

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

ОЦЕНКА НА ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ПОДХОД И КАЧЕСТВОТО НА  
ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СИНДРОМ НА КУШИНГ

д-р Анелия Бойдева Нанкова

Научни ръководители:

Доц. д-р Атанаска Петрова Еленкова

Проф. д-р Димитър Добринов Чаръкчиев

Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен

«доктор»

София, 2021

<u>Съдържание</u> .....	стр.
Използвани съкращения.....	6
I. Въведение.....	8
II. Литературен обзор.....	10
1. Исторически преглед към подхода за диагностика и лечение на синдрома на Кушинг.....	10
1.1. Роля на специализираната структура за диагностика и лечение на пациенти с редки ендокринни заболявания в България.....	10
1.2. Определение, патогенеза и клинична картина на синдрома на Кушинг.....	11
1.3. Епидемиология.....	13
1.4. Етиология.....	14
1.5. Диагноза и диференциална диагноза.....	15
1.6. Лечение.....	16
1.6.1. Цели на лечението на хиперкортизолизма.....	16
1.6.2. Лечение на първа линия.....	17
1.6.2.1. Надбъбречен аденом.....	17
1.6.2.2. Адrenокортикален карцином.....	17
1.6.2.3. Ектопичен АКТХ синдром.....	17
1.6.2.4. Болест на Кушинг.....	17
1.6.3. Лечение на втора линия при персистираща или рецидивираща БК.....	22
1.6.3.1. Реоперация.....	23
1.6.3.2. Радиотерапия.....	24
1.6.3.3. Медикаментозно лечение.....	27
1.6.3.3.1. Лекарства, насочени към надбъбреците.....	27
1.6.3.3.2. Лекарства, насочени към хипофизата.....	33
1.6.3.3.2.1. Невромодулатори.....	33
1.6.3.3.2.2. Ядрени рецепторни лиганди.....	35
1.6.3.3.3. Антагонисти на глюкокортикоидния рецептор.....	36
1.6.3.3.4. Комбинирано лечение.....	37
1.6.3.3.5. Критерии за биохимичен контрол при медикаментозно лечение на синдрома на Кушинг.....	39

1.6.3.4. Оперативно лечение на надбъбреците.....	40
1.6.4. Исторически преглед на терапевтичните подходи при пациенти с БК в България	
2. Оценка на качеството на живот при пациенти със СК.....	42
2.1. Придружаващи заболявания, свързани с хиперкортизолизма.....	42
2.1.1. Сърдечносъдови заболявания.....	42
2.1.1.1. Съдови заболявания.....	43
2.1.1.2. Артериална хипертония.....	43
2.1.1.3. Коагулационни нарушения.....	43
2.1.1.4. Сърдечни увреждания.....	43
2.1.2. Метаболитен синдром.....	44
2.1.3. Остеопороза.....	44
2.1.4. Инфекциозни заболявания.....	45
2.1.5. Психични нарушения.....	45
2.1.6. Неврокогнитивни нарушения.....	45
2.2. Методи за оценка на качеството на живот при пациенти със СК.....	46
2.3. Предиктори на влошеното качество на живот при пациенти със СК.....	48
2.4. Качество на живот при пациенти с активен хиперкортизолизъм.....	49
2.5. Качество на живот при пациенти със СК след постигане на ремисия.....	50
III. Цел и задачи.....	52
IV. Пациенти и методи.....	53
1. Ретроспективен анализ на различните терапевтични подходи, използвани при пациенти със СК и съответстващите им резултати спрямо българска електронна база данни.....	53
1.1. Електронна база данни	
1.2. Причини за използване на 2000 г. като граница, разделяща времето на проучването на 2 отделни етапа.....	54
2. Оценка на качеството на живот при пациенти със СК чрез специфичния за целта въпросник CushingQol.....	55
2.1. Дизайн на проучването.....	55
2.2. Въпросник CushingQol.....	55
3. Критерии за поставяне на диагноза СК.....	57

4.	Категоризиране на пациентите след транссфеноидална аденомектомия.....	58
5.	Хормонални изследвания.....	59
6.	Статистически методи.....	61
V.	Резултати.....	62
1.	Ретроспективен анализ на различните терапевтични подходи, използвани при пациенти с различни форми на СК.....	62
1.1.	Характеристики на пациентите със СК, включени в проучването.....	62
1.2.	Терапевтични подходи.....	63
1.2.1.	Оперативно лечение на хипофизата.....	63
1.2.2.	Оперативно лечение на надбъбреците.....	65
1.2.2.1.	АКТХ-зависими форми на СК.....	65
1.2.2.2.	АКТХ-независими форми на СК.....	65
1.2.3.	Медикаментозно лечение.....	66
1.2.3.1.	Медикаментозно лечение, насочено към надбъбреците.....	67
1.2.3.2.	Медикаментозно лечение, насочено към хипофизата.....	69
1.2.3.3.	Глюкокортикоид-рецепторни антагонисти.....	70
1.2.4.	Радиотерапия на хипофизата.....	70
2.	Оценка на качеството на живот при пациенти със СК чрез въпросника CushingQoL.....	72
2.1.	Срезово проучване.....	72
2.1.1.	Сравнителен анализ на скоровете от различните субскали, както и на отделните въпроси на CushingQoL при пациентите със СК спрямо <i>етиологичната форма на заболяването</i> .....	74
2.1.2.	Сравнителен анализ на скоровете от различните субскали, както и на отделните въпроси на CushingQoL, при пациенти със СК в зависимост от <i>пола</i> .....	75
2.1.3.	Сравнителен анализ на скоровете от различните субскали, както и на отделните въпроси на CushingQoL, при пациенти със СК в зависимост от <i>възрастта</i> .....	76
2.1.4.	Сравнителен анализ на скоровете от различните субскали, както и на отделните въпроси на CushingQoL, при пациенти със СК в зависимост от <i>наличието на придружаващи заболявания</i> .....	76
2.1.4.1.	Артериална хипертония.....	76
2.1.4.2.	Захарен диабет.....	76
2.1.4.3.	Остеопороза.....	76

2.2.	Анализ на групата пациенти с проспективно проследяване.....	78
VI.	Обсъждане.....	80
VII.	Изводи.....	95
VIII.	Приноси с научно-теоретичен и научно-приложен характер.....	99
IX.	Публикации във връзка с дисертационния труд.....	99
X.	Участия в медицински форуми, свързани с дисертацията.....	100
XI.	Научни проекти, свързани с дисертационния труд.....	100

СК - Синдром на Кушинг

АКТН - адренкортикотропен хормон

CRH - corticotropin releasing hormone

ERCUSYN – European register of Cushing’s syndrome

СКС - стандартизиран коефициент на смъртност

PPNAD - Primary pigmented nodular adrenal disease;

АИМАН - АКТХ-независима макронодуларна надбъбречна хиперплазия

БК - Болест на Кушинг

АКК - Адренкортикален карцином

ПКС – Псевдо-Кушинг състояния

ЗД - Захарен диабет

НГТ – Нарушен глюкозен толеранс

АХ - Артериална хипертония

РАІ 1- Инхибитор на плазминогенния активатор I

ИБС - Ишемична болест на сърцето

СУК -Свободен уринен кортизол

ТСА - Трансфеноидална аденомектомия

ТКА - Транскраниална аденомектомия

ХХН ос - Хипоталамо-хипофизарно-надбъбречна ос

ГАМК - Гамааминомаслена киселина

РААС - Ренин-ангиотензин-алдостеронова система

КТТ - Конвенционална телегаматерапия

СРТ - стереотактична радиотерапия

СРХ - Стереотактична радиохирургия

ЕМА - Европейска агенция по лекарствата

ЯМР - Ядреномагнитен резонанс

КТ - Компютърна томография

СВГ - Cortisol-binding globulin

СНАДХ - Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон

SSTR1-5 - Соматостатинови рецептори тип 1-5

ИТМ – Индекс телесна маса

## I. Въведение

Синдромът на Кушинг (СК) включва всички клинични състояния, свързани със свръхсекреция на кортизол или хроничен прием на медикаменти, които активират глюкокортикоидния рецептор.

В началото на ХХ век Харви Кушинг пръв описва ендокринен синдром, причинен от дисфункция на хипофизата, който нарича „полигландуларен синдром“ ([Gunderman et al., 2010](#)), впоследствие добил известност като Болест на Кушинг (БК). Синдромът на Кушинг е общо понятие, което включва комплекс от симптоми, развиващи се вследствие на продължителна свръхсекреция на кортизол. Най-общо може да се раздели на 2 форми – АКТХ (адренокортикотропен хормон)-зависим, към който се отнасят БК, ектопичен АКТХ синдром, ектопична секреция на кортикотропин рилийзинг хормон (corticotropin releasing hormone – CRH) и АКТХ-независим, който включва надбъбречен аденом, надбъбречен карцином, микронодуларна макронодуларна хиперплазия.

За разлика от често срещания ятрогенен СК, свързан с екзогенен внос на кортикостероиди, ендогенният СК е рядка патология. В повечето случаи СК е тежко заболяване, придружава се от редица коморбидни състояния, което води до трайно понижаване на качеството на живот и висока смъртност. Тези усложнения могат да бъдат редуцирани до голяма степен при постигане на стриктен биохимичен контрол ([Bolland et al., 2011](#); [Pivonello et al., 2016](#); [Lacroix et al., 2015](#); [Yaneva et al., 2013](#); [Ntali et al., 2013](#); [Pereira et al., 2010](#); [Battocchio et al., 2017](#)). Опитите за усъвършенстване на диагностиката и лечението на СК започват от времето на първото описание на синдрома и продължават до днес. Трудностите при решаване на тези въпроси произтичат от редкостта на синдрома и от факта, че това е съвкупност от няколко заболявания, налагащи индивидуален диагностичен и още повече терапевтичен подход. Създаването на големи национални и европейски регистри/бази данни в последните 20 години е голям успех в тази насока, тъй като те предоставят детайлна информация за началото на заболяването и за проследяването на отделните пациенти със СК. Наред с това регистрите осигуряват мултидисциплинарен и комплексен подход при изследване на СК ([Drange et al., 2000](#)). Българският регистър на пациентите със СК е част от обща електронна база данни за хипофизарни и надбъбречни заболявания ([Чаръкчиев и сътр., 2010](#)) на УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“ – референтния ендокринологичен център в България, където са диагностицирани, лекувани и проследявани повече от 90% от

пациентите с това заболяване в страната ([Tcharaktchievet al., 2010](#), [Чаръкчиев и сътр., 2015](#)). През 2006 г. е създаден и европейски регистър за пациенти със СК – ERCUSYN, в който до месец август 2020 г. са регистрирани повече от 1900 пациенти със СК от над 65 центъра, принадлежащи към 25 държави.

Основната задача при лечението на болните със СК е предотвратяването на дългосрочните последици от влиянието на свръхфизиологичните нива на кортизола върху организма с цел намаляване на смъртността и подобряване на качеството на живот. Несъмнено, първата стъпка в този процес е правилно поставената диагноза и диференциална диагноза - определянето на етиологичната форма. Най-общо, независимо от формата на СК, първата линия на лечение е резекция на първичния тумор (кортикотропином, кортизол-секретиращ тумор или невроендокринен тумор), освен в случаите, при които оперативното лечение е противопоказано или не се очаква да доведе до значимо подобрение на хиперкортизолизма ([Nieman et al., 2015](#)). Най-голямо предизвикателство остава персистиращата и рецидивираща БК, където все още няма ясен консенсус за точен алгоритъм на терапевтично поведение. Вариантите са реоперация, радиотерапия, адреналектомия и медикаментозно лечение. Изборът е строго индивидуален и зависи от наличните възможности на лечебното заведение, общото състояние и придружаващите заболявания на пациента и не на последно място – от неговите предпочитания.

Логично е да се допусне, че постигането на биохимичен контрол би трябвало да доведе до подобряване на качеството на живот на пациентите със СК. Факт е обаче, че в много случаи влошеното качество на живот персистира и след постигане на ремисия. Интересът към качеството на живот доведе до разработване на специфични въпросници за качеството на живот като цяло и за негови отделни аспекти, свързани със СК. В последните години се публикуваха доста проучвания, посветени на тази тема. Резултатите към момента са разнопосочни и не дават категорични отговори по отношение на факторите, които участват в този процес. Това налага усъвършенстване на специфичните въпросници и подобряване на комуникацията между лекар и пациент, за да може да се извлече максимално обективна информация. Безспорно са необходими повече проучвания и натрупване на достатъчно данни, които биха довели до откриване на предиктори за подобряване на качеството на живот при болните със СК

## II. Литературен обзор

1. Исторически преглед към подхода за диагностика и лечение на синдрома на Кушинг.

1.1. Роля на специализираната структура за диагностика и лечение на пациенти с редки ендокринни заболявания в България.

Университетската структура Катедра по Ендокринология с клинична база Университетска специализирана болница по ендокринология “Акад. Ив. Пенчев“ - ЕАД (УСБАЛЕ “Акад. Ив. Пенчев“) е най-големият специализиран център по Ендокринология в България. Създаден е през 1951 г., а от 1965 г. в него се обособяват структури по отделните клинични направления в ендокринологията. Голямо постижение е създаването на единствената по рода си в България клиника по Хипоталамо/хипофизарни-надбъбречни и гонадни заболявания. Това дава възможност за високо специализирана диагностика и лечение на болните с редки ендокринни заболявания от цялата страна. През клиниката са преминали над 800 болни със синдрома на Кушинг, което представлява около 90% от диагностицираните пациенти в България. Диагностиката, лечението и наблюдението на синдрома на Кушинг и до днес създава трудности и е голямо предизвикателство. С годините клиниката по хипоталамо-хипофизарни, надбъбречни и гонадни заболявания се утвърждава като един от големите европейски третични центрове, където се лекуват и проследяват редки ендокринни заболявания на хипофизата и надбъбречните жлези, в частност синдрома на Кушинг. Това създава възможности за богата клинична и изследователска дейност и натрупване на ценен опит в грижата за пациенти с тази рядка патология. Предпоставка за реализирането на тази дейност е комплексният и мултидисциплинарен подход, осъществен в сътрудничество с други центрове, имащи отношение към диагностиката и лечението на болните със синдрома на Кушинг.

С навлизането на електронните технологии в медицината, в големите европейски и американски центрове, занимаващи се с редки заболявания, се създават големи бази данни/регистри на болните със синдром на Кушинг. Натрупаният опит, обобщен в тях, стои в основата на съвременните диагностични и терапевтични консенсуси. Българската база данни за редки заболявания на хипофизата е създадена през 2009 г. В настоящия труд е направен анализ на информацията от тази електронна база данни за пациентите със СК с цел да се обобщи и добави нашият опит към този на другите големи световни центрове. Настоящото проучване обхваща периода между 1965 и 2016 г., през който в

клиниката по хипоталамо-хипофизарни, надбъбречни и гонадни заболявания са преминали 865 пациенти с хиперкортизолизъм. В настоящия труд е направен исторически преглед на основните епидемиологични параметри, клиничната характеристика, диагностичните методи и собствения опит с отделните терапевтични подходи. Тъй като в предишна дисертация са разглеждани диагностичните подходи (Янева М., 2006), акцентът в настоящата работа е върху еволюцията на терапевтичните подходи при синдрома на Кушинг – от двустранната адреналектомия като единствена възможност за радикално излекуване на пациенти с БК в по-ранните периоди, трансфеноидалната аденомектомия като основен първостепенен метод и до сега за лечение на аденомите на хипофизата, продължаващите не дотам успешни опити с различни медикаментозни средства, до използването на специфични таргетни терапии за лечение на СК. Безспорно, позоваването върху медицината, базирана на доказателствата, е изключително трудно за толкова рядко заболяване, каквото е СК. Ето защо не е учудващо, че до днес няма ясен консенсус за точен алгоритъм на терапевтично поведение при тези пациенти. Несъмнено, първата стъпка в този процес е правилно поставената диагноза и диференциалната диагноза - определянето на етиологичната форма. Най-общо, независимо от формата на СК, първата линия на лечение е резекция на първичния тумор (кортикотропином, кортизол-секретиращ тумор или невроендокринен тумор), освен в случаите, при които оперативното лечение е противопоказано или не се очаква да доведе до значимо подобрене на хиперкортизолизма (Nieman et al., 2015; Guignat et al., 2010; Neiman et al., 2008).

## 1.2. Определение, патогенеза и клинична картина на СК

Синдромът на Кушинг включва всички клинични прояви, свързани със свръхсекреция на кортизол или хроничен прием на медикаменти, които активират глюкокортикоидния рецептор.

Глюкокортикоидният хормон кортизол се секретира от zona fasciculata и zona retisucaris на кората на надбъбречната жлеза под стимулиращия ефект на АКТН, секретирани от аденохипофизата. АКТХ от своя страна се произвежда в отговор на стимулация от CRH (corticotropin releasing hormone) и вазопресин от хипоталамуса (Bertagna et al., 2009; Gross et al., 2007). Кортизолът потиска секрецията на хипоталамичните CRH и вазопресин и хипофизарния АКТХ на принципа на отрицателната обратна връзка. Загубата на нормалния механизъм на обратна връзка на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос (ХХН ос) в комбинация със загубата на циркадианния ритъм на

кортизола води до хронично въздействие на ексцесивно високи нива на кортизол върху организма, вследствие на което се развива симптоматиката на СК.

Клиничната картина се определя от тежестта и продължителността на хиперкортизолизма. Тя включва множество неспецифични симптоми, нито един от които не е патогномоничен. И все пак, при СК преобладават симптомите на хиперкатаболизъм – мускулна слабост, лесно ранима кожа, поява на червено-виолетови стрии, остеопороза. От съществено значение е индивидуалната чувствителност на глюкокортикоидния рецептор. В най-общия случай пациентите имат няколко симптома, които са често срещани и в общата популация и се припокриват с други състояния.

**Таблица 1.** Характерни симптоми, признаци и припокриващи се състояния<sup>a</sup> (Nieman et al., 2015):

Симптоми	Признаци	Припокриващи се състояния
<i>Черти, които в най-голяма степен характеризират СК</i>		
	Лесно ранима кожа	
	Плетора	
	Проксимална миопатия (мускулна слабост)	
	Червено-виолетови стрии, широки над 1 см	
<i>Черти, характерни за СК, които са често срещани в общата популация.</i>		
Депресия	Масна гърбица	Хипертония <sup>b</sup>
Лесна умора	Луновидно лице	Надбъбречни аденоми
Покачване на тегло	Затлъстяване	Остеопороза <sup>b</sup>
Промяна в апетита	Запълнени надключични ямки	СПКЯ
Понижена концентрация	Периферни отоци	Хипокалиемия
Понижено либидо	Акне	Нефролитиоза
Когнитивни нарушения	Хирзутизъм	Необичайни инфекции
Инсомния	Трудно заздравяващи рани	Захарен диабет тип 2 <sup>b</sup>
Раздразнителност	Тънка, прозрачна кожа <sup>b</sup>	
Менструални нарушения		

<sup>a</sup> Изброяването е в случаен ред

<sup>b</sup> Синдром на Кушинг е по-вероятен при поява в по-ранна възраст.

