



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Първоначален скрининг и мониториране при липса на ендокринопатия

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

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

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

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

Таблица 1. Изходни изследвания преди лечение с ИЧИ

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

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

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

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

Лабораторни изследвания – проблеми при имуноанализите

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

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

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

Тиреоидна дисфункция

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

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

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

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

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

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

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

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

ИЧИ-индуциран хипофизит

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

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

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

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

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

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

В табл. 3 е представен алгоритъмът при ИЧИ хипофизит.

Таблица 3. ИЧИ-индуциран хипофизит

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

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

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

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

Лечение

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

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

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

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

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

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

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

Проследяване

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

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

ИЧИ-индуцирана първична надбъбречнокорова недостатъчност

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 4. Алгоритъм при първична надбъбречнокорова недостатъчност

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

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

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

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

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

Тези ниски дози КС нямат имunosупресивен ефект.

ИЧИ-индуциран захарен диабет

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

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

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

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

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

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

М. Боянова