МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
**ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА**

# 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. |

**Год. XLVIII** **2019** **Брой 2**

## 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 пробиви. 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 последствия най-вероятното 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 поголяма, 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 получилите 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 ТРХ в отсъствие на същински хипотиреоидизъм, което също предполага хипоталамусна дисфункция. По-големите отклонения на РХ при ITT 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 облъчаване 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 помалък 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 получилите 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 секрецията 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 грей в 8 фракции на 42-45 грей в 15 фракции. Съвременните протоколи не ползват повече от 2 грей 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 грей е относително рядък. По-високи дози, например при мозъчни тумори или саркоми (35-60 грей), 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 по-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 ù. 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 грей водят до значителна редукция в броя и нарушения в морфологията на сперматозоидите. При < 0.8 грей 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 грей до 5 и повече години за > 4 грей. 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 грей е достатъчна да доведе до менопауза у пациентки на 40 и повече години. За сравнение, при млади жени е установено, че 20 грей, 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 грей, като изявата 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 грей 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 фракциониране); 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 тиреоицитите, имуннообусловени 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 подобрение 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. Поголяма 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 найрано 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, баседовата 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 баседова 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 правопропорционален 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 PTH 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 секретагози, използвани в ендокринните стимулиращи тестове, да дадат поподходящо 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 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 високодозова 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 подобрение 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 тестостеронзаместителното лечение не води до значително подобрение 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 комбинирата 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 този 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 B 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 грей, 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 грей, 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 ембрин 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 автоимунно 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 тестовете 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 синтезата 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 имуносупресивни, 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-дихидрокси 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 остеодензитометрия 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 дензитометрични 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 подобрение 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 подобрени 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 подобрение 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 имуносупресивни 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 едновременното 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 позначително 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 поголям 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 по-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 TCX в случаите на диференциран тиреоиден карцином намалява честотата на редициви и смъртността поради трофичния ефект на тиреостимулиращия хормон върху тези тумори. При пациентите след TBI повишеният TCX 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 полъчечувствителен 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 семинiферните 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 TBI 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 TBI 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 тестостеронзаместително 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-високостепенно 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 въхлехидратен толеранс и захарен диабет е повишена спрямо общата популация – 18%. При тези пациенти липидният профил често е с висок LDL, аполипопротеин B, отношение на общ/HDL холестерол и триглицериди, както и понижен HDL.

Нетрадиционните рискови фактори като фактор на фон Вилебранд, PAI-1 и C-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 възрас-

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 СЗО, 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 редукция 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 суплементи, както и на 800 до 1000 единици витамин D. Множество проучвания изследват едновременното приложение на бифосфонати по време на ADT, 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 ADT 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 р.о. 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 орхиектомираните. 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 грей).

### *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 качествата на костта са свързани със значимо по-висок фрактурен риск, отколко 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 профилактира загубата на костна маса чрез инхибиращ ефект върху действието на остеокластите. Изследвания за перорален ризедронат и ибандронат, приложени в добавка към лечението с АИ за карцином на гърдата, показват подобрение на костната плътност с 2-3% за лумбалния гръбнак и с 0.4-2% за бедрената шийка на 12-ия месец от началото на приложението. Венозен золедронат – 4 mg на всеки 6 месеца за 5 години, поддържа костната плътност над изходните нива, като тя е с 6-8% повисока в сравнение с лечение само с АИ. До момента не е доказана редукция в честотата на фрактурите от използването на бифосфонати. Тези лекарства, прилагани едновременно с ароматазен инхибитор, превантират 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 пациентки 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 остеодензитометрия 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 порядко 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 Т3/Т4 и Т3/rТ3 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 тремелимумаб, 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 значимо подобрява общата преживяемост при тези пациенти.

Наред с терапевтичните ефекти на ипилимумаб той намалява CTLA4-медиираната 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 меланома 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, предшестващ развитието на хормонален дефицит и специфична клинична картина. Уголемяването на жлезата може да бъде лекостепенно 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, секретиращи 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 клетъчномедиирана 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 почесто, 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. Имунотерапията обикновено може да продължи. При развита адисонова криза се наблюдава хиповолемичен шок, съпроводен с неспецифични симптоми: гадене, повръщане, умора, летаргия, объркаост 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-TCX-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 антитяло, 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 антитяло, 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 глюкокортикоиди.

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-блокер. 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*