**Легенда:** СК - синдром на Кушинг, СПКЯ - синдром на поликистозните яйчници

### 1.3. Епидемиология

Ендогенният СК е рядко заболяване, което се среща с честота 1.4-2.7/милион/година (Bolland et al., 2011; Clayton et al., 2011). В този диапазон попадат и данните от България според електронната база данни на УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“ – 1.4/милион/година (Yaneva et al., 2013; Янева и сътр., 2013). Според проучване на колектив от Дания най-висока е честотата на БК (1.2-1.7/милион/година), следвана от надбъбречния аденом (0.6/милион/година) и надбъбречния карцином (0.2/милион население/година), а всички останали форми са изключително редки (Lindholm et al., 2001). Възможно е честотата на заболяването да бъде подценявана поради неразпознати и недиагностицирани пациенти с леки форми на хиперкортизолизъм, както и такива с цикличен СК (Feelders et al., 2012; Meinardi et al., 2007). Въпреки усъвършенстването на диагностиката и напредъка в познанието за етиопатогенезата на заболяването общата честота на изявения СК се запазва през годините, като се наблюдава тенденция за увеличаване на относителния дял на пациентите с ектопичен АКТХ синдром (Wengander et al., 2019). Освен това, прогресивно нараства честотата на субклинични форми на заболяването, която в различни проучвания варира от 5% до 20% (George et al., 2014). В ретроспективно проучване на КЦЕГ сред 515 пациенти, преминали през клиниката по хипоталамо-хипофизарни, надбъбречни и гонадни заболявания с надбъбречни инциденталомии, честотата на субклиничния синдром на Кушинг е 6,2 % (Василев, В). С навлизане в практиката на нови по-прецизни методи за диагностика, откриваемостта на субклиничните форми на хиперкортизолизъм значително нараства, като в повечето съвременни публикации се отбелязва, че около 30% от надбъбречните инциденталомии се характеризират с 'автономна кортизолова секреция' (Zavatta et al., 2018). Актуални литературни данни показват, че субклиничният синдром на Кушинг се среща по-често (приблизително 79 случая на 100 000 души), отколкото класическия синдром на Кушинг (1 случай на 100 000 души) (Reincke et al., 2000).

Женският пол е около 3 пъти по-често засегнат при повечето форми на СК (Steffensen et al., 2010) с изключение на ектопичния АКТХ синдром, където честотата е еднаква при двата пола (Newell-Price et al., 2009, Steffensen et al., 2010, Newell-Price et al., 2006). По принцип при мъже заболяването се диагностицира в по-ранна възраст и протича по-тежко (Pecori Gheraldi et al., 2003).

Активният хиперкортизолизъм е свързан с повишена смъртност, която се доближава до тази на общата популация при постигане на биохимична ремисия. Ето защо изключително важно е ранното поставяне на диагноза и правилно лечение на пациентите

(Nieman et al., 2015). Повечето данни показват, че не се наблюдава повишена смъртност при болните със СК на базата на надбъбречен аденом, както и при тези с БК, при които е постигната трайна постоперативна ремисия. За разлика от тях пациентите с рецидивираща и персистираща БК се характеризират със значително повишена смъртност. С най-лоша прогноза са пациентите със СК на базата на малигнени заболявания - ектопичен АКТХ синдром и адренкортикален карцином (Javanmard et al., 2018). Метаанализ от 2012 г. върху смъртността при пациенти с БК, включващ 6 отделни проучвания, категорично потвърждава повишената смъртност при тези пациенти – осреднен стандартизиран коефициент на смъртност (СКС) от 1.84, съответно при пациенти с персистираща или рецидивираща БК – 3.73, а при излекувани – 1.2 (Graversen et al., 2012). Този метаанализ още веднъж доказва важното значение на правилното лечение и постигането на биохимична ремисия като единствен начин за предпазване на пациентите от преждевременна смърт. Като основни причини за повишената смъртност при СК се посочват сърдечносъдови и инфекциозни заболявания (Faggiano et al., 2003). Според данните от българската база данни сърдечносъдовите инциденти са основна причина за смъртност - при 29% от случаите, последвани от инфекциозни и септични усложнения (12%) и мозъчносъдови инциденти (11%) (Yaneva et al., 2013).

#### 1.4. Етиология

Етиологичните форми на ендогенния СК най-общо се разделят на: АКТХ-независими и АКТХ-зависими (таблица 2).

Таблица 2. Класификация на ендогенния синдром на Кушинг (Nicolaus et al., 2017).

АКТХ-зависими форми (80% от причините за ендогенен СК)	АКТХ-независими форми (20% от причините за ендогенен СК)
Болест на Кушинг (хипофизарни аденоми)	Надбъбречен аденом
Ектопичен АКТХ синдром	Надбъбречен карцином
Ектопичен CRH синдром	PPNAD – в съчетание с КК или спорадична
	АИМАН

Легенда: PPNAD – Primary pigmented nodular adrenal disease; АИМАН – АКТХ-независима макронодуларна адренкортикална надбъбречна хиперплазия.

В допълнение, съществуват състояния, които не могат да бъдат причислени към представената класификация.

**Псевдо-Кушинг състоянията** се изявяват със симптоми на хиперкортизолизъм, но не са резултат на органичен процес. Те се дължат на функционална хронична свръхсекреция на АКТХ от нормални кортикотрофи, т.е. касае се за функционален АКТХ-зависим хиперкортизолизъм, който претърпява обратно развитие при отстраняване на подлежащата причина ([Herman et al., 2016](#)).

**Субклиничният СК** се дефинира като патологично състояние с биохимични и хормонални данни за хиперкортизолизъм при липса на клинични симптоми, характерни за класическия СК. Най-често се открива при пациенти с надбъбречни инцидентиоми (при 5-20% от случаите) ([Каменова и сътр., 2019](#)), които имат умерена автономна продукция на кортизол и други стероидни хормони. Субклиничен синдром на Кушинг се среща по-рядко при хипофизарни инциденталомии ([Нанкова и сътр., 2018](#)). В тези случаи е налице умерена свръхсекреция на АКТХ, която може да доведе до субклиничен хиперкортизолизъм, но не и автономна кортизолова свръхпродукция). Въпреки липсата на явни симптоми на СК много от тези пациенти имат неблагоприятни ефекти от продължителната супрафизиологична кортизолова секреция ([Fassnacht et al., 2016](#)).

**Цикличният СК** се характеризира с периоди на супрафизиологична кортизолова секреция, редуващи се с такива с нормална. Въпреки че БК е най-честата причина за тази рядка форма на хиперкортизолизъм, всяка етиологична форма на СК може да се изяви по този начин ([Meinardi et al., 2007](#); [Velez et al., 2007](#)). Пациентите фенотипно не се различават от тези с други форми на хиперкортизолизъм ([Jahandideh et al., 2018](#)). Проучванията показват, че цикличните форми не са толкова редки и представляват около 15% от всички форми на СК ([Alexandraki et al., 2009](#)).

#### 1.5. Диагноза и диференциална диагноза

Преди преминаване към изследване в насока СК е необходимо снемане на подробна анамнеза за изключване на екзогенен прием на кортикостероиди - ятрогенен СК ([Nishioka et al., 2019](#)). Диагнозата на СК минава през стъпките, описани на таблица 3.

**Таблица 3.** Тестове за диагноза и диференциална диагноза на хиперкортизолизма

1.	Поставяне на диагноза хиперкортизолизъм – скринингови тестове ( <a href="#">Nieman et al., 2008</a> ): <ul style="list-style-type: none"><li>- Свободен уринен кортизол (СУК) в 24-часова урина (поне двукратно измерване);</li><li>- Слюнчен кортизол в полунощ (двукратно) (<a href="#">Янева и сътр., 2006</a>; <a href="#">Янева и сътр., 2007</a>);</li><li>- "Експресен блокаж" - супресионен тест с 1 мг Дексаметазон;</li><li>- "Малък блокаж" – супресионен тест с Дексаметазон 2мг/дневно за 48 часа</li></ul>
2.	Тестове за диференциална диагноза за определяне на етиологичната форма на СК ( <a href="#">Nishioka et al., 2019</a> ; <a href="#">Nieman et al., 2008</a> ; <a href="#">Guignat et al., 2010</a> ): <u>Неизвазивни тестове:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- АКТХ</li><li>- "Голям блокаж"- супресионен тест с висока доза дексаметазон.</li><li>- Тест със CRH</li><li>- Тест с Дезмопресин (<a href="#">Янева и сътр., 2006</a>)</li></ul> <u>Инвазивни тестове</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Кръвни проби при двустранна катетеризация на sinus petrosus inferior</li></ul>
3.	Образни изследвания за определяне на топиката на тумора ( <a href="#">Isidori et al., 2003</a> ; <a href="#">Magiakou et al., 2002</a> ; <a href="#">Nieman et al., 2002</a> )

## 1.6. Лечение

### 1.6.1. Цели на лечението на хиперкортизолизма

При пациенти със СК се прилагат 2 терапевтични подхода - нормализиране на нивата на кортизола (в големия брой случаи) или антагонизиране на кортизоловия рецептор. Лечението цели елиминиране на симптомите на хиперкортизолизма и едновременно с това благоприятно повлияване на придружаващите заболявания ([Nieman et al., 2015](#)). С отстраняването на първичния тумор се постига нормализиране на кортизоловите нива, което води до клинично и биохимично подобрене и на асоциираните с хиперкортизолизма нарушения - андроилен тип затлъстяване, артериална хипертония, инсулинова резистентност, нарушен глюкозен толеранс, дислипидемия, остеопороза и подобряване на качеството на живот на пациентите. Често обаче, тези нарушения специфично лечение.

## 1.6.2. Лечение на първа линия (първостепенно лечение)

Независимо от етиологичната форма на СК лечението на първа линия е оперативното отстраняване на първичния(те) тумор(и), причиняващ хиперкортизолизъм, с изключение на случаите, при които това не е възможно или не се очаква да доведе до значимо повлияване на глюкокортикоидния ексцес ([Nieman et al., 2015](#)). Именно заради това уточняването на етиологичната форма преди преминаване към оперативната интервенция е изключително важен етап от цялостния подход към тези пациенти.

1.6.2.1. При единичен надбъбречен аденом се препоръчва едностранна адреналектомия, извършена от опитен хирург, което води до дефинитивно излекуване в почти 100% от случаите на доброкачествени надбъбречни формации ([Nieman et al., 2015](#)).

1.6.2.2. При АКК прогнозата е лоша и изборът на лечение се определя от стадия на заболяването, като при локализирани тумори се цели тоталното им хирургично отстраняване. Прилагането на лапароскопски методи при тези случаи е дискутабилно. При данни за хиперкортизолизъм е уместно първоначално медикаментозно лечение за нормализиране на кортизоловите нива. Проследяването е обект на мултидисциплинарен екип, който да прецени необходимостта от химиотерапия (вкл. лечение с Митотан) и лъчетерапия ([Fassnacht et al., 2018](#)).

1.6.2.3. При ектопичен АКТХ синдром се препоръчва определяне топиката и резекция на първичния тумор с/без лимфна дисекция. Проучванията показват, че при липса на данни за дисеминация на този тип тумори излекуване се наблюдава в около 76% от случаите.

1.6.2.4. При болест на Кушинг оперативното лечение обикновено се състои в селективно отстраняване на хипофизарния тумор (аденомектомия) и в редки случаи на половината (хемихипофизектомия) или на практика на цялата хипофиза (тотална хипофизектомия). Важно е манипулацията да бъде извършена от опитен неврохирург ([Pivonello et al., 2015](#); [Pendharkar et al., 2015](#)). Възможно е включване на предоперативно медикаментозно лечение с цел овладяване на хиперкортизолизма и предпазване от остри пери- и постоперативни усложнения. Транскраниалният достъп е бил често използван в миналото, докато ТСА представлява основната оперативна интервенция в днешно време. Тя бива 2 основни типа - ендоскопската ендоназална трансфеноидална и директната микроскопска ендоназална трансфеноидална хирургична интервенция. Данните от неврохирургични центрове, сравняващи двата метода показват сходни резултати по

отношение на честотата на ремисиите и рецидивите (Alexandraki et al., 2013; Wagenmakers et al., 2013; Jagannathan et al., 2009 b). При случаи на БК на базата на макроаденом на хипофизата според някои проучвания ендоназалната интервенция има известни предимства (Broersen et al., 2018), докато според други двете техники дават подобни резултати (Carr et al., 2018).

В таблица 4 са изброени предпочитаните хирургични методи при различните видове тумори.

**Таблица 4.** Предпочитани хирургични методи при различните видове тумори (Nishioka et al., 2019)

- **Микроаденоми и неинвазивни макроаденоми**
- - Трансфеноидална аденомектомия
- - Отстраняване заедно с прилежаща тъкан с помощта на интраоперативна бърза диагностика, ако е необходимо
- - Екстракапсулно отстраняване, ако аденомът има псевдокапсула
- - En-bloc ексцизия, ако аденомът е с еластична и твърда консистенция
- **Аденоми с инвазия на синус кавернозус**
- - Етмоидо-птериго-сфеноидален достъп до синус кавернозус с помощта на апарати за интраоперативно наблюдение
- **Мултилобулирани макроаденоми или гигантски аденоми**
- - Транскраниална аденомектомия
- - Разширена трансфеноидална аденомектомия

*Критерии за постоперативна ремисия след операция на хипофизата*

Процентът на ремисиите след оперативно лечение варира съгласно предиктивните критерии, използвани в различните проучвания: ниски стойности на серумен кортизол сутрин (Estrada et al., 2001), АКТХ (Abdelmannan et al., 2013) и СУК (Valassi et al., 2010) непосредствено постоперативно; нужда от заместващо лечение с глюкокортикоиди (Valassi et al., 2010); липса на отговор на кортизола и АКТХ при стимулация със CRH или Дезмопресин (Alwani et al., 2010; Colombo et al., 2000; Lindsay et al., 2011); потискане при супресионен тест с Дексаметазон (Costenaro et al., 2014).

- Сутрешен серумен кортизол в ранния постоперативен период е най-често използваният и надежден маркер за оценка на постоперативния хормонален статус. Нива

под 2 µg/dL (<50 nmol/L) или <5 µg/dL според различни автори са показателни за ремисия (Pivonello et al., 2015; Czepielewski et al., 2007; Ioachimescu et al., 2018; Imaki et al., 2001; Rees et al., 2002; Aranda et al., 2015; Chandler et al., 2016; Hameed et al., 2013; Hammer et al., 2004; Hassan-Smith et al., , 2012; Lambert et al., 2013; Yap et al., 2002; Cannavo et al., 2003; Rollin et al., 2004; Salenave et al., 2004; Rollin et al., 2007; Dehdashti et al., 2007; Prevedello et al., 2008; Ammini et al., 2011; Ciric et al., 2012; Wagenmakers et al., 2013; Alexandraki et al., 2013; Berker et al., 2014; Starke et al., 2013; Locatelli et al., 2013; Aranda et al., 2015). Неизмеримо ниво на кортизола непосредствено след операцията е индикатор за постигната ремисия, но има проучвания, които докладват последващи рецидиви независимо от това (Alexandraki et al., 2013; Rees et al., 2002; Rollin et al., 2004; Sughrue et al., 2010; Starke et al., 2013; Aranda et al., 2015; Lindsay et al., 2011). Обратно, нормални или високи нива на кортизола в първите няколко дни след операцията говорят в полза на резидуална туморна формация.

- Стойностите на АКТХ постоперативно нямат толкова ясна предиктивна стойност. Имайки предвид краткия му полуживот (10 минути), логично е нивата му рязко да спаднат 12 до 24 часа след успешна оперативна интервенция. В едно проучване такъв спад е наблюдаван при 54% от пациентите, впоследствие считани за излекувани и при 26% от тези с персистиращо заболяване (Graham et al., 1997). Други проучвания не откриват такава ясна зависимост (Pimentel-Filho et al., 2001; Czirjark et al., 2002).

- СУК не се счита за подходящ индикатор за оценка на постоперативния статус (Barbetta et al., 2001; De Tommasi et al., 2005; Acebes et al., 2007; Rollin et al., 2007; Dehdashti et al., 2007; Prevedello et al., 2008; Fomekong et al., 2009; Locatelli et al., 2013; Pereira et al., 2003; Estrada et al., 2001; Shimon et al., 2002; Atkinson et al., 2005; Patil et al., 2008 a; Kim et al., 2012; Honegger et al., 2012; Alahmadi et al., 2013; Dimopoulou et al., 2014). Освен това няма категорична стойност, под която категорично да се говори за ремисия (De Tommasi et al., 2005; Dehdashti et al., 2007; Prevedello et al., 2008; Fomekong et al., 2009; Pereira et al., 2003; Shimon et al., 2002; Patil et al., 2008 a; Kim et al., 2012). Приложението му би имало смисъл само при двусмислени нива на серумния кортизол (Barbetta et al., 2001), когато стойности на СУК <20 мг/24 ч. са в полза на ремисия, нормални нива (20-100 мг/24 ч.) поставят пациента в сива зона, а повишени предполагат резидуална формация (Pendharkar et al., 2015).

- Слюнчен кортизол в полунощ е тест с висока чувствителност и специфичност за откриване на персистираща и рецидивираща БК (Carrasco et al., 2008). Amlashi и сътр. стигат до заключението, че слюнченият кортизол може много точно да разграничи

пациентите в ремисия след ТСА, както и да открие рецидив с по-голяма точност от СУК по време на дългосрочно проследяване (Amlashi et al., 2015). Независимо от това, поради липсата на стандартизиран метод за измерване и определен cut-off, тестът все още не е успешно валидиран като надежден предиктор за последващ рецидив (Newell-Price et al., 2006).

- Резултатите от различни проучвания, оценяващи употребата на функционални тестове (експресен блокаж, малък блокаж, голям блокаж, CRH тест, тест с Дезмопресин) като критерии за ремисия и предиктори за рецидиви, са противоречиви (Alwani et al., 2010; Lindsay et al., 2011; Ioachimescu et al., 2018; Pendharkar et al., 2015; Pivonello et al., 2015).

#### *Предиктори на ранните и късни постоперативни резултати*

Процентът на постигнати ремисии зависи от размерите и локализацията на тумора, опита на неврохирурзите, периода на проследяване и критериите, използвани за дефиниция на постоперативна ремисия (Valassi et al., 2011). Pivonello и сътр. са обобщили резултатите от 74 проучвания в периода между 1976 и 2014 г., включващи 6134 пациенти с БК със средна продължителност на постоперативно проследяване 64.3 месеца. Процентът на постигнати ремисии е бил в диапазона 25 до 100% (средно 77.8%): при микроаденоми от 48.7 до 100% (средно 82%) (Salenave et al., 2004; Rollin et al., 2007; Dehdashti et al., 2007, Prevedello et al., 2008; Fomekong et al., 2009; Ammini et al., 2011; Ciric et al., 2012; Wagenmakers et al., 2013; Alexandraki et al., 2013; Berker et al., 2014; Atkinson et al., 2005; Patil et al., 2008 a; Honegger et al., 2012; Alahmadi et al., 2013; Dimopoulou et al., 2014; Chee et al., 2001), докато при макроаденоми – от 30.8 до 100% (средно 62.3%) (Cannavo et al., 2003; De Tommasi et al., 2005; Rollin et al., 2007; Dehdashti et al., 2007, Fomekong et al., 2009; Ammini et al., 2011; Ciric et al., 2012; Wagenmakers et al., 2013; Alexandraki et al., 2013; Berker et al., 2014; Honegger et al., 2012; Alahmadi et al., 2013; Dimopoulou et al., 2014; Chen et al., 2003); процентът на рецидиви е от 0 до 65.6% (средно 13.2%): при микроаденоми 0-36% (средно 11.7%) (Salenave et al., 2004; Acebes et al., 2007; Dehdashti et al., 2007, Prevedello et al., 2008; Fomekong et al., 2009; Ammini et al., 2011; Ciric et al., 2012; Wagenmakers et al., 2013; Alexandraki et al., 2013; Berker et al., 2014; Atkinson et al., 2005; Patil et al., 2008 a; Honegger et al., 2012; Dimopoulou et al., 2014; Chen et al., 2003; Chee et al., 2001), при макроаденоми – 0-59% (средно 18.8%) (Cannavo et al., 2003; De Tommasi et al., 2005; Rollin et al., 2007; Dehdashti et al., 2007, Fomekong et al., 2009; Ammini et al., 2011; Ciric et al., 2012; Wagenmakers et al., 2013; Alexandraki et al., 2013; Berker et al., 2014; Honegger et al., 2012; Alahmadi et al., 2013; Dimopoulou et al., 2014). Много

проучвания доказват по-благоприятния изход от оперативното лечение при микроаденоми както по отношение на вероятността за постигане на ремисия, така и по отношение на рецидивите, в сравнение с макроаденомите.

