-полиурия, загуба на тегло, трябва да се измерят кръвната захар, гликираният хемоглобин, да се определи дали се е развила кетоацидоза и да се започне лечение. Впоследствие се изследват анти-ГАД65 антитела. Ако са негативни, се изследват анти-IA2 антитела и анти-ZnT8 антитела. При фулминантен диабет да се изследва и панкреасната липаза.

Лечението на ИЧИ-индуцирания захарен диабет е както при захарен диабет тип 1 – с инсулин, в интензифициран режим. **Целта е гликираният хемоглобин да се поддържа < 8%.** Пациентът трябва да бъде обучен.

Изявата на захарен диабет в хода на терапията с ИЧИ не е противопоказание за продължаване на лечението с ИЧИ, освен когато се касае за фулминантен диабет (изявен с кетоацидоза). Тогава лечението с ИЧИ временно се спира. Не се препоръчва лечение с КС.

Захарният диабет персистира и след спиране на лечението с ИЧИ. Лечението е с инсулин в интензифицирана схема и не бива да се преустановява.

М. Боянова