### *Усложнения*

В ръцете на опитен хирург ТСА води до много ниски смъртност (0-1.5%) и опасност от усложнения (2-1.5%) (Barker et al., 2003). Независимо от това процентът на усложнения след ТСА по повод на БК е по-висок в сравнение с този след ТСА по повод на всеки друг тип хипофизарен аденом (Zada et al., 2010). Pivonello и сътр. правят подробен анализ на проучвания по отношение на безопасността на метода. При 90.6% от случаите има данни за настъпилите усложнения (Pivonello et al., 2015), които могат да бъдат разделени на следните групи:

- Усложнения на водно-електролитната обмяна: В ранния постоперативен период централен БД е най-честото усложнение, което се наблюдава при 0.9-32.5% от пациентите (Fomekong et al., 2009; Jagannathan et al., 2009 b, Ciric et al., 2012; Shimon et al., 2002, Atkinson et al., 2005; Dimopoulou et al., 2014, Hofmann et al., 2008). Само при 0.4-16.6% той е траен и изисква доживотно заместващо лечение (Hammer et al., 2004; Rees et al., 2002; Yap et al., 2002; Salenave et al., 2004; De Tommasi et al., 2005; Rollin et al., 2007; Prevedello et al., 2008; Fomekong et al., 2009; Jagannathan et al., 2009 b; Berker et al., 2014; Starke et al., 2013; Flitsch et al., 2003; Atkinson et al., 2005; Alahmadi et al., 2013; Chee et al., 2001), при 2.8-100% от случаите се касае за преходно нарушение (Hassan-Smith et al., 2012; Rees et al., 2002; Yap et al., 2002; Rollin et al., 2007; Prevedello et al., 2008; Fomekong et al., 2009; Jagannathan et al., 2009 b; Wageenmakers et al., 2013; Berker et al., 2014; Starke et al., 2013; Atkinson et al., 2005; Honegger et al., 2012; Alahmadi et al., 2013; Chee et al., 2001). Транзиторна полиурия често се наблюдава през първия ден след операцията и обикновено само 20% от пациентите изискват лечение с Минирин (Semple et al., 1999). Синдром на неадекватна секреция на АДХ (СНАДХ) се наблюдава при 1.3-11.6% от пациентите и обикновено настъпва 5-7 дни след оперативната интервенция (Rees et al., 2002; Yap et al., 2002; Fomekong et al., 2009; Ciric et al., 2012; Wageenmakers et al., 2013; Shimon et al., 2002). Възможно обяснение за този феномен е освобождаване на складиран АДХ от травматично увредените аксонални разклонения на неврохипофизата (Kelly et al., 1995; Ullmann et al., 1992). Много ранната постоперативна хипонатриемия е възможно да бъде признак на СНАДХ, но по-често е

следствие на хиперхидратация и хемодилуция в периоперативния период или на латентен централен хипокортицизъм (Semple et al., 1999).

- Усложнения вследствие на оперативната интервенция: Риноликворея се наблюдава в 7.5% от случаите (Hammer et al., 2004; Hassan-Smith et al., 2012; Yap et al., 2002; Prevedello et al., 2008; Atkinson et al., 2005; Alahmadi et al., 2013; Chee et al., 2001), което от своя страна повишава риска от менингит (Hammer et al., 2004; Hassan-Smith et al., 2012; Yap et al., 2002; Prevedello et al., 2008; Atkinson et al., 2005; Kim et al., 2012; Hofmann et al., 2008). От друга страна менингит може да се развие и без наличието на риноликворея с регистрирана честота около 4.6% (Kim et al., 2012; Hofmann et al., 2008). Пареза на черепномозъчни нерви може да бъде преходна или трайна и се наблюдава с честота 0.2 до 7.7% (Barbetta et al., 2001; Yap et al., 2002; Fomekong et al., 2009; Flitsch et al., 2003; Hofmann et al., 2008), зрителни нарушения – 1.4-44.1% (Rees et al., 2002; Rollin et al., 2007; Wagenmakers et al., 2013), увреждане на структури в носната кухина – синусит при 1-14% (Hassan-Smith et al., 2012; Ciric et al., 2012; Alahmadi et al., 2013) и епистаксис при 0-11.6% (Semple et al., 1999; Fomekong et al., 2009; Ciric et al., 2012; Wagenmakers et al., 2013; Chee et al., 2001).

- Други усложнения: Дълбока венозна тромбоза и белодробен тромбемболизъм настъпват като последица на постоперативно залежаване от една страна и свързаните с хиперкортизолизма фактори (висцерално затлъстяване, хиперкоагулабилитет) от друга с наблюдавана честота около 3.8% (Rees et al., 2002; Yap et al., 2002; Prevedello et al., 2008; Fomekong et al., 2009; Ciric et al., 2012; Atkinson et al., 2005; Honegger et al., 2012; Hofmann et al., 2008) и 3.5% (Ciric et al., 2012; Honegger et al., 2012) съответно.

- Хипопитуитаризъм – често усложнение с ясна положителна корелация с обема на оперативната интервенция (Pivonello et al., 2015).

- Хипокортицизъм – траен - като компонент на хипопитуитаризма или преходен – като индикатор за постоперативна ремисия (Pivonello et al., 2015).

### **1.6.3. Лечение на втора линия при персистираща или рецидивираща БК**

**Персистираща БК** представлява непостигане на клинична и биохимична ремисия или нужда от допълнително лечение за хиперкортизолизма в рамките на първите 6 постоперативни месеца вследствие на резидуална туморна формация (в границите на хипофизата или ангажираща съседни структури) (McLaughlin et al., 2011).

**Рецидивираща БК** се дефинира като възвръщане на клиничните и хормонални признаци на хиперкортизолизъм поне 6 месеца след тяхното пълно отшумяване –

краткотрайна постоперативна ремисия (McLaughlin et al., 2011). Възможностите за лечение при двете състояния са следните:

### 1.6.3.1. Реоперация

Резултатите от повторна оперативна интервенция по принцип са по-лоши, а усложненията са по-чести от тези при първата операция. Независимо от това методът е доказано ефикасен и може да доведе до ремисия (Patil et al., 2008 b). В доклад на Rubinstein и сътр. успеваемостта на реоперацията при персистираща БК е била 54%, а при рецидивираща – 64% (Hammer et al., 2004). Valderrabano и сътр. подчертават, че след реоперация очакваните резултати са по-незадоволителни (първоначална ремисия при около 50% от пациентите с последващи рецидиви при 50% от постигналите ремисия, т.е. дългосрочна ремисия се наблюдава при около 25% от пациентите) (Utz et al., 2005). Има множество предполагаеми фактори като обяснение за по-ниската успеваемост при повторна операция. Технически изпълнението е усложнено поради развитието на фиброзна тъкан и по-трудната ориентация на неврохирурга (Utz et al., 2005). Като следствие от първата операция е възможно да настъпи сегментиране на аденома, поради което отделни негови части могат да бъдат пропуснати при реоперация (Yamada et al., 2010). Детайлно сравнение на находката от ЯМР преди първата и този от преди втората операция може да бъде от полза при точното локализиране на резидуалната формация. Като правило при повторна операция се цели по-голяма радикалност – тотална или хемихипофизектомия се предприемат по-често, особено в случаите, когато не се визуализира аденом. Процентът на постигнати ремисии след хипофизектомии не е по-висок от този при селективна аденомектомия (Alexandraki et al., 2013; Rees et al., 2002; Hammer et al., 2004) при едновременно увеличаване както на смъртността, така и на случаите, усложнени с хипопитуитаризъм (Hofmann et al., 2008, McLaughlin et al., 2011; Liu et al., 2007; Kelly et al., 2007; Aghi et al., 2008; Blevins et al., 2009). Тази зависимост е отразена и от Valderrabano и сътр. – само 20% от пациентите, подложени на субтотална хипофизектомия са постигнали ремисия, за разлика от 55% от тези, при които е извършена аденомектомия (Valderrabano et al., 2013). Изводът от тези данни е, че реоперацията като лечение на втора линия е най-подходяща в случаите, при които образните изследвания визуализират аденом, който е лесно достъпен и преценен като операбилен – няма извазия на съседни структури, която да ограничи пълното му отстраняване (Utz et al.,

2005). Изключително важно е интервенцията да бъде поверена в ръцете на опитен неврохирург.

### 1.6.3.2. Радиотерапия

От 1940 до 1980 г. радиотерапия на хипофизата е била широко използвана като първа линия на лечение за БК, докато в днешно време заема второ и дори трето място в терапевтичната схема (Pivonello et al., 2015). Основно намира приложение при агресивни и/или инвазивни резидуални тумори, при които оперативното и медикаментозно лечение не са довели до биохимична ремисия (Lacroix et al., 2015; Nieman et al., 2015; AbuDabr et al., 2016; Castinetti et al., 2019; Ironside et al., 2018). По принцип методът не е индициран при пациенти, при които на ЯМР не се визуализира хипофизарна формация (Lonser et al., 2017). Главният недостатък на радиотерапията е късният ефект от лечението, което може да отнеме дълго време (години), през което е необходимо поддържането на биохимична ремисия чрез медикаментозно лечение (Castinetti et al., 2019). Ефикасността на радиотерапията се оценява чрез 2 параметъра: контрол върху хормоналната свръхсекреция и контрол върху туморния растеж (дефиниран като стабилен обем на тумора при контролен пострадиационен ЯМР).

#### *Разновидности и резултати*

Съществуват 2 основни разновидности на радиотерапията:

1) конвенционална телегаматерапия (КТТ) – доставяне на йонизираща радиация чрез линейен ускорител под формата на малки дневни дози за период от 25-30 дена с ООД 45-50 Gy (обикновено по 2 Gy, 5 пъти седмично); В проучване на Castinetti и сътр. процентът на постигнати ремисии с КТТ е между 46% и 84% със среден период на постигане на биохимична ремисия около 24 месеца и постигане на контрол върху туморния растеж при 93-100% от пациентите (Castinetti et al., 2019). От друга страна се наблюдава висок процент на рецидиви при приложението на метода – от порядъка на 25-50% (Murayama et al., 1992).

2) стереотактична радиотерапия (СРТ) – представлява по-съвременна алтернатива на конвенционалната телегаматерапия, която се прилага на по-малка площ и се характеризира с по-голям дозов градиент между аденома и околните структури с цел намаляване на радиационната токсичност и увеличаване на ефективността. Облъчването може да е еднократно – стереотактична радиохирургия (СРХ) или фракционирано и се осъществява с протонни лъчи или фотонна енергия от различни радиационни източници

на кобалт-60 (гама-нож) или модифициран линеен ускорител (Linac) – кибернож. Тъй като оптичните структури не толерират доза над 8-12 Gy, СРХ се прилага само при аденоми по-малки от 10 мм и отстоящи поне на 3-5 мм от съответните структури (Vance et al., 2009; Hentshel et al., 2004; Minniti et al., 2007 a; Petit et al., 2008; Pivonello et al., 2015; Castinetti et al., 2019). Ефикасността на лечението със СРХ е сравнимо на това с конвенционалната радиотерапия. Резултати от проведени проучвания показват, че контрол на туморния растеж се постига при приблизително 94% от пациентите (77-100%), а процентът на постигнати ремисии е около 65% (26.7-100%). Средният период на нормализиране на хормоналната свръхсекреция след приложение на метода е около 19.9 месеца (7.5-39.6 месеца) без наблюдавани значими разлики между различните модалности. Рецидиви са наблюдавани при 20-24% от пациентите, при които е постигната първоначална ремисия (Castinetti et al., 2019; Mahmoud-Ahmed et al., 2002). Скорошно международно многоцентрово проучване, най-голямото налично в литературата до днес, включва 278 пациенти, които са били подложени на СРХ със средна продължителност на проследяване 5.6 години. Ремисия е постигната при около 80% от случаите в рамките на 10-годишно проследяване, а средното време за нормализиране на кортизоловите нива е било 14.5 месеца. Рецидиви са настъпили при 18% от тези пациенти, а най-честите наблюдавани странични реакции са били хипопитуитаризъм (25%) и невропатии на черепно-мозъчни нерви (3%) (Ding et al., 2014). Честотата на постигнатите ремисии при БК не се различава значимо при използване на различните методи на радиотерапия, но при СРХ се наблюдават по-бързо настъпващи резултати (Carmalt et al., 1977). Някои изследователи показват положителна корелация между преустановяване на приема на инхибитори на стероидогенезата непосредствено преди облъчването и постигането на ремисия (Castinetti et al., 2019; Mahmoud-Ahmed et al., 2002), което обаче не е наблюдавано в други проучвания (Ding et al., 2014).

Радиотерапията е широко застъпена като лечение на синдром на Нелсън (Jagannathan et al., 2009 a). Резултати от няколко проучвания демонстрират постигнат контрол на туморния растеж при 75-100% от пациентите, при които е приложена профилактична радиотерапия преди двустранната адреналектомия (Levy et al., 1991).

#### *Странични ефекти*

- Най-честият страничен ефект е частичен или панхипопитуитаризъм, причинен от

увреждане на хипоталамо-хипофизарната структура при КТТ или вследствие на директен ефект върху хипофизата или инфундибулума при СРТ (Minniti et al., 2007 a; Feigl et al., 2002; Darzy et al., 2005; Feigl et al., 2010). На практика реалната честота на радиационно-медиираният хипопитуитаризъм е трудно да бъде оценена с оглед на едновременното влияние на предшестваща оперативна интервенция, персистиращ хиперкортизолизъм и ефект върху съседните тъкани при наличие на резидуален аденом (Pivonello et al., 2008; Biller et al., 2008; Miller et al., 1993; Tritos et al., 2011; Bertagna et al., 2009; Beauregard et al., 2002, McLaughlin et al., 2011; Liu et al., 2007; Kelly et al., 2007; Aghi et al., 2008; Blevins et al., 2009; Liubinas et al., 2011; Mahmoud-Ahmed et al., 2002; Vance et al., 2009; Hentshel et al., 2004; Brada et al., 2008; Minniti et al., 2009; Sheehan et al., 2005; Starke et al., 2010; Ding et al., 2014; Oyesiku et al., 2007).

Много от черепно-мозъчни нерви (II, III, IV, V VI), разположени параселарно, потенциално биха могли да бъдат засегнати (Mahmoud-Ahmed et al., 2002; Vance et al., 2009; Hentshel et al., 2004; Brada et al., 2008; Minniti et al., 2009; Sheehan et al., 2005; Starke et al., 2010; Ding et al., 2014; Oyesiku et al., 2007). Най-уязвим е оптичният нерв и следователно, оптична невропатия се явява най-честото усложнение, като в проучвания на пациенти с БК честотата ѝ варира между 0 и 11.1% (Levy et al., 1991; Petit et al., 2008; Hoybye et al., 2001; Jagannathan et al., 2007).

- Мозъчносъдови усложнения – Brada и сътр. през 1999 г. публикуват резултати от проучване върху пациенти с хипофизарни аденоми, които първоначално са били подложени на оперативна интервенция, а впоследствие са облъчени. Мозъчносъдов инцидент е последвал при 4% от тях в рамките на 4 години, при 11% след 10 години и при 21% след 20 години. Относителният риск за развитие на това усложнение е бил 4.1 пъти по-висок от този на общата популация (Brada et al., 1999)

- Неоплазии – няма определен праг на дозата, над който радиацията се счита за канцерогенна, а най-ниската възможна потенциално канцерогенна доза не е известна (Loeffler et al., 2011). В метаанализ на резултати от 16 проучвания с общо 3664 пациенти с аденоми на хипофизата, претърпели КТТ със средна доза 42.5 Gy, 52 (1,42%) от болните са развили мозъчни тумори, от които 51.9% са били менингиоми, 15.5% - глиоми, 15.3% - астроцитомии и 17.3% - други (глиобластома мултиформе, лимфом, сарком, тумори на епифизата и примитивни невроектодермални тумори).

### **1.6.3.3. Медикаментозно лечение**

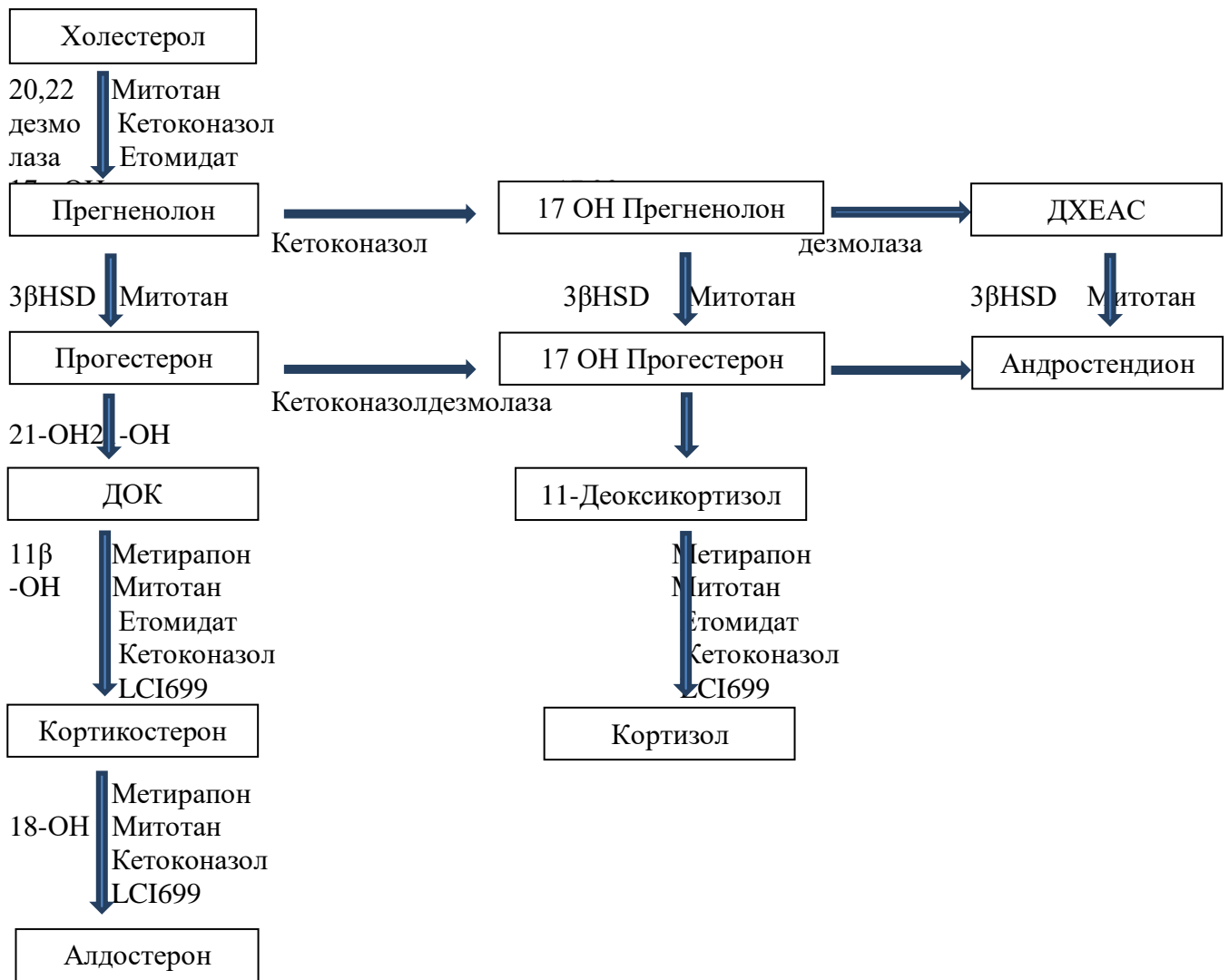
Индикации за медикаментозно лечение ([Tritos et al., 2014](#)):

- 1) Персистираща или рецидивираща БК след извършена ТСА като адювантна терапия самостоятелно или до изява на ефекта на приложена радиотерапия на хипофизата
- 2) Невъзможност за оперативно лечение – коморбидни състояния, високорискови пациенти или иноперабилни формации
- 3) Остри усложнения вследствие на тежък хиперкортизолизъм (психоза, опортюнистични инфекции);
- 4) Предоперативно медикаментозно лечение може да се приложи за редуциране на кръвенето, което нарушава видимостта на тумора по време на оперативната интервенция (недостатъчни доказателства)

Медикаментите за лечение на СК могат да бъдат класифицирани най-общо в 3 групи ([Lacroix et al., 2015](#)):

**1.6.3.3.1. Медикаментозно лечение, насочено към надбъбречните жлези–** блокират синтеза на кортизол чрез инхибиране на ензимите, участващи в стероидогенезата. Освен това някои от тях имат и адренолитично действие (Митотан).

**Фигура 1.** Специфични места на инхибиране на надбъбречната стероидогенеза



**Легенда:** 17 $\alpha$ -OH: 17 $\alpha$  хидроксилаза; 3 $\beta$ HSD: 3 $\beta$  хидроксистероид дехидрогеназа; 21-OH: 21 хидроксилаза; 18-OH: 18 хидроксилаза; LCI699 = Osilodrostat; ДОК: Деоксикортикостерон

**Метирапон** е пиридинов дериват, който инхибира 11 бета хидроксилазата и в по-малка степен 18 хидроксилазата. Първоначално е бил използван като диагностичен тест за диференциална диагноза на отделните форми на СК, а едва по-късно добива популярност употребата му като средство за лечение на СК. Фармакодинамично се характеризира с бърза абсорбция и начало на действие (Armani et al., 2017). При лечение с Метирапон се потискат едновременно крайните етапи от синтеза на кортизол и алдостерон, в резултат на което се повишават нивата на андрогените и минералокортикоидните прекурсори. Като странични реакции се наблюдават хирзутизъм при жени и артериална хипертония при двата пола (Misbin et al., 1976). По време на лечението е необходимо периодично да се проследяват нива на калий и чернодробни ензими. Изключително важно е при пациенти на лечение с Метирапон, определянето на кортизол да се извършва с лабораторни китове, при които не се наблюдава кръстосано реактивност с 11-деоксикортизол, за да се избегне ненужно титриране на дозата при фалшиво повишени стойности на кортизола (вследствие на интерференция с 11-деоксикортизол) (Stiefel et al., 2002). Според данни от проучвания с Метирапон върху пациенти с БК, използван в дози от 500 до 6000 мг дневно, ремисии са постигнати при 45-100% от пациентите (Valassi et al., 2012; van den Bosch et al., 2014). Според друго голямо ретроспективно проучване върху 195 пациенти със СК (154 с АКТХ-зависими, 43 с АКТХ-независими форми) дозите, необходими за постигане на еуортизолизъм при надбъбречен аденом, са по-ниски в сравнение с тези при БК и ектопичния АКТХ-синдром (750 мг срещу 1375 мг срещу 1500 мг дневно) (Daniel et al., 2015). При проучване върху пациенти само с надбъбречни форми (10 с аденом и 6 с АКК) със средна използвана доза 1750 мг дневно медикаментозна ремисия е била постигната при 13 от общо 16 пациенти (Ceccato et al., 2018). Ефектът на Метирапон е изследван и като предоперативно лечение в продължение на 3 месеца при 7 пациенти с аденом на надбъбрека. Нормализиране на СУК е постигнато при всички с едновременно подобрене на контрола на артериалната хипертония и на качеството на живот (Puglisi et al., 2018).

**Кетоконазол** е имидазолов дериват, който инхибира синтеза на ергостерол при гъбички и на холестерол при бозайници чрез блокиране на деметилирането на ланостерол. Освен това блокира и множество стъпки от стероидогенезата чрез инхибиране на ензими от групата на цитохром P450 (Feelders et al., 2010). Медикаментът има дълга история в лечението на СК и е доказал ефективността си както при АКТХ-зависими, така и при АКТХ-независими форми на СК. (Leal-Cerro et al., 1986). Лечението

се започва с ниска доза, която постепенно се титрира до нормализиране на СУК (Braun et al., 2020). В повечето проучвания при пациенти със СК Кетоконазол е прилаган в дози от 200 до 1200 мг дневно, като нормализиране на кортизоловите нива най-често се наблюдавало при дози в интервала 600-800 мг дневно (Moncet et al., 2007; Castinetti et al., 2008; Correa-Silva et al., 2010; Mert et al., 2011; Costenaro et al., 2011; Valassi et al., 2012; van den Bosch et al., 2014; Castinetti et al., 2014). В 5 големи проучвания при пациенти само с БК биохимична ремисия е постигната при 44.7% до 92.9% от пациентите, средно – 64.3% (Moncet et al., 2007; Castinetti et al., 2008; van den Bosch et al., 2014; Castinetti et al., 2014). Вероятно невъзможността за титриране на дозата и приема на субмаксимални дози вследствие на изява на странични реакции са причина за незадоволителния резултат при по-голямата част от неповлияващите се пациенти (Braun et al., 2020). Като цяло медикаментът се отличава с добра поносимост, като най-честите странични ефекти са гадене, повръщане, болки в корема и кожни обриви. Необходимо е стриктно проследяване на чернодробни ензими и билирубин в хода на лечение и при повишаване на стойностите над 3 пъти над горна граница на референтния интервал лечението следва да бъде преустановено (Feelders et al., 2010; Igaz et al., 2008). Възможно е удължаване на QT-интервала и изява на аритмии (Braun et al., 2020). При мъже се наблюдава развитие на хипогонадизъм и гинекомастия поради инхибиране на базалната и гонадотропин-стимулираната тестостеронова продукция (Pivonello et al., 2015; Feelders et al., 2019; Castinetti et al., 2014). Инхибитори на протонната помпа намаляват интестиналната му абсорбция и дозата на Кетоконазол следва да бъде преоценена при провеждане на съответно лечение (Ogawa et al., 2010). Медикаментът е получил разрешение за употреба в европейския съюз от ЕМА през месец ноември 2014 г.

**Митоган** (*opDD*), *Lysodren*) е дериват на дифенилметана, който се използва основно за лечение на АКК, но влиза в употреба в лечението и на другите форми на хиперкортизолизъм (Feelders et al., 2010; Igaz et al., 2008). Той е адренолитик, който в ниски дози инхибира ензими от стероидогенезата – основно 20,22 дезмолаза, но в по-малка степен и 11 бета хидроксилазата и 18-хидроксилазата (Hart et al., 1971 a; Hart et al., 1971 b). Митоган индуцира натрупването на липиди в кората на надбъбречната жлеза, което причинява нейната атрофия (Vilar et al., 1959), по-изразена за зона ретикуларис и фасцикулата и по-малко за зона гломерулоза (Kaminsky et al., 1962). В клиничната практика се използва в дози от 1 до 12 г дневно, като ефектът му настъпва бавно – терапевтични нива се достигат в рамките на 3 месеца. От друга страна има дълъг полуживот (18-159 дена), който осигурява циркулиращи плазмени нива на медикамента

за продължителен период от време след преустановяване на приема му. Ефикасността му е потвърдена от многобройни проучвания. (Koide et al., 1985; Southren et al., 1961; Temple et al., 1969; Dickerman et al., 1979; Luton et al., 1979; Kawai et al., 1999; Baudry et al., 2012). Поради забавеното начало на действие и наличните странични ефекти лечението с Митотан изисква стриктно проследяване на плазмените му нива (Feelders et al., 2010; Igaz et al., 2008). Оптимално ниво, което се цели при лечение на БК не е ясно определено, но със сигурност е по-ниско от това при АКК (Baudry et al., 2012), като целта са стойности от порядъка на 8.5-18 мг/л. С оглед на адренолитичното му действие, индуцираното повишение на нивата на CBG, както и активирането на СУР3А4 (чернодробен ензим, участващ в метаболизма на глюкокортикоидите) по време на лечението се прилагат високи дози кортикостероиди, за да се избегне адренкортикална криза (Luton et al., 1979; Baudry et al., 2012).

Понастоящем Митотан е единственият одобрен медикамент за лечение на пациенти с АКК. Различни проучвания са докладвали разнопосочни резултати по отношение на ефикасността му, което вероятно е повлияно от различните използвани дози на медикамента (Fassnacht et al., 2018). Според последните препоръки за лечение на пациенти с АКК адювантна терапия с Митотан се препоръчва след радикална резекция на тумора при пациенти с висок риск от рецидив (ENSAT стадий III, R1 резекционна линия, Ki67>10%). Митотан намира приложение и при пациенти с авансирало метастатично заболяване, където оперативното лечение не е показано (Fassnacht et al., 2018).

**Етомидат** е имидазолов дериват, който се използва като анестетик за интравенозно приложение. Инхибира 11 бета хидроксилазата и в по-малка степен 20,22 дезмолазата и алдостерон синтетазата. Относително скорошни проучвания доказват и антипролиферативен ефект по отношение на клетките на надбъбречната кора (Fassnacht et al., 2000; Hahner et al., 2010). Използван в ниски дози медикаментът няма анестетично действие, но действа като блокер на стероидогенезата (Engelhardt et al., 1986). Има бързо начало на действие и полуживот 3 до 5 часа. Уместна е употребата му при остри и животозастрашаващи усложнения на СК (най-вече пациенти с ектопичен АКТХ синдром) – тежка психоза, хипертония и др. (Preda et al., 2012; Soh et al., 2012; Greening et al., 2005). Доказан е ефектът му по отношение на нормализиране на кортизоловите нива при пациенти с всички форми на СК (Preda et al., 2012; Greening et al., 2005; Mettauer et al., 2009).

**Аминоглутетимид** блокира действието на ензима, отцепващ страничната верига на холестерола, като по този начин инхибира превръщането на холестерола в прегненолон. Инхибира също 11 бета хидроксилазата и 18 хидроксилазата (Feelders et al., 2010; Igaz et al., 2008). В проучвания с медикамента са използвани дози от 0.75 до 2 г дневно и ремисии са постигнати при 42.4% до 100% от участниците (Fishman et al., 1967, Misbin et al., 1976; Zachmann et al., 1977). Странични ефекти са се наблюдавали при 57.6% от пациентите, най-чести сред които са летаргия, седация, замаяване, замъглено виждане, депресия, кожни обриви, гадене, повръщане, анорексия, миалгия и главоболие (Misbin et al., 1976). С оглед на неблагоприятния профил на странични реакции Аминоглутетимид е спрял от производство през 2007 г. (Feelders et al., 2010).

### **Нови блокери на стероидогенезата**

Осилодростат (LCI699) първоначално е разработен като инхибитор на алдостероновата синтеза (CYP11B2), а впоследствие е забелязан ефектът му по отношение на 11 бета хидроксилазата (CYP-11B1) (Braun et al., 2020). Има по-силен ефект от Метирапон и по-дълъг полуживот. Дозата може да бъде титрирана до максимална 60 мг дневно, разпределени в 2 приема, но обикновено ефект се наблюдава при по-ниски дози (Fleseriu et al., 2016). Като цяло е добре толериран. Най-чести нежелани лекарствени реакции са гадене, диария, астения и хипокортицизъм. При жени може да се наблюдава хиперандрогенемия - хирзутизъм и акне. Медикаментът е изпитван само върху пациенти с БК, като нормализиране на СУК е постигнато при 11 от общо 12 участници в проучването (Baudry et al., 2012).

Левокетоназол е лявовъртящият енантиомер на кетоназол, който представлява рацемична смес 50/50 на ляво и дясновъртящи енантиомери. Има подобен ефект в по-ниски дози и се характеризира със значително по-малко странични ефекти (Stormann et al., 2018; Varlamov et al., 2019). Към момента протича фаза 3 на клинично проучване, първоначалните резултати от които бяха скоро публикувани (Braun et al., 2020). Левокетоназол е довел до нормализиране на СУК при 81% от общо 94 пациенти. При 13% се е наложило преустановяване на лечението поради странични ефекти (най-често повишение на чернодробните ензими, удължаване на QT-интервала и надбъбречна недостатъчност). Девет процента от участниците в проучването са с надбъбречни форми на СК.

### **1.6.3.3.2. Лекарства, насочени към хипофизата.**

Представяват единственото патогенетично лечение за БК – имат ефект както по отношение на инхибиране на секрецията на АКТХ, така и по отношение на контрол на размерите на тумора. Секрецията на АКТХ е под контрола на множество невротрансмитери – катехоламини, серотонин, ацетилхолин, ГАМК и различни пептиди. Кортикотропните аденоми имат рецептори за допамин и соматостатин.

Лекарствата, насочени към хипофизата могат да бъдат разделени **в 2 групи: невромодулатори и ядрени рецепторни лиганди.**

**1.6.3.3.2.1. Невромодулаторите** директно повлияват ХХН ос. В тази група влизат някои съвременни лекарства като допаминовите агонисти (основно представени от Каберголин) и соматостатин-рецепторните (SSTR) аналози (Пасиреотид), а също и медикаменти с историческо значение – ГАМК-рецепторни агонисти и серотонинови антагонисти.

- **Допаминови агонисти:** Допамин осъществява функциите си чрез свързване с допаминови рецептори – D1-D5, неравномерно разпределени в различните клетки и тъкани на организма (Pivonello et al., 2007). За ендокринната система основно значение имат D2-рецепторите, най-широко застъпени в лактоτροφите на аденохипофизата и в по-малка степен в кортикотрофите (Renner et al., 1998). Именно тези рецептори представляват таргета при лечение с допаминови агонисти (Stefaneanu et al., 2001; Ferone et al., 2007; Colao et al., 2002; Pivonello et al., 2004; Nobels et al., 2000; Greenman et al., 2005). Основно 2 медикамента от групата влизат в употреба при лечение на БК – Бромокриптин и Каберголин.

Бромокриптин е бил сред първите допаминови агонисти, използвани в лечението на хипофизарни аденоми. При БК е прилаган в дози 3.75 до 30 мг дневно перорално. В клиничната практика са докладвани разнопосочни резултати от приложението на бромокриптин при пациенти с БК, като се налага становището, че той е недостатъчно ефикасен медикамент (Schteingart et al., 2009; Fleseriu et al., 2012 a; Feelders et al., 2013; Fleseriu et al., 2012 b; Cuevas-Ramos et al., 2014; Petrossians et al., 2010). Нормализирането на кортизоловите нива по принцип е краткотрайно, а намаляване на размерите на тумора е докладвано спорадично (Invitti et al., 1995). Често срещани са страничните ефекти – гадене, ксеростомия, назална конгестия и ортостатизъм, които водят до преустановяване на лечението.

Каберголин е доказано по-ефикасен от Бромокриптин в лечението на пролактиноми и хормоннесекретиращи хипофизарни аденоми. Проучван е и ефектът му при БК (Colao et al., 2002; Pivonello et al., 2004). Прилага се перорално от веднъж седмично до 2 пъти дневно в дози 0.5 до 7 мг седмично (Pivonello et al., 2015). Ефектите му по отношение на нормализиране на нивата на АКТХ и кортизола, както и намаляване на размерите на аденома, са докладвани от различни автори (Casulari et al., 2004). Две отделни проучвания (на Godbout и сътр. (Godbout et al., 2010) и на Pivonello и сътр. (Pivonello et al., 2009) еднопосочно демонстрират дълготрайно нормализиране на кортизоловите нива при 30-40% от пациентите, лекувани с Каберголин в средна доза 2.1 мг седмично.

Друго проучване - на Ferriere и сътр. показва овладяване на хиперкортизолизма при 20-25% от пациентите с БК при използвана относително ниска доза – 1.5 мг седмично. Освен това при отговарящите на лечението пациенти се е наблюдавало обратно развитие на елементите на метаболитния синдром, както и намаляване на размерите на аденома (Cooper et al., 2018). Независимо от първоначалното добро повлияване, обаче е настъпил escape от терапевтичния ефект (Godbout et al., 2010; Ferriere et al., 2017).

Предимство на Каберголин е предполагаемата му безопасна употреба при бременни жени. Освен това, медикаментът се отличава с относително добра поносимост. Клапните нарушения, докладвани при лечение с допаминови агонисти при болни с Паркинсонова болест, не са потвърдени при проучвания върху пациенти с хиперпролактинемия, лекувани с Каберголин в значително по-ниски дози (Drake et al., 2014). Дозите, използвани при БК също са по-ниски от тези при болест на Паркинсон, но все пак са по-високи от тези, използвани при пациенти с хиперпролактинемия. Samble и сътр. препоръчват ехокардиографски скрининг при всички пациенти, приемащи Каберголин в дози по-високи от 2 мг седмично.

- **Соматостатин-рецепторни аналози:** Соматостатинът е пептиден хормон, който играе ключова роля в ендокринната регулация (Colao et al., 2011). Осъществява ефектите си посредством 5 различни рецептора (SSTR 1-5), които са широко разпространени в човешкия организъм. Кортикотропните аденоми експресират най-вече SSTR тип 5, но също и 1 и 2 (Nielsen et al., 2001; Batista et al., 2006; van der Hoek et al., 2005).

Пасиреотид към днешна дата е единственият соматостатинов аналог, одобрен за лечение на БК в Европа и САЩ. Отличава се с висок афинитет към SSTR 5. Schorohl и сътр. докладват нормализиране на СУК при 50% от пациентите на 12-ия месец и при 35% - на 24-ия месец от лечение с Пасиреотид. Pivonello и сътр. в скорошно проучване върху пациенти с лек до умерен хиперкортизолизъм показват нормализиране на СУК при 68%

от тях, като междуременно е регистриран и положителен ефект по отношение на теллото, висцералното затлъстяване, липидния профил, но едновременно с това и влошаване на гликемичния контрол (Pivonello et al., 2019). Друго проучване потвърждава дългосрочния ефект от употребата на Пасиреотид при пациенти с БК след неуспешна ТСА, както и такива, при които оперативното лечение е противопоказано. Страничните реакции са общи с тези на другите соматостатинови аналози, с изключение на високата честота на хипергликемия. Необходим е стриктен мониторинг на кръвната захар при лечение с медикамента особено при пациенти с наличен ЗД или предиабет. Разработен е и дългодействащ аналог – Пасиреотид ЛАР, проучванията върху който показват сходни резултати (Theodoropoulou et al., 2019). Ефектът на Пасиреотид е доказан и при пациенти със синдром на Нелсън (Daniel et al., 2018)

- **Серотонинови антагонисти**: Предполага се, че те имат директно влияние върху хипоталамичните фактори, които от своя страна стимулират секрецията на АКТХ (Suda et al., 1983). Опитите в миналото за лечение на БК с тази група медикаменти, обаче не са оправдали очакванията (Scheingart et al., 2009; Feelders et al., 2013; Cuevas-Ramos et al., 2014). Към групата спадат ципрохептадин и ритансерин.

**Ципрохептадин** е неселективен хистаминов и серотонинов антагонист. Използван в доза 24 мг дневно, се е оказал ефективен за снижаване на нивата на АКТХ в проучване с пациенти с БК. Основният му страничен ефект е бил седация (Krieger et al., 1975).

**Ритансерин** е специфичен серотонинов антагонист, показал краткотрайно повлияване при опити за лечение на пациенти с БК (Sonino et al., 1992).

- **Агонисти на ГАМК**: От тази лекарствена група опити за лечение на пациенти с БК са правени единствено с валпроевата киселина (Miller et al., 1993; Scheingart et al., 2009). В началото на осемдесетте години на миналия век няколко проучвания докладват обнадеждаващи резултати от лечение на пациенти с БК с валпроева киселина (Koppeschaar et al., 1982; Koppeschaar et al., 1984), които не са потвърдени при последващи по-задълбочени изследвания (Koppeschaar et al., 1986).

- **Резерпин** е друг медикамент от тази група с историческо значение, който е намирал приложение като средство за контролиране на хиперкортизолизма в периода на изчакване на ефекта от радиотерапия на хипофизарната област (Murayama et al., 1992).

**1.6.3.3.2.2. Ядрени рецепторни лиганди** - индиректно повлияват ХХН ос, участвайки в регулацията на ядрени рецептори (PPAR-, рецептори за ретиноева киселина).

**PPAR-γ агонисти - Тиазолидиндиони:** PPAR-γ е медиатор на функции, свързани с метаболизма и клетъчния растеж. Неговото активиране играе важна роля в глюкозния метаболизъм, диференциацията на адипоцитите, инхибиране на ангиогенезата и инхибиране на активацията на моноцити и макрофаги (Mannelli et al., 2010). На PPAR-γ агонистите са били възлагани първоначално големи надежди, базирани на ин витро изследвания, които обаче не са потвърдени при проучвания с пациенти със СК. Клиничният опит с тиазолидиндиони, в частност Розиглитазон, макар и малък, показва начални задоволителни резултати при част от пациентите. Нормализиране на кортизоловите нива се наблюдава при около 51% от пациентите, без обаче да се повлиява клиничната симптоматика, а ескаре настъпва при около 58% от пациентите, постигнали първоначално ремисия (Heaney et al., 2004; Ambrosi et al., 2004; Morcos et al., 2007). Няма влияние и по отношение на контрола на туморния растеж (Mullan et al., 2006). За разлика от Розиглитазон, Пиоглитазон не се е оказал ефикасен при пациенти с БК (Suri et al., 2005).

- **Деривати на ретиноевата киселина** намират широка употреба в дерматологията и при някои злокачествени заболявания. Ретиноевата киселина е лиганд за Nur77/Nurr1 рецептор, който участва във физиологичната стимулация на АКТХ от CRH. Тя инхибира клетъчната пролиферация и индуцира клетъчна смърт при кортикотропни аденоми. Обнадеждаващи за резултатите от проучвания върху животни, но засега няма достатъчно изследвания върху хора (Castilloetal., 2006).

#### **1.6.3.3.3. Антагонисти на глюкокортикоидния рецептор**

**Мифепристон** е неселективен антагонист на глюкокортикоидния рецептор с висок афинитет (повече от 3 пъти по-висок от този на Дексаметазон и повече от 10 пъти от този на кортизола) (Bertagna et al., 1984). Инхибиращият ефект на Мифепристон върху действието на кортизола се наблюдава както на периферно, така и на централно ниво (Johanssen et al., 2007; Bertagna et al., 1984). Има бързо начало на действие и е подходящо средство при остро настъпили усложнения на хиперкортизолизма (например остра психоза) (Fleseriu et al., 2012 c). Проучване с Мифепристон е показало подобряване на ЗД и АХ при съответно 60% и 40% от пациентите със СК (Fleseriu et al., 2012 c). При 88% от тях са описани странични реакции – гадене, повръщане, главоболие, умора, артралгии. Хипокортицизъм и хипокалемия, макар и редки, са тежки нежелани лекарствени реакции (Fleseriu et al., 2014). Необходим е стриктен контрол и бърза реакция при евентуална

хипокортикална криза, защото в случай на такава, заместването с глюкокортикоиди може да не даде веднага желаните ефекти (Raux-Demay et al., 1990). В допълнение, високото ниво на кортизола може да задълбочи хипокалемията, която от своя страна бързо отговаря на лечение със спиронолактон (Chu et al., 2001).

Мифепристон действа като антагонист и на прогестероновия рецептор, като води до хиперплазия на ендометриума при жени (Fleseriu et al., 2013). Участва в множество лекарствени взаимодействия поради влияние върху CYP450 ензимните системи (Morgan et al., 2013).

**Релакорилант** е селективен антагонист и модулатор на глюкокортикоидния рецептор, който за разлика от Мифепристон няма отношение към прогестероновия рецептор. Резултати от фаза I на клинично проучване с 81 здрави доброволци са вече публикувани (Hunt et al., 2018). Релакорилант е понесен добре в дози до 500 мг дневно. Към момента са в ход фази II (Hunt et al., 2018) и III на проучване, в които участват и пациенти с надбъбречни форми на СК.

#### 1.6.3.3.4. Комбинирано лечение

При тежки форми на хиперкортизолизъм със сериозни усложнения за избягване на страничните реакции на лекарствата, приложени във високи дози, е рационално комбинирането на 2 или повече медикамента с цел постигане на адитивен ефект и биохимична ремисия (Braun et al., 2020). Комбинацията на Кетоконазол и Метирапон например води до намаляване на страничния ефект - хиперандрогенемия при жени на терапия само с Метирапон. По-голяма част от подобни проучвания са провеждани при пациенти с БК.

Освен това, при комбинирано лечение може да се изяви адитивен или синергичен ефект. При едновременно лечение с допаминов и SSTR агонист, например, е докладван синергичен ефект по отношение на инхибиране растежа на кортикотропния аденом (Rocheville et al., 2000). В голямо мултицентрово проучване върху пациенти с БК добавянето на Каберголин към Пасиреотид е довело до двойно по-голям брой на пациенти, постигнали ремисия или общо 40% от участниците. Освен това за разлика от монотерапия с Каберголин, при комбинираното лечение с Пасиреотид не е наблюдаван escape феномен (Pivonello et al., 2009; Godbout et al., 2010; Ferriere et al., 2017). При пациенти със СК на базата на АКК, Метирапон може успешно да бъде добавен към

Митотан за постигане на по-бързо нормализиране на кортизоловите нива (Claps et al., 2018).

Механизмът на действие, най-честите странични ефекти и използвани дози на най-употребяваните медикаменти за лечение на СК са представени в таблица 5.

**Таблица 5.** Механизъм на действие, странични ефекти и допустими дози на най-често използваните медикаменти за лечение на СК.

	Механизъм и начало на действие	Странични ефекти	Дози
	Инхибитори на стероидогенезата		
Кетоконазол	Инхибиция на 11 $\beta$ -хидроксилаза (синтез на кортизол), С 17-20 лиаза (андрогени), 17- и 18-хидроксилаза, блокира синтеза на холестерол (основно LDL); бързо начало на действие	ГИТ, хепатотоксичност, хипогонадизъм при мъже, обриви, изисква стомашна киселинност, лекарствени взаимодействия	400-1600 мг дневно, прием на всеки 6-8 часа, перорална употреба
Метирапон	Инхибиция на 11 $\beta$ -хидроксилаза (синтез на кортизол); бързо начало на действие	ГИТ, хирзутизъм, отоци, артериална хипертония, хипокалиемия, обриви	500 мг до 6000 мг дневно, прием на 6-8 часа, перорална употреба
Митотан	Адренолитик, одобрен за употреба при АКК; бавно начало на действие	ГИТ, ЦНС, гинекомастия, ↓ левкоцити, ↓ T4, ↑ CBG, ↑ трансаминази, ↑ LDL, лекарствени взаимодействия	250 мг – начална доза, след което 500-8000 мг дневно, перорална употреба
Етоמידат	Инхибиция на 11 $\beta$ -хидроксилаза, на 17-хидроксилазата и по-слаб ефект върху С 17-20 лиазата	Дълбоко седирание, анестезия, изисква мониториране в интензивен сектор	Първоначален болус и титриране на дозата, <0.1 мг/кг/час и.в.

Хипофизно-насочени медикаменти			
Каберголин	Допаминов рецепторен агонист	Астения, замаяност, ГИТ	1-7 мг седм., прием 2х седмично или ежедневно, перорално
Пасиреотид	Соматостатинов рецепторен агонист (тип 1, 2, 3 и 5)	ГИТ, хипергликемия, холелитиаза, преходно ↑ трансаминази, ↑ QT	600 мкг 2 пъти дневно, подкожно приложение
Глюкокортикоид - рецепторни антагонисти			
Мифепристон	Глюкокортикоид-рецепторен антагонист (тип 2)	Хипокортицизъм, умора, гадене, повръщане, артралгии, главоболие, артериална хипертония, хипокалиемия, отоци, ендометриална хиперплазия, менструални нарушения	300-1200 мг дневно, перорална употреба

#### 1.6.3.3.5. Критерии за биохимичен контрол при медикаментозно лечение на СК.

При различни проучвания са използвани различни критерии ([Pivonello et al., 2015](#); [Lacroix et al., 2015](#)), но надделява мнението, че СУК е подходящ индикатор за постигната ремисия. Според съвременните гайдлайни той е добър маркер за оценка на отговора към терапията с изключение на лечението с антагонисти на глюкокортикоидния рецептор ([Fleseriu et al., 2014](#)). В проучване на Petersenn и сътр. върху голяма кохорта от пациенти с БК ([Petersenn et al., 2014](#)) нивата на СУК са били изключително вариабилни и не са корелирали с клиничната картина. Освен това вариабилността е била по-отчетлива при по-високите стойности на СУК. В други проучвания слюнченият кортизол в полунощ е показал много по-голяма точност от другите изследвани маркери – СУК, серумен кортизол, АКТХ и експресен блокаж, при диагностициране на рецидив ([Nieman et al., 2015](#); [Carroll et al., 2016](#)). Предложен е вариант с 2-4 измервания на слюнчен кортизол в

различни дни за потвърждаване на активност на заболяването (Findling et al., 2016). Необходими са допълнителни проучвания за определяне на най-точния маркер за оценка на биохимичния контрол на заболяването при провеждане на медикаментозна терапия.

#### **1.6.3.4. Оперативно лечение на надбъбреците**

Представява алтернативно лечение на втора линия при БК, особено при пациенти, които не са се повлияли от всички останали методи или се нуждаят от овладяване на хиперкортизолизма в спешен порядък (Pivonello et al. 2008; Newell-Price et al., 2006; Biller et al., 2008; Miller et al., 1993; Tritos et al., 2011; Bertagna et al., 2009; Beauregard et al., 2002; McLaughlin et al., 2011; Liu et al., 2007; Kelly et al., 2007; Aghi et al., 2008; Blevins et al., 2009; Liubinas et al., 2011).

Обикновено се извършва двустранна адреналектомия, целяща бързо повлияване на клиничната симптоматика чрез отстраняване на източника на синтеза на кортизол. Един широко използван метод в миналото, в днешно време има второстепенна роля при пациенти с персистираща или рецидивираща БК, които не толерират медикаментозно лечение, както и такива с тежък и продължителен хиперкортизолизъм, които биха имали полза от бързо овладяване на състоянието (Pivonello et al. 2015). Резултати от проучвания, извършени между 1972 и 2014 г. демонстрират постигане на хормонален контрол при 78.9-100% от пациентите (Nagesser et al., 2000; Vella et al., 2001; Porpiglia et al., 2004; Mikhail et al., 2006; Chow et al., 2008; Smith et al., 2009; Ding et al., 2010; Osswald et al., 2014; Raffaelli et al., 2014). Липсата на такъв най-често се дължи на остатъчна адренална тъкан вследствие на технически затруднения при изпълнението на интервенцията (Assalia et al., 2004; Young et al., 2007; Gumbs et al., 2006; Ritzel et al., 2013)

Друга възможност е осъществяване на едностранна адреналектомия, последвана от радиотерапия на хипофизата (Андреева М., 1984; Nagesser et al., 2000). Целта е постигане на ремисия без хипокортицизъм и без опасност от прогресия на кортикотропния аденом или разгърнат синдром на Нелсън (Nagesser et al., 2000).

#### **1.6.4. Исторически преглед на терапевтичните подходи при пациенти с БК в България**

Проблемът за лечението на персистиращата и рецидивираща БК остава актуален и широко изследван, тъй като и до днес няма окончателно становище относно най-подходящия лечебен метод. С натрупването на клиничен опит и познания по отношение на етиопатогенезата на СК, през годините са въвеждани различни терапевтични стратегии, акцентът върху които се е изменял периодично. Българската ендокринологична школа винаги е следвала световните тенденции и е била неделима част от общите усилия за подобряване на грижите за пациентите с тази рядка патология. Страната ни е дала своя ценен принос за оценката на ефикасността на различните терапевтични подходи чрез анализа на информацията на електронната база данни на УСБАЛЕ „Акад. Ив Пенчев“, съдържаща над 90% от всички български пациенти със СК. Проследяването на тенденциите в лечението на СК за периода 1965 г.-1984 г. е представено в предходна дисертация (Андреева М, 1984). Последователността на въвеждане и превес на конкретните терапевтични подходи за цитирания 20-годишен период е както следва:

- Двустранна субтотална адреналектомия
- Едностранна тотална и контралатерална субтотална адреналектомия
- Двустранна тотална адреналектомия
- Едностранна адреналектомия
- Едностранна тотална адреналектомия в комбинация с телегаматерапия на хипофизата с обща доза 4000-5000 рада
- Едностранна тотална адреналектомия в комбинация с телегаматерапия на хипофизата и големи дози резерпин
- Телегаматерапия на хипофизата в обща доза 4000-5000 рада
- Телегаматерапия в комбинация с високи дози резерпин – по 1.5-2 мг дневно в продължение на 3 до 8 месеца.

От изброените по-горе медикаментозни средства за цитирания 20 г. период са прилагани метирапон (само като диагностично средство, тъй като не е бил разрешен за употреба в България), митотан, аминоклутетимид, кетоконазол, резерпин, допаминови агонисти (бромокриптин, доста по-късно каберголин), серотонинови антагонисти (ципрохептадин), агонисти на ГАМК (натриев валпроат). Основните терапевтични стратегии след 1984 г., в това число и най-съвременните методи на лечение и

резултатите, до които са довели при нашите пациенти, са разгледани в настоящото ретроспективно проучване.

Лечението на СК остава предизвикателство и понастоящем. Както радикалното, така и медикаментозното лечение не водят до пълно излекуване на повечето пациенти. Това е причината въпросът за качеството на живот при тези болни да добие широка популярност и да се превърне в тема, на която са посветени многобройни съвременни проучвания.

## **2. Оценка на качеството на живот при пациенти със СК**

Има различни дефиниции за „качество на живот“. Според определението на СЗО то представлява възприятието на отделния индивид за неговата позиция в живота в контекста на културната и ценностна система, в която живее, както и във връзка с неговите цели, очаквания, стандарти и тревоги ([WHOQOL](#)). С други думи, качеството на живот е субективно понятие и отразява индивидуалното определение на човека за благополучие (включващо физически, емоционален и социален аспект, както и очакванията на индивида) ([Webb et al., 2017](#)).

Качество на живот е широко използвано понятие, което привлича все повече интересите на клиницисти и изследователи в последните години. Когато става дума за измененото от дадено заболяване качество на живот, някои автори предпочитат по-конкретизиращи термини като „свързано със заболяването качество на живот“. То може да бъде дефинирано като „аспектите от усещането за благополучие, които са свързани или повлияни от съответното заболяване или прилаганото за него лечение“ ([Ebrahim et al., 1995](#)).

Безспорно е влиянието на нелекувания хиперкортизолизъм върху качеството на живот на пациентите. Експесивните кортизолови нива сами по себе си и в комбинация с придружаващите заболявания, до които водят, имат отрицателно въздействие върху различните аспекти на качеството на живот – физически и психически ([Webb et al., 2008](#); [van Aken et al., 2005](#); [Wagenmakers et al., 2012](#)).

### **2.1. Придружаващи заболявания, свързани с хиперкортизолизма**

2.1.1. Сърдечносъдовите заболявания представляват водеща причина за смъртност при пациенти със СК ([Feelders et al., 2012](#)).

#### 2.1.1.1. Съдови заболявания

Атеросклерозата на съдовете е основното състояние от този спектър, свързано със СК. Дебелината на интима-медия на каротидната артерия, силен предиктор за системна атеросклероза, е сигнификантно повишена при активен хиперкортизолизъм и корелира положително с наличието на висцерално затлъстяване и инсулинова резистентност както преди, така и след постигане на ремисия (Faggiano et al., 2003).

#### 2.1.1.2. Артериална хипертония (АХ)

АХ е често срещана при СК (55-85% от пациентите с БК) и представлява сериозен фактор за развитието на сърдечносъдови увреждания (Feelders et al., 2012). Ключовият механизъм за развитието ѝ представлява активирането на минералокортикоидния рецептор от ексцесивните кортизолови нива (Isidori et al., 2015b). Други фактори са: активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), повишен синтез на вазоконстриктори и понижен на вазодилататори, увеличен ударен обем на сърцето, повишена чувствителност към катехоламини (Zacharieva et al., 2005; Zacharieva et al., 2004 a; Zacharieva et al., 2004 b)

Лечението на хипертонията е тясно свързано с лечението на хиперкортизолизма (Isidori et al., 2015 b, Zacharieva et al., 1998; Захариева и сътр., 2005) От друга страна, хипертонията може да персистира и след постигане на биохимична ремисия на СК. Като вероятни причини се посочват едновременно наличие на есенциална хипертония или трайна съдова увреда от продължителното влияние на ексцесивните кортизолови нива (Isidori et al., 2015).

#### 2.1.1.3. Коагулационни нарушения

Хиперкортизолизмът стимулира синтеза на множество тромбогенни фактори като фибриноген от черния дроб, фактор на von Willebrand от ендотелните клетки, PAI 1 (Trementino et al., 2010). Повишени са и нивата на хомоцистеин и са понижени тези на таурина (Terzolo et al., 2004).

#### 2.1.1.4. Сърдечни увреждания

За разлика от съдовите увреждания, сърдечните не са така подробно проучени при СК. Описани са абнормна геометрия на лявата камера и левокамерна хипертрофия (Pereira et al., 2010). Тези нарушения вероятно са частично (Pereira et al., 2010) или напълно (Toja et al., 2012) обратими след нормализиране на кортизоловите нива и постигане на дългосрочна ремисия, независимо от артериалната хипертония.

Повишена е честотата на исхемична болест на сърцето (ИБС) при пациенти след успешно лечение на хиперкортизолизма, особено при млади жени, които остават

високорискови за миокарден инфаркт дори и след дълготрайна ремисия ([Barahona et al., 2013](#)).

### 2.1.2. Метаболитен синдром

СК в своята основа представлява разгърната и тежка форма на метаболитен синдром с предполагаема ключова роля на кортизоловия излишък в патогенезата му ([Chanson et al., 2010](#)).

Честотата на центрипеталното затлъстяване и наднормено тегло за СК е от порядъка съответно на 32-41% и 21-48%. ([Feelders et al., 2012](#)), като промяната в телесните пропорции не е напълно обратима след постигане на ремисия. В допълнение пациентите имат неблагоприятен адипоцитокинов профил, който персистира и след овладяване на хиперкортизолизма ([Feelders et al., 2012](#)).

Честотата на нарушения глюकोзен толеранс (НГТ) е от порядъка на 21-64%, а на захарния диабет (ЗД) – 20-47%, като въглехидратните нарушения в голяма степен претърпяват обратно развитие след постигане на еукокортизолизъм ([Feelders et al., 2012](#), [Андреева и сътр., 1997](#)). Лечението на ЗД при СК често е трудно и изисква както глюकोзо-понижаващи медикаменти (особено инсулинови очувствители), така и нормализиране на кортизоловите нива ([Munir et al., 2010](#)).

Дислипидемия се среща при 38-71% от пациентите със СК. Това е най-рядкото сред метаболитните нарушения при СК и което претърпява най-драстично подобрене след постигане на ремисия ([Feelders et al., 2012](#)). Характеризира се основно с повишени нива на общия холестерол, на LDL-холестерол и понижени нива на HDL-холестерол и по-рядко с хипертриглицеридемия. Постигането на ремисия на хиперкортизолизма води до сигнификантно подобрене на липидния профил и съответно редуциране на сърдечносъдовия риск ([Greenman et al., 2010](#)). Важно е да се спомене, че някои адренално-насочени медикаменти, които се използват в лечението на хиперкортизолизма, могат да влошат показателите на липидния профил или да участват в лекарствени взаимодействия с липидопонижаващите средства ([Greenman et al., 2010](#)).

### 2.1.3. Остеопороза

Най-засегната е трабекуларната кост, особено прешленните тела, като спонтанни вертебрални фрактури се наблюдават при около половината от пациентите със СК. Честотата на фрактурите е по-голяма при мъжете, отколкото при жените ([Feelders et al., 2012](#)). Като цяло остеопороза се наблюдава по-често при адреналните форми на СК в

сравнение с БК. След успешно лечение и нормализиране на кортизоловите нива, възстановяването на понижената костна плътност продължава дълго (6-9 години) и никога не достига до нормални стойности (Feelders et al., 2012).

#### 2.1.4. Инфекциозни заболявания

Склонността към повишена честота на инфекциозни заболявания не е изненадваща, имайки предвид имunosупресивния ефект на кортизола. Състоянието е напълно обратимо след успешно лечение на хиперкортизолизма (Lionakis et al., 2003).

#### 2.1.5. Психични нарушения

Психичните нарушения допринасят съществено за повишената смъртност при пациенти със СК. Те са значим фактор за влошеното качество на живот и трудно могат да бъдат повлияни преди овладяване на хиперкортизолизма. В частност, депресията и генерализираната тревожност са наблюдавани при 54-81% от тях (Feelders et al., 2012). Изключително важна за терапевтичното поведение е диференциалната диагноза между депресия в контекста на СК и депресивен епизод, усложнен с картината на псевдо-Кушинг състояние.

Психичните нарушения не претърпяват пълно обратно развитие след постигане на ремисия на хиперкортизолизма (Sonino et al., 2001). Наблюдавано е дори повишаване на честотата на суицидните мисли (Dorn et al., 1997).

#### 2.1.6. Неврокогнитивни нарушения

Морфологични промени в централната нервна система, изразяващи се в намаляване на мозъчния обем (най-вече атрофия на хипокампа), са докладвани при всички форми на СК (Pivonello et al., 2015). Засегнати са краткосрочната памет и когницията. Структурите на мозъка, отговарящи за когнитивните функции са богати на глюкокортикоидни рецептори. Предполага се, че патологичното въздействие на вече съществувал хиперкортизолизъм не се възстановява напълно след постигане на биохимична ремисия (Feelders et al., 2012).

## 2.2. Методи за оценка на качеството на живот при пациенти със СК

Съществуват различни инструменти за оценка на свързано с дадено заболяване качество на живот. При избор на съответна методика основният критерий е тя да бъде валидирана и да се отличава с добри психометрични качества. На тези критерии в голяма степен отговарят въпросниците, които могат да бъдат разделени основно на 2 типа – генерични и специфични за дадено заболяване (Santos et al., 2019).

Генеричните въпросници са подходящи при сравнение между пациенти с всякакъв тип заболявания и здрави контроли. Когато се измерва качество на живот при определено заболяване с този тип въпросници е възможно пропускането на специфични аспекти от конкретната симптоматика (Webb et al., 2017). С тази цел са създадени специфичните за дадена болест въпросници. Те са по-чувствителни при улавяне на симптоми на конкретна болест, но не са приложими при никоя друга болест. Следователно, те са изключително полезни при провеждане на лонгитудинални проучвания в популации с конкретно заболяване (например при проследяване на конкретен пациент) или за сравнение между различни пациенти с еднакво заболяване (Webb et al., 2017; Webb et al., 2018).

Създадени са 2 специфични въпросника за оценка на качеството на живот при пациенти със СК. CushingQol е кратък, състои се от 12 въпроса с доказани добри психометрични качества (Webb et al., 2008; Santos et al., 2012; Nelson et al., 2013). Първоначално е считан за еднодименсионален, но допълнителни анализи са разграничили 2 субскали – психическа и психологическа (Tiemensma et al., 2016). Скорошно изследване показва, че интерпретацията на някои от въпросите от психологическата скала е силно повлияна от националната принадлежност (Winter et al., 2018). Вторият въпросник – Tuebingen Cushing's disease quality of life inventory (Tuebingen CD-25) се състои от 26 въпроса, които са разделени в 6 различни скали – депресия, сексуална активност, околна среда, хранителни навици, телесни пропорции и когниция (Milian et al., 2012). При този въпросник по-ниският скор отговаря на по-добро качество на живот (за разлика от CushingQol). Като цяло той е използван при по-малко на брой проучвания, но достатъчно, за да гарантират добрите му психометрични свойства – надеждност, валидност, чувствителност на промяна (Milian et al., 2013; Milian et al., 2015). Налице е силна корелация при сравнение на скоровете на двата специфични въпросника за хиперкортизолизъм ( $R = -0.733$ ) (Milian et al., 2015).

Съществува и друг тип въпросници, които не са типични въпросници за качество на живот, но въпреки това измерват отделни негови аспекти като придружаващи заболявания, тревожност, депресия, умора, сън, болка, самооценка ([Webb et al., 2017](#)).

**Таблица 6.** Различни въпросници, които могат да бъдат използвани за оценка на качеството на живот при пациенти с БК/СК ([Santos et al., 2019](#)).

Генерични въпросници за оценка на качеството на живот		Notingham Health Profile (NHP) Short Form-36 (SF-36) Short Form-12 (SF-12) (SF-36 in a short form) Psychological General Well Being Scale (PGWBS) EuroQoL-5D (EQ-5D) World Health Organization Quality of Life BREF (WHOQoL-BREF)
Специфични въпросници		CushingQoL Tuebingen Cushing's disease quality of life inventory (Tuebingen CD-25)
Оценка на отделни аспекти от качеството на живот:	Депресия	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Beck Depression Inventory-II (BDI-II)
	Тревожност	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Beck Anxiety Inventory (BAI) State Trait Anxiety Inventory (STAI)
	Умора	Checklist individual strength Questionnaire (CIS) Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)
	Самооценка	Rosenberg's questionnaire
	Сексуална Функция	Female Sexual Function Index (FSFI) International Index of Erectile Function (IIEF-5)
	Болка	Mc Gill Pain Questionnaire
	Умора	Checklist Individual Strength Questionnaire
	Сън	Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) Insomnia Severity Index

### 2.3. Предиктори на влошеното качество на живот при пациенти със СК

Множество проучвания са проведени на тази тема, от които са идентифицирани и изведени различни предиктори за влошеното качество на живот при пациентите с хиперкортизолизъм, обобщени в таблица 7.

Таблица 7. Предиктори на влошено качество на живот при пациенти със СК.

<b>Модифицируеми фактори</b>	<b>Немодифицируеми фактори</b>
Женски пол ( <a href="#">Webb et al., 2017</a> ; <a href="#">Lindsay et al., 2006</a> ; <a href="#">van Aken et al., 2005</a> ; <a href="#">Wagenmakers et al., 2012</a> )	Депресивен епизод при поставяне на диагнозата ( <a href="#">Valassi et al., 2011</a> ; <a href="#">Valassi et al., 2018</a> )
Активно заболяване ( <a href="#">Webb et al., 2017</a> ; <a href="#">Papoian et al., 2016</a> ; <a href="#">Carluccio et al., 2015</a> ; <a href="#">Valassi et al., 2018</a> )	Настоящ депресивен епизод ( <a href="#">van Aken et al., 2005</a> ; <a href="#">Valassi et al., 2017</a> ; <a href="#">Vermalle et al., 2018</a> )
Забавяне на диагнозата ( <a href="#">Carluccio et al., 2015</a> )	Настояща тревожност ( <a href="#">van Aken et al., 2005</a> )
Хипокортицизъм ( <a href="#">van Aken et al., 2005</a> ; <a href="#">Sarkis et al., 2019</a> )	Дисфункционални стратегии за преодоляване на трудности ( <a href="#">Siegel et al., 2016</a> )
Радиотерапия ( <a href="#">Papoian et al., 2016</a> )	Ниска самооценка ( <a href="#">van Aken et al., 2005</a> )
Хипопитуитаризъм (31, <a href="#">van Aken et al., 2005</a> )	Висок ИТМ ( <a href="#">Carluccio et al., 2015</a> )
Напреднала възраст (35, <a href="#">van Aken et al., 2005</a> ; <a href="#">Siegel et al., 2016</a> )	
Възраст при поставяне на диагнозата ( <a href="#">Valassi et al., 2018</a> ; <a href="#">Colao et al., 2012</a> )	
Лек спад в кортизоловите нива след операция ( <a href="#">Milian et al., 2015</a> )	
Наличие на повече от 2 придружаващи заболявания ( <a href="#">Milian et al., 2013</a> )	
Малка продължителност на ремисията ( <a href="#">Wagenmakers et al. 2012</a> )	

#### 2.4. Качество на живот при пациенти с активен хиперкортизолизъм

Доказано е, че хиперкортизолизмът в активна фаза влошава качеството на живот на пациентите (Valassi et al., 2011; Webb et al., 2008; Milian et al., 2013; Papoian et al., 2016; Vega-Beyhart et al., 2019; Carluccio et al., 2015; Valassi et al., 2018; Lindsay et al., 2006; van Aken et al., 2005; Wagenmakers et al. 2012; Valassi et al., 2017; Vermalle et al., 2018; Siegel et al., 2016; Tiemensma et al., 2011; Sarkis et al., 2019). Няма значима разлика в качеството на живот на пациентите с различни форми на СК, оценено чрез въпросниците CushingQoI и EuroQoI според данни на ERCUSYN (Valassi et al., 2011; Valassi et al., 2018).

Пациенти с БК имат най-лошо качество на живот в сравнение с всички други нелекувани хипофизарни аденоми при оценка с въпросника SF-36 (Sarkis et al., 2019), което е още по-осезателно при персистиращи и рецидивирани форми (Lindholm et al., 2001). Съществува ясна негативна корелация между стойността на СУК и менталния скор на въпросника (Vega-Beyhart et al., 2019).

Медикаментозното лечение може да изиграе важна роля за подобряване на качеството на живот. При проучване с Пасиреотид, в което са участвали 162 пациенти с БК, е регистрирано повишение на скор на въпросника CushingQoI с 11.1 точки 12 месеца след включване на лечението (Webb et al., 2014). Допълнителен анализ е открил положителна корелация между стойността на СУК, ИТМ и теглото и подобряване на депресията (Webb et al., 2014). При друго проучване върху малък брой пациенти, при които са използвани няколко медикамента последователно, не е доловена статистически значима разлика в качеството на живот 80 дни по-късно. Подобриенето е настъпило след 1 година при трима от тях, които са продължили с терапията, което предполага, че ефектът на медикаментозната терапия може да се очаква да настъпи в по-дългосрочен план (van der Pas et al., 2012).

Безспорно е, че диагнозите от психиатричния спектър влияят негативно върху качеството на живот на пациентите (Keskin et al., 2018). Депресията е типична част от клиничната картина на СК и може да бъде сред най-ранните изяви (Arnaldi et al., 2003; Sonino et al., 2001). Според данни на ERCUSYN тя се наблюдава при около 38% от новодиагностицираните, като честотата ѝ нараства с времето при нелекувани пациенти (Valassi et al., 2011). При използване на специфични диагностични критерии голям депресивен епизод е диагностициран при 50-80% от пациентите с активно заболяване

(Santos et al., 2017). Тревожността е друго състояние, което е значимо по-често срещано при пациенти със СК в сравнение с общата популация (Santos et al., 2014). В проучване на тази тема диагнозата генерализирано тревожно разстройство е била поставена при 79%, а паническо разстройство – при 3-37% от пациентите със СК (Santos et al., 2017). Наблюдават се също и мания и хипомания (в 3-30% от случаите) и психотични разстройства (при 8% от пациентите с хиперкортизолизъм) (Santos et al., 2017). Всички изброени състояния неминуемо водят до влошено качество на живот.

Когнитивните функции са друга важна сфера, която значително страда при пациенти със СК, като най-силно е увреждането на паметта, но засегнати са още и езекутивните функции, говорът, моторните функции и др. (Resmini et al., 2016). Има доказателства за негативното влияние на хиперкортизолизма върху мозъчни структури – намален обем на хипокампа е налице при пациенти с активно заболяване (Starkman et al., 1992). Освен това се наблюдава промяна в концентрациите на различни мозъчни невротрансмитери (Khat et al., 1999), процеси на демиелинизация (Pires et al., 2015) и променена активност на различни мозъчни структури, свързани с емоциите (Langenecker et al., 2012).

#### 2.5. Качество на живот при пациенти със СК след постигане на ремисия

Пациенти със СК в ремисия имат значимо по-добро качество на живот в сравнение с пациентите с активен хиперкортизолизъм, оценено чрез специфични за заболяването и чрез генерични въпросници (Santos et al., 2012 Lindsay et al., 2006). Процесът на подобряване може да отнеме месеци до години след приложено успешно лечение и преминава през етап на влошаване в ранния постоперативен период (Webb et al., 2008). Това се дължи на синдрома на отнемане, който се развива след успешна хирургична интервенция и който се възприема по-леко от пациентите, ако бъдат предварително подготвени (Nieman et al., 2015).

Персистирането на придружаващи заболявания (хипертония, дислипидемия, висцерално затлъстяване, захарен диабет) може също да играе важна роля в липсата на повлияване на влошеното качество на живот след постигане на биохимична ремисия (Milian et al., 2013). Освен това поддържането на стабилен контрол на някои хронични заболявания (например ЗД) изисква специфично допълнително лечение и промени в начина на живот, които могат допълнително да повлияят усещането за благополучие на пациентите.

Перцепцията по отношение на състоянието на ремисия/активно заболяване може да се разминава с реалния биохимичен профил на пациента. В проучване със 102 пациенти с БК чрез въпросника CushingQoI качеството на живот е било по-добро при пациентите, които са определяли себе си като здрави в сравнение с тези, на които субективното усещане е било като за активно заболяване. Изказано е мнение, че това може да се дължи на разминаване между хормоналната и психологическата ремисия, като втората вероятно настъпва по-бавно (Santos et al., 2019).

Пациенти с БК, които са лекувани чрез двустранна адреналектомия се отличават с по-лошо качество на живот от останалите, при които са използвани други методи на лечение (основно по отношение на болката, общото състояние и социалната сфера, оценени чрез SF-36). Сред тях е по-висока честотата на депресията, оценена чрез въпросника BDI. Основен предиктор в конкретния случай е хипокортицизмът (Sarkis et al., 2019).

При пациенти с БК след оперативно лечение на хипофизата хипопитуитаризмът е независим предиктор за влошено качество на живот (van Aken et al., 2005). Освен това след постигане на ремисия болните се отличават с по-голяма честота на депресия, тревожност, апатия и раздразнителност в сравнение със здрави контроли. Депресията (измерена чрез HADS) корелира положително с продължителността на ремисията, докато раздразнителността (измерена чрез Irritability scale) е свързана с приложението на радиотерапия, а апатията (измерена чрез Apathy scale) – с нивото на образование (Tiemensma et al., 2010 a).

Установено е персистиране на трайното нарушение на когнитивните функции след успешно лечение на БК. Това е потвърдено при проучвания, проведени в рамките на 1 година (Dorn et al., 2000; Forget et al., 2002), 3 години (Forget et al., 2016) и в дългосрочен план след постигната ремисия (Santos et al., 2015; Ragnarsson et al., 2012; Tiemensma et al., 2010 b; Crespo et al., 2014).

### **III. Цел и задачи**

#### **1. Цел**

Целта на дисертационния труд е да се изследва ефектът на различни терапевтични подходи при пациенти със СК и отражението на лечението и други фактори върху качеството на живот на болните чрез специфичен въпросник CushingQoL.

#### **2. Задачи**

1. Да се анализира информацията от клиничната електронна база данни на пациенти с хиперкортизолизъм, преминали през един третичен клиничен център за 50-годишен период. Да се анализират следните параметри:

а/ разпределението на пациентите по етиологични форми

б/ средната възраст на болните при поставяне на диагнозата за всяка форма на СК.

в/ разпределението по пол при отделните форми на СК

2. Да се изследват еволюцията и ефикасността на различните терапевтични подходи в рамките на разглеждания 50-годишен период.

3. Да се идентифицират потенциалните фактори, които оказват влияние върху изхода от лечението

4. В срезово и в проспективно проучване да се оцени качеството на живот със специфичен въпросник CushingQoL и повлияването му от различни фактори:

а/ етиологична форма, активност на заболяването, пол, възраст, придружаващи заболявания и биохимични показатели при пациенти с всички форми на СК;

б/ въздействието на постоперативния хипопитуитаризъм, радиотерапията и изходната стойност на АКТХ върху качеството на живот при пациенти с БК;

в/ значението на хормоналната ремисия върху качеството на живот при пациенти с АКТХ независима форма на СК на базата на надбъбречен аденом

## **IV. Пациенти и методи**

**1. Ретроспективен анализ на различните терапевтични подходи, използвани при пациенти със СК и съответстващите им резултати спрямо българска електронна база данни.**

### **1.1. Електронна база данни**

Електронната база данни е създадена от екип учени, докторанти и информатици подръководството на проф. д-р Димитър Чаръкчиев, в рамките на научни проекти финансирани от Медицинския университет – София и от „Фонд научни изследвания“ към Министерството на образованието и науката. Базата позволява регистрацията на следните структурирани данни при всяка отделна хоспитализация на пациента: медико-административни данни, пол, възраст, диагнози, етиологична форма на СК, придружаващи заболявания, основни клинични симптоми, характерни за заболяването (катаболни признаци, центрипетално преразпределение на мастната тъкан, артериална хипертония, въглехидратни нарушения и др.), данни от статуса, гинекологична анамнеза, фамилна анамнеза, всички извършени лабораторни изследвания, инструментални визуализиращи методи (хипофизарни, надбъбречни), 24-часово холтер-мониторинг на артериалното налягане, ултразвуково изследване на щитовидната жлеза, прилагано лечение – вид, доза, период на приложение, генетичен анализ, настъпили усложнения в хода на заболяването (сърдечно-съдови, хипопитуитаризъм и др.).

Клиничната база данни отговаря на европейски и международни стандарти, касаещи електронния здравен запис, управление на епизода и приемствеността на грижите. Тя дава възможност за генериране и представяне на архетипи на клинично-лабораторни показатели и групиране на пациентите в хомогенни групи. Създаването и функционирането ѝ е одобрено от етична комисия. Медико-административните данни могат да се копират автоматично от болничната информационна система на УСБАЛЕ, клиничните и лабораторните данни се регистрират в базата данни от квалифициран персонал. Обработването им позволява структуриране в табличен вид, като извадката може да включва определени пациенти, показатели и период, зададени от изследователите. Достъпът до базата данни е ограничен след авторизация и получаване на код и парола.

В базата данни са въведени ретроспективно всички пациенти с поставена диагноза СК, лекувани и проследявани в УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“ до края на 2016 година. Извлечена е информация от всяка отделна визита на общо 865 пациенти със СК, преминали през клиничния център в периода 1965-2016 г. От тях 732 имат данни за провеждано лечение, а 613 пациенти - за поне еднопроследяване след поне един приложен метод на лечение, което да позволи включването им в настоящото проучване. Тъй като изследването представлява неинтервенционно ретроспективно проучване (преглед на електронна база данни, където всичко вече е извършено и документирано в миналото), не е необходимо одобрението му от етична комисия. В допълнение всички пациенти, хоспитализирани в университетски болници, подписват информирано съгласие, че анонимизираните (псевдонимизирани) им данни могат да бъдат използвани с научна цел. Спазени са изискванията на Закона за защита на личните данни и Регламент (ЕС) 2016/679 на Европейския парламент и на Съвета от 27 април 2016 година относно защитата на физическите лица във връзка с обработването на лични данни.

## **1.2. Причини за използване на 2000 г. като граница, разделяща времето на проучването на 2 отделни етапа**

За да бъдем максимално коректни при представяне на резултатите от опита с различните методи на лечение на СК, използвахме 2000 г. като граница на 2 отделни периода с оглед на:

- 1) Усъвършенстване на диагностиката - след 2000 г. се въвеждат по-чувствителни и по-специфични лабораторни методи за измерване на основните биохимични показатели, използвани за поставяне на диагнозата СК и за проследяване на ефекта от лечението.
- 2) Усъвършенстване на неврохирургичните техники за трансфеноидална аденомектомия – развитието на ендоназалната ендоскопска хирургия. След 2000 г. повечето пациенти са оперирани от един висококвалифициран неврохирургичен екип, извършващ средно 120-140 ТСА годишно.
- 3) Въвеждането на нови методи на радиотерапия на хипофизата - стереотактичната радиотерапия с нейните разновидности (гама нож и кибер нож)
- 4) Въвеждане на нови медикаменти за лечение на пациентите със синдром на Кушинг;

## **2. Оценка на качеството на живот при пациенти със СК чрез специфичния за заболяването въпросник CushingQol .**

### **2.1. Дизайн на проучването**

Проучването беше разделено на две отделни части.

Първата част представлява срезово проучване върху 160 пациенти, принадлежащи към всички етиологични форми на СК, преминали през клиничния център в периода между месец май 2007 г. и месец май 2017 г.

Втората част представлява проспективно проучване върху 27 пациенти със СК на базата на надбъбречен аденом. Всички те са лекувани чрез адrenaлектомия, след която са постигнали трайна ремисия. Тези пациенти попълниха въпросника двукратно – предоперативно и при проследяването - поне 6 месеца след оперативната интервенция. Така имахме възможността да анализираме техните отговори 2 пъти (първия път по време на активност на заболяването и втория – след постигната ремисия) и да оценим влиянието на биохимичната ремисия върху свързаното с болестта качество на живот.

Проучването беше одобрено от Етичната комисия на УСБАЛЕ „Акад. Иван Панчев“.

Исключващи критерии за участие бяха екзогенен хиперкортизолизъм, онкологични и психиатрични заболявания, прием на медикаменти и субстанции, водещи до псевдо-Кушинг състояния, възраст под 18 години. Исключени бяха от общия анализ пациентите с малигнени форми на заболяването (n = 19) – ектопичен АКТХ синдром и адренален карцином, тъй като при тези 2 форми в клиничната картина често доминират симптоми, присъщи на злокачествения процес.

Тъй като СК е рядко заболяване е необходим дълъг период от време за набиране на необходимата репрезентативна извадка от пациенти в един клиничен център. Данните за всеки отделен пациент бяха екстрахираны от историите на заболяване при съответните хоспитализации. Демографски (възраст, пол), клинични (активност на заболяването, наличие на придружаващи заболявания, време от поставяне на диагнозата) и биохимични данни бяха анализирани и съпоставени със скоровете на различните субскали, както и на всеки въпрос поотделно.

### **2.2. Въпросник CushingQol**

Специален, специфичен за заболяването въпросник, беше използван за оценка на качеството на живот при пациентите със СК – CushingQol, създаден и валидиран от Сюзан Уеб и сътрудници ([Webb et al., 2008](#)). През 2009 г. получихме официално

разрешение от създателите (екипа на Проф. Сюзън Уеб от Барселона, Испания) за използване на въпросника след културална и лингвистична адаптация на български език. Той се състои от 12 въпроса, разделени в 2 скали – физическа (ФС), състояща се от 3 въпроса и психологическа (ПС), съдържаща 9 въпроса. Всеки въпрос има 5 възможни отговора, градиращи в скала от 1 до 5. Скорът е сумата от всички отговори на въпроси и може да варира от 12 (най-лошото качество на живот) до 60 точки (най-доброто качество на живот) за глобалния скор (ГС); от 3 до 15 за физическия скор; от 9 до 45 за психологическия скор. Скорът може да бъде интерпретиран, ако броят на неотговорени въпроси не надвишава 3 (25% от въпросите). За улесняване на интерпретацията на точките стандартизация на скалата от 0 (отговарящо на най-лошото качество на живот) до 100 (отговарящо на най-доброто качество на живот) може да бъде въведено чрез следната формула:

$$Y = (x - \min) / (\max - \min) \times 100,$$

където  $Y$  е преизчисления скор,  $X$  е сумата на точките от всички отговори, “min” е минимумът (min=12 за ГС, min=3 за ФС и min=9 за ПС), “max” е максималният възможен скор (max=60 за ГС, max=15 за ФС и max=45 за ПС).

Въпросите, включени във физическата и психологическата субскали, са изброени в таблица 8.

**Таблица 8. Въпроси, включени във физическата и психологичестата субскала.**

Физическа субскала	Психологическа субскала
2. Изпитвам болка, която ми пречи да водя нормален живот	1. Имам проблеми със съня (събуждам се през нощта, много трудно заспивам...)
5. Станал/а съм по-раздразнителен/на, настроението ми е променливо и изпитвам внезапни пристъпи на гняв	3. Раните ми зарастват много бавно
6. По-малко вярвам в себе си, чувствам се по-несигурен/на	4. Лесно ми излизат синини
7. Загрижен съм за промените във външния ми вид, причинени от болестта	
8. Изпитвам по-малко желание да излизам или да се срещам с близки или приятели	
9. Наложил се да прекратя обществената си дейност и заниманията през свободното време поради болестта	
10. Болестта влияе върху ежедневните ми дейности като работа или учене	
11. Трудно ми е да си спомням неща	
12. Тревожа се за здравето си в бъдеще	

### 3. Критерии за поставяне на диагноза СК

Имайки предвид дългия период на ретроспективното проучване критериите за поставяне на диагноза на заболяването, както и тези за ремисия, са претърпели множество промени през годините. В този ред на мисли нашите изводи са базирани на препоръките, които са били в сила към съответния времеви период ([Nieman et al., 2015](#); [Guignat et al., 2010](#); [Neiman et al., 2008](#); [Newell-Price et al., 1998](#)).

В началните години от ретроспективното проучване диагнозата е била поставяна на базата на повишени 17-ОН и кетостероиди, повишен СУК, нарушен циркадианен ритъм на кортизола, повишен вечерен плазмен кортизол, липса на потискане след малък

блокаж (теста на Лидъл с 2 мг Дексаметазон/ден в продължение на 2 дни).

В периода след 2000 г. от ретроспективното проучване, както и за целия *период на проучването за качеството на живот* диагнозата хиперкортизолизъм беше поставяна на базата на повишени стойности на СУК, висок серумен и/или слюнчен кортизол в полунощ и липса на потискане на серумния кортизол при експресен блокаж (тест с 1 мг Дексаметазон).

За поставяне на диагноза **БК** следните критерии трябваше да бъдат изпълнени: 1) повишен или нормален АКТХ; 2) положителни отговори на функционални тестове: голям блокаж (8 мг дневно Дексаметазон/ден за 2 дни), тест с кортикотропин рилийзинг хормон и/или с Дезмопресин; 3) положителна находка на магнитен резонанс на хипофиза и/или 4) хипокортикална реакция след трансфеноидална операция постоперативна кортикотропна недостатъчност.

За поставяне на диагноза **ектопичен АКТХ синдром** беше необходимо наличието на хормонална констелация, потвърждаваща АКТХ-зависима форма на СК; отрицателни отговори на функционалните тестове - голям блокаж (8 мг дневно Дексаметазон/ден за 2 дни), тест с кортикотропин рилийзинг хормон и/или с Дезмопресин; или хистологична верификация след оперативна интервенция за резекция на съответния тумор.

**АКТХ-независимите форми на СК** бяха потвърдени чрез потиснати стойности на АКТХ, повишени нива на СУК, серумния кортизол и/или слюнчения кортизол в полунощ; липса на супресия при експресен, малък и голям блокаж и находка в надбъбреците /аденом, хиперплазия/ от извършени образни изследвания /СТ или МРТ/.

#### **4. Категоризиране на пациентите след трансфеноидална аденомектомия**

Въз основа на клиничното състояние и резултатите от лабораторните изследвания след извършена ТСА пациентите с БК могат да бъдат категоризирани в три основни групи:

- 1) **ремисия** – дефинирана като обратно развитие на основните клинични симптоми, нормализиране на 17-ОН, кетостероиди/СУК в 24-часова урина, сутрешен серумен кортизол <138 нмол/л на първия месец след оперативната интервенция, както и стабилни нормални нива на серумния кортизол и СУК на трети и шести постоперативен месец при проследяване или наличието на надбъбречнокорова недостатъчност с нужда от поддържащо заместващо лечение; **дългосрочна ремисия** беше дефинирана като липса на клинични

признаци или симптоми на хиперкортизолизъм в рамките на поне 1 година след оперативната интервенция;

2) **рецидивираща БК** – първоначално постигната ремисия с възвръщане на съответните клиничните симптоми и биохимични отклонения на хиперкортизолизъм при проследяване;

3) **персистиращо заболяване** – пациенти, при които не е постигната ремисия след оперативно лечение.

В хода на постоперативното проследяване бяха дефинирани и три допълнителни категории пациенти:

1) **Синдром на Нелсън** - едновременно наличие на хипофизарен тумор с повишени размери спрямо предоперативните образи, персистиращи значимо повишени нива на АКТХ и хиперпигментации.

2) **Хипопитуитаризъм** – наличието на един или повече пълни или частични аденохипофизарни дефицити.

3) **Хипокортицизъм** – нисък сутрешен серумен кортизол или нужда от прием на заместващо кортикостероидно лечение.

## 5. Хормонални изследвания

Методите, използвани за определяне на плазмен, слюнчен, свободен уринен кортизол (СУК) и адренкортикотропен хормон (АКТХ) през различните периоди на ретроспективното проучване, са посочени в таблица 9.

**Таблица 9. Методи, използвани за определяне на плазмен, слюнчен, свободен уринен кортизол (СУК) и адренкортикотропен хормон (АКТХ) през различните периоди на проучването.**

Времеви интервал	Аналит	Метод
1965-1990	U 17-ОН, KS	Спектрофотометричен анализ
1965-2000	Плазмен кортизол	Спектрофотометричен анализ
1965-2000	АКТХ	РИА кит на базата на поликлонални антитела
От 2000	СУК	РИА (Immunotech, Beckman Coulter Co., Франция)
От 2000	Серумен кортизол	РИА (Immunotech, Beckman Coulter Co., Франция)
От 2000	Плазмен АКТХ	ИРМА метод ( АКТХ Thermo Scientific BRAHMS, Germany)
От 2006	Слюнчен кортизол	ЕХЛИА (Roche)

**Легенда:** U 17-ОН, KS: уринни 17-ОН и кетостероиди; СУК: свободен уринен кортизол; АКТХ: адренкортикотропен хормон; РИА: радиоимунологичен анализ; ИРМА: имунорадиометричен анализ; ЕХЛИА: електрохемилюминесцентен анализ

Поради различните методи и съответно, търговски китове, използвани през годините, референтните стойности на хормоните са различни през различните периоди. От началото на 2000 г. СУК, както и серумният кортизол, са определяни чрез високо чувствителен и специфичен РИА метод (Immunotech, Beckman Coulter Co., France). Аналитичните коефициенти за вътрешно-тестова и междутестова вариабилност за серум бяха съответно <5.8% и 9.2% , за уринни проби <9.4% и 12.6%. Аналитичната чувствителност беше 5 nM. Кръстосаната реактивност по отношение на други стероиди (алдостерон, кортикостерон, кортизон, прогестерон и др.) бе пренебрежимо ниска. Слюнченият кортизол беше определян чрез напълно автоматизиран високо чувствителен конкурентивен електрохемилюминесцентен метод с Elecsys Cortisol reagent

kit (Roche), който е въведен в рутинната практика през 2006 г. (Yaneva et al., 2004)).

От 2000 г. плазменият АКТХ е определян чрез високо-чувствителен, специфичен ИРМА метод (АКТХ Thermo Scientific BRAHMS, Germany, с аналитична чувствителност 0.26 pmol/l и функционална чувствителност 0.52 pmol/l. Тези характеристики правят възможно прецизното измерване на ниските стойности на АКТХ (<0.5 pmol/l).

## **6. Статистически методи**

Всички резултати от различните видове лечение при ретроспективното проучване бяха екстрахирани от електронната база данни, съдържаща информацията от историите на заболяване от всички хоспитализации на пациентите. За проучването за качеството на живот използвахме данните от историите на заболяване на пациентите при съответните хоспитализации. Всички анализи са извършени чрез IBM SPSS Statistics ver. 23. За описанието на данните и статистическите изводи бяха използвани дескриптивни методи и методи на статистически изводи.

*Дескриптивни методи:* Количествените методи бяха описани чрез N (брой на наблюденията), средна аритметична или медиана в зависимост от разпределението, стандартно отклонение, минимална и максимална стойност. За описанието на качествените методи бяха използвани N (брой на наблюденията) и относителна честота на разпределението, представено в проценти.

*Методи на статистически изводи:* Тестът на Shapiro-Wilk беше използван за определяне на нормалност на разпределението. При наличие на 2 групи бяха използвани или *t-тест* на Student или *непараметричния тест* на Mann-Whitney, в зависимост от разпределението на извадката. При повече от 2 групи беше приложен *дисперсионен анализ (еднофакторен ANOVA)*. Проверката на хипотези при качествените променливи беше извършена чрез  $\chi^2$  *тест* и *точния критерий* на Fisher. *Корелационните коефициенти* на Pearson (*r*) или на Spearman (*rho*) бяха приложени при изследване на взаимовръзките между променливите. *Линеен регресионен анализ* беше използван за количествена оценка на зависимостта между различни променливи. Решението за отхвърляне на нулева хипотеза (за липсата на разлика) бе приемано при наблюдавана значимост (p-стойност) по-малка от 0.05 (първоначално зададено ниво на значимост) във всички анализи, с изключение на регресионните, където беше използвана p-стойност по-малка от 0.1.

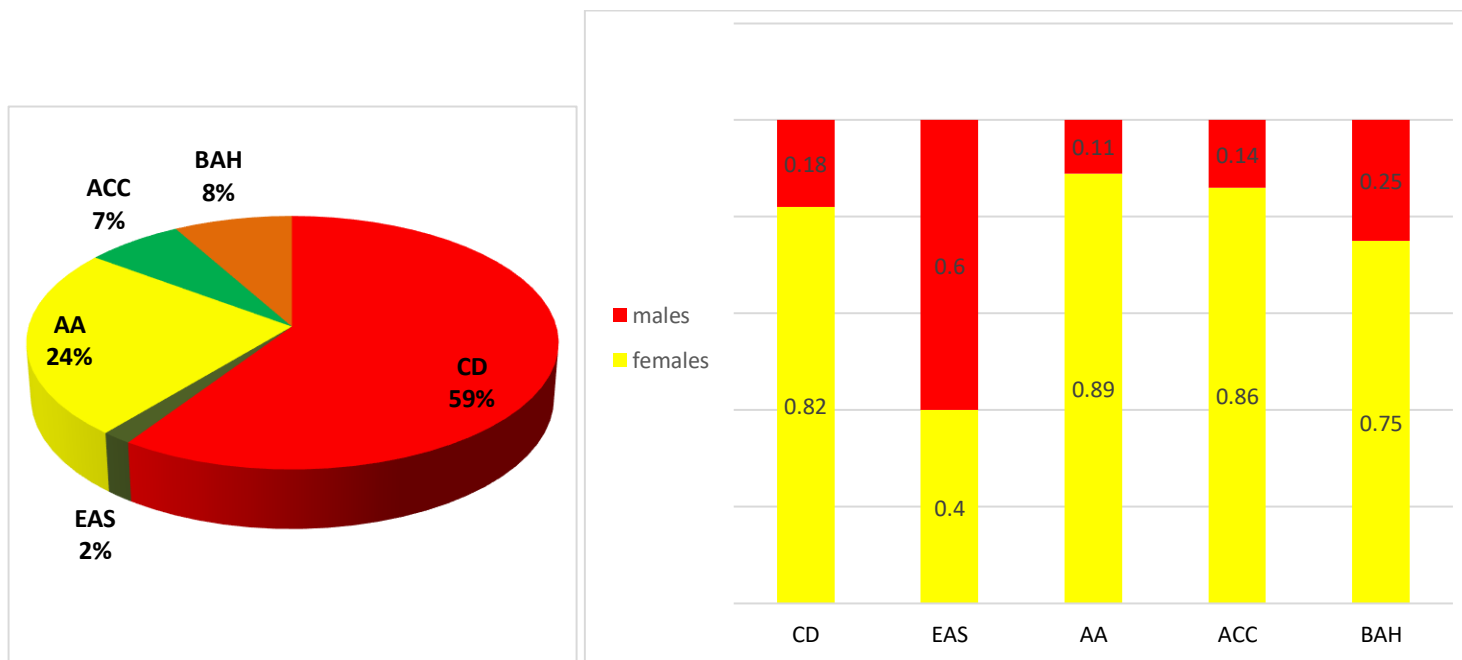
## V. Резултати

### 1. Ретроспективен анализ на различните терапевтични подходи, използвани при пациенти с различни форми на СК.

#### 1.1. Характеристики на пациентите със СК, включени в проучването

Данните от всички хоспитализации на 613 пациенти с потвърдена диагноза СК, процентното разпределение според етиологичната форма (61% с АКТХ-зависима и 39% с АКТХ-независима форма), средната възраст при поставяне на диагнозата и отношението мъже:жени при различните форми, са представени на фигура 2.

**Фигура 2. Процентно разпределение по етиологична форма и отношение мъже:жени при всички етиологични форми на СК.**



Легенда: БК – Болест на Кушинг, ЕАКТХС – ентопичен АКТХ синдром; НА – надбъбречен аденом; АКК – адренокортикален карцином; АІМАН – АКТХ-независима надбъбречнокорова хиперплазия, n = брой пациенти; ВД = възраст при поставяне на диагноза: години - mean ± SD, (min-max)

Микроаденом беше подлежаща причина за БК при 91% от пациентите (n = 330), а макроаденом – при 9% (n = 34).

Децата (повечето от които на възраст между 10 и 18 години) представляваха само 9% (n = 56) от всички участници в проучването. Около 55% (n = 31) от тях бяха диагностицирани с БК. Останалите 45% (n = 25) бяха с АКТХ-независима форма на СК,

от които 18 случая се дължаха на надбъбречни аденоми, 2 – на АКК и 5 – на двустранна надбъбречна хиперплазия (2 от които – двустранна пигментна нодуларна надбъбречна болест като компонент на комплекса на Карни).

## 1.2. Терапевтични подходи

### 1.2.1. Оперативно лечение на хипофизата

За целия период на проучването общо 242 пациенти с потвърдена диагноза БК са били подложени на оперативно лечение – 236 са претърпели трансфеноидална аденомектомия (ТСА) и 6 – транскраниална аденомектомия (ТКА). Оперативното лечение е било лечение на първа линия при 74% от пациентите ( $n = 180$ ), останалите 26% са били първоначално подложени или на радиотерапия (6%,  $n = 13$ ) или са били лекувани медикаментозно преди операцията (20 %,  $n = 49$ ). Около 40% от всички интервенции са били извършени преди 2000 г. (общо 94 или 2.6 годишно), а останалите 60% - след 2000 г. (общо 148 или 9.2 годишно).

За целия период на наблюдение ремисия е постигната при 74% от оперираните пациенти чрез трансфеноидален достъп, а при сравнение между двата анализирани периода - 67% за операциите преди 2000 г. и 78% след 2000 г. ( $p=0.0059$ ). Дългосрочна ремисия е била постигната при 64% ( $n=155$ ) от пациентите (при тях е персистирала биохимична ремисия при последната проследяваща визита), при 10% ( $n=25$ ) от пациентите с първоначално постигнати ремисии заболяването е рецидивирало, а 26% ( $n=62$ ) изобщо не са постигнали ремисия – персистираща БК. Реоперация е била извършена при 14% ( $n=33$ ) от случаите с успешен изход при 36% от пациентите. Само 3.7% ( $n=9$ ) от активните след втората операция са били подложени на трета с резултат 30% постигнати ремисии. Съответните резултати са представени на фигура 3.

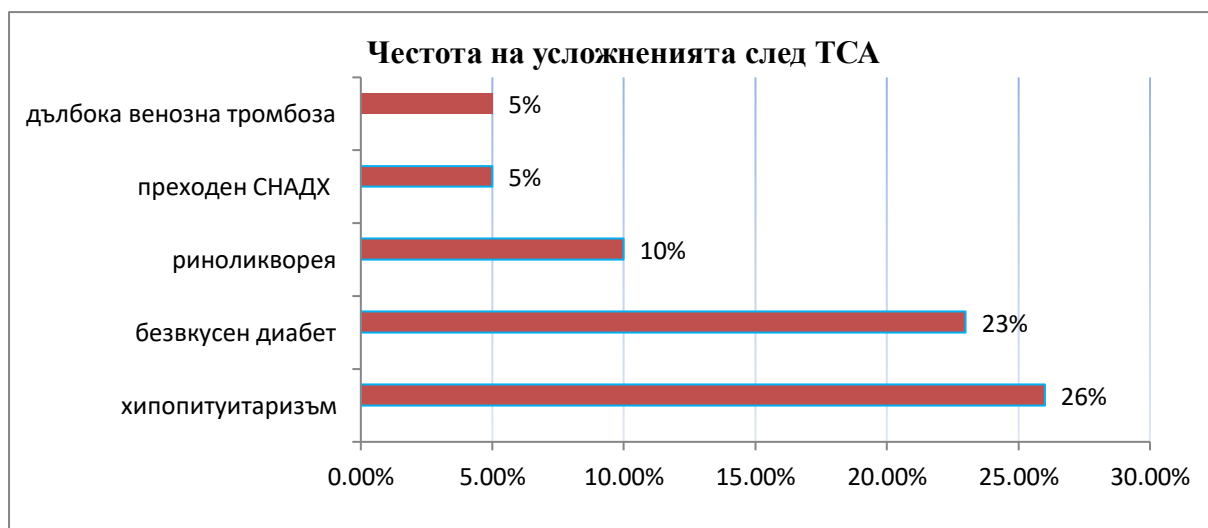
**Фигура3.** Проценти на ремисия след първа, втора и трета ТСА



Легенда: ТСА – трансфеноидална аденомектомия

Най-честите наблюдавани странични реакции след ТСА и тяхната честота са представени на фигура 4.

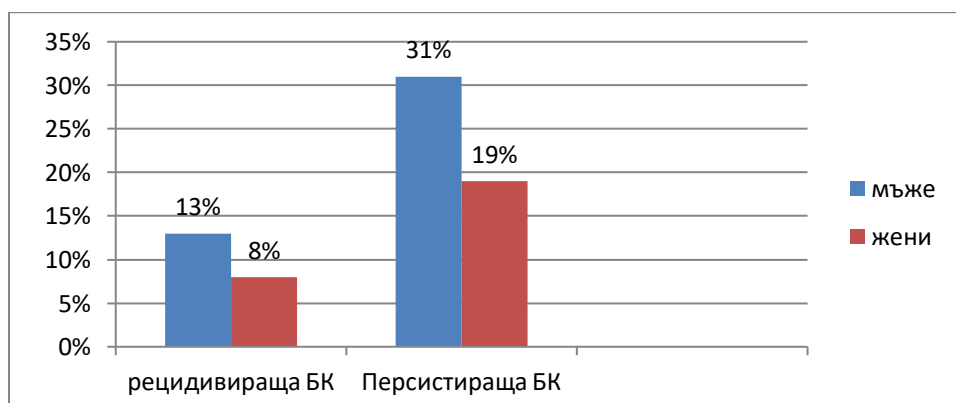
**Фигура 4.** Странични реакции след ТСА и тяхната честота



Легенда: ТСА – трансфеноидална аденомектомия

По-голям бе процентът на пациенти с рецидивираща и персистираща БК сред мъжете в сравнение с жените – съответно 13% срещу 8% ( $p=0.152$ ) и 31% срещу 19% ( $p=0.044$ ) (фигура 5.).

**Фигура 5.** Честота на рецидивираща и персистираща БК сред мъжете в сравнение с жените



Умерена отрицателна корелация се наблюдаваше между стойностите на АКТХ предоперативно и процента на постигнати ремисии – колкото по-висок бе АКТХ, толкова по-малък бе процентът на постигнати дългосрочни ремисии (Pearson's  $r = -0.5$ ;  $p < 0.005$ ).

## **1.2.2. Оперативно лечение на надбъбречните жлези**

### **1.2.2.1. АКТХ-зависими форми на СК**

Двустранни адреналектомии са били извършени при 37 пациенти с АКТХ-зависими форми на СК (36 пациенти с БК и 1 пациент с ектопичен АКТХ синдром), всички в периода преди 2000 г. Почти 1/3 от тези случаи ( $n=13$ ) са имали предшестваща неуспешна ТСА. Увеличаване на размерите на тумора е наблюдавано при 50% ( $n=18$ ) от пациентите, подложени на двустранна адреналектомия. Истински синдром на Нелсън се е развил при 25% ( $n=9$ ), при 7 от които двустранната адреналектомия е била лечение на първа линия. Едностранна адреналектомия е била избор на лечение при 16 пациенти с БК (всички в периода 1970 г. – 1980 г.) в комбинация с радиотерапия на хипофизата и адювантна медикаментозна терапия, с резултат – 50% постигнати ремисии.

### **1.2.2.2. АКТХ-независими форми на СК**

*Двустранна адреналектомия:* От всички пациенти с двустранна надбъбречна хиперплазия 66% ( $n=33$ ) са претърпели двустранна адреналектомия.

*Едностранна адреналектомия:* При всички пациенти с надбъбречен аденом ( $n=148$ ) и 98% от пациентите с АКК ( $n=40$ ) това е било лечение на първа линия: общо 188 едностранни адреналектомии (124 левостранни и 65 десностранни) са извършени за 50-годишния период на проучването.

Пациентите със СК на базата на аденом на надбъбрека се считат за радикално излекувани след съответната адреналектомия.

Всички пациенти с карциноми на надбъбреците са били подложени на адреналектомия като първа линия на лечение с изключение на един, който поради много авансирала болест е бил директно насочен към онкологичен център за лечебна химиотерапия, след което е изгубен от проследяване. По отношение на другите 40 пациенти с надбъбречен карцином: 1 от тях е починал от сепсис като усложнение на оперативната интервенция, 8 пациенти (20%) са развили далечни метастази в рамките на година от поставяне на диагнозата на фона на терапия с митотан в комбинация с класическа химиотерапия, 9

пациенти (22%) са развили ранни рецидиви независимо от адювантната терапия с митотан (7 от тях са били оперативно отстранени, при двама е приложено лъчелечение в надбъбречното ложе). За пациентите с рецидиви 5-годишната преживяемост е била 33% (3 от 9), а за тези с метастатична болест – 37% (3 от 8). 15 пациенти са имали само една хоспитализация и за изгубени от проследяване след поставяне на диагнозата и насочване за хирургично лечение; при 7 пациенти (17%) е било постигнато радикално излекуване (липса на рецидиви и/или метастази в рамките на 5-годишно проследяване) след навреме поставена диагноза и осъществена адреналектомия с последващо адювантно лечение с митотан.

**Фигура 6.** Резултати при 5-годишно проследяване на пациенти с АКК



Легенда: АКК – адренокортикален карцином

Не е изключено част от пациентите с адренални карциноми, диагностицирани в България в рамките на периода на проучването, да са били насочени първоначално към онкологични центрове, поради което изобщо да не фигурират в базата данни на нашия клиничен център.

### 1.2.3. Медикаментозно лечение

Дозите на медикаментите, процентите на постигнати ремисии и най-честите наблюдавани странични реакции са представени в таблица 10.

**Таблица 10. Терапевтични схеми, дози на лекарствата, съответни проценти на ремисия и най-често наблюдавани странични реакции.**

	Терапевтични схеми; Средна доза [min-max]		Проценти на ремисия (%)		Най-често наблюдавани странични реакции
			АКТХ-зависим СК	АКТХ-независим СК	
<b>Кетоконазол</b>	Монотерапия 600 мг дневно [200-1200 мг]		60% (30/50)	47% (9/19 БАХ) 100% (4/4 БАХ)	гастроинтестинални (10%), екстремно повишаване на чернодробните ензими (8%), мъжки хипогонадизъм (2%)
	Комбинирана терапия 600 мг [400-800 мг]	Митоган	50% (3/6)		
		Каберголин	75% (3/4)	NA	
		Каберголин Митоган	100% (4/4)	NA	
		Каберголин Аминоглутетимид	75% (3/4)	NA	
<b>Митоган</b>	Монотерапия 3 г дневно [1 – 9 г дневно]		(1/1) CD  (3/3) EAS	64% (9/14 БАХ) 17% (7/41 АКК)*	гадене (42%); повръщане (12%); анорексия (32%), хиперхолестеролемия (30%), неврологични нарушения (2%)
	Комбинирана терапия 1.5 г дневно [1 – 3 г дневно]	Каберголин	100% (11/11)		
		Кетоконазол	50% (3/6)	100% (4/4 БАХ)	
		Каберголин Кетоконазол	100% (4/4)	NA	
<b>Аминоглутетимид</b>	Комбинация с Кетоконазол и Каберголин		75% (3/4)	NA	летаргия, замаяност, замъглено зрение, гастроинтестинални нарушения (използван е само в комбинирана терапия)
<b>Пасиреотид</b>	Монотерапия 1.2 мг дневно		25% (1/4)	NA	гастроинтестинални странични ефекти при 3 от общо 5 пациенти, двама от тях – с данни за влошаване на глюкозния толеранс.
	Комбинирана терапия-1.2 г дневно	Каберголин	(1/1)	NA	
<b>Каберголин</b>	Монотерапия 1.5мг седм. [0.5-2.5]		20% (2/10)	NA	замаяност, гадене, ортостатизъм (изключително рядко)
	Комбинирана терапия 1.5 мг седм. [0.5-2.5]	Митоган	(11/11)	NA	
		Кетоконазол	75% (3/4)	NA	
		Митоган Кетоконазол	100% (4/4)	NA	
		Аминоглутетимид Кетоконазол	75% (3/4)	NA	
<b>Бромокриптин</b>	Монотерапия 7.5 мг [2.5 - 10 мг]		20% (4/20)	NA	Леко гадене, ксеростомия, назална конгестия, ортостатизъм
		Розиглитазон	(1/1)	NA	

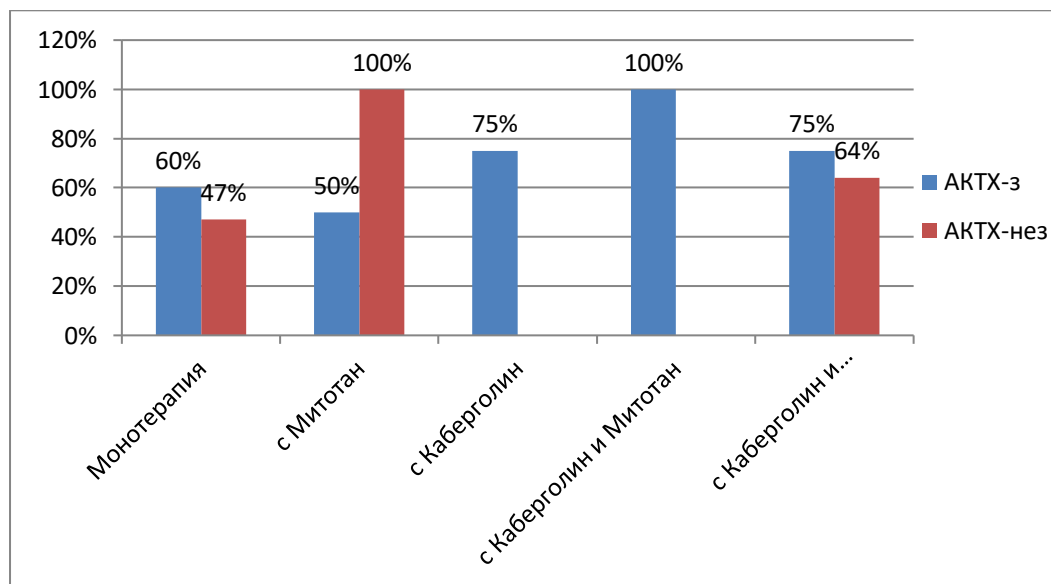
Тиазолидин-диони	Монотерапия	8 мг дн.			Не са регистрирани странични ефекти
		Пиоглитазон [30-45 мг дн.]	(0/5)	NA	

**Легенда:** СК: синдром на Кушинг; БК- Болест на Кушинг; ЕАКТХС: Ектопичен АКТХ синдром; АКК – адренкортикален карцином; БАХ – билатерална адренална хиперплазия; NA – not applicable; \*5-годишна преживяемост;

### 1.2.3.1. Медикаментозно лечение, насочено към надбъбреците

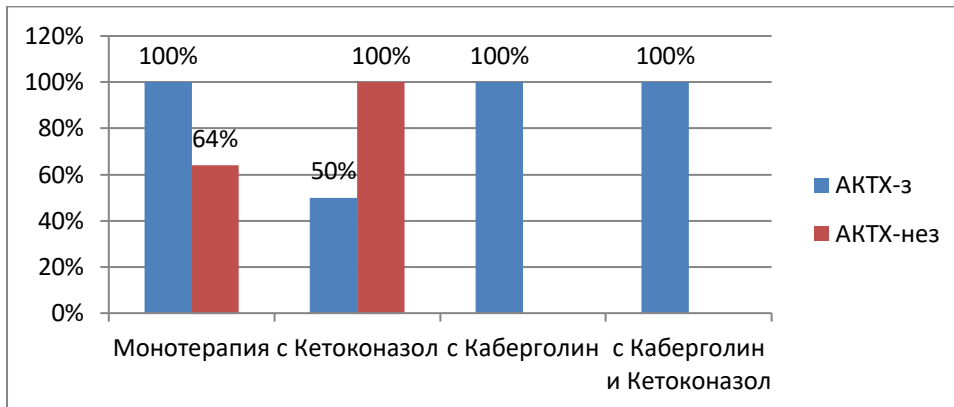
**Кетоконазол** е бил използван общо при 91 пациенти (68 с АКТХ-зависима и 23 с АКТХ-независима форма на СК) - като монотерапия (при 50 пациенти с АКТХ-зависим и 19 с АКТХ-независим СК) или в комбинация с други терапевтични средства. Използваните дози са в диапазона от 200 до 1200 мг дневно. Странични реакции са развили 20% от пациентите, но само при 8% от тях се е наложило преустановяване на лечението с медикамента (7 от тях поради екстремно повишение на чернодробните ензими) (Табл. 10).

**Фигура 7.** Проценти на постигнати ремисии при лечение с Кетоконазол като монотерапия и в различни комбинации при пациенти с АКТХ-зависими и АКТХ-независими (двустранна надбъбречнокорова хиперплазия) форми на СК



Лечение с **митоган** е приложено при 80 пациенти: 25 с АКТХ-зависим СК (30% от които с ектопичен АКТХ синдром след резекция на тумора и 6% с БК) и 59 пациенти с АКТХ-независим СК (100% от случаите с карцином на надбъбрека и 7% с двустранна надбъбречна хиперплазия). Средната дневна доза е била в диапазона от 1 г до 9 г дневно (най-високите дози са използвани при пациенти с АКК). По-лош комплайанс е наблюдаван при пациенти с АКК в сравнение с тези с БК (вероятно поради таргетните по-високи плазмени концентрации на медикамента при първите).

**Фигура 8.** Проценти на постигнати ремисии при лечение с Митоган като монотерапия и в различни комбинации при пациенти с АКТХ-зависими и АКТХ-независими (двустранна надбъбречнокорова хиперплазия) форми на СК



**Аминоглутетимид** е бил използван като адювантно лечение след ТСА при 4 пациенти с БК в тройна комбинация с Кетоконазол и допаминов агонист. При проследяване трима от тях са постигнали дългосрочна ремисия, а при четвъртия впоследствие е извършена двустранна адреналектомия (Табл. 10).

**Комбинация от 2 блокера на стероидогенезата:** 10 пациенти са получили Митоган в комбинация с Кетоконазол (6 от тях с БК след неуспешна ТСА и 4 с АКТХ-независими форми на СК) поради недостатъчен ефект на последния като монотерапия в максимално толерирани дози (Табл. 10).

**Метирапон** никога не е бил регистриран в България.

### 1.2.3.2. Медикаментозно лечение, насочено към хипофизата

**Бромокриптин** е бил приложен при 20 пациенти с БК, диагностицирани и проследявани преди 2000 г. като допълнително лечение до изчакване на ефекта от радиотерапията, което затруднява анализа относно независимия ефект на медикамента. Със съответния терапевтичен подход са постигнати ремисии само при около 20% от

пациентите. В повечето случаи честите странични реакции към медикамента са довеждали до понижаване на комплайанса на пациентите и съответно на ефекта му (Табл. 10).

**Каберголин** е бил приложен при 33 пациенти с БК в дози от 0.5 мг до 2.5 мг седмично със значително по-добра поносимост от Бромокриптин. Няма регистрирани сериозни странични реакции, в това число и клапни нарушения, по време на проследяването. Ремисии са постигнати при 20% от пациентите, получавали Каберголин като монотерапия. В 70% от случаите Каберголин е бил част от комбинирана терапия с блокери на стероидогенезата (митотан, кетоконазол и аминоклутетимид), като 94% от тях са били в хормонална ремисия при последната проследяваща визита.

**Пасиреотид** е използван за лечение при само 5 пациенти с БК – 3 от тях не са отговорили на лечението, 1 – пълен респондер и 1 – частичен респондер. При последния ремисия е постигната с добавяне на Каберголин (Табл. 10).

**Тиазолидиндиони (ТЗД):** Розиглитазон е предписан като втора линия на лечение в доза 8 мг дневно след неуспешна ТСА при 1 пациент с отличен ефект по отношение на хормоналните показатели. След оттеглянето му от пазара са правени опити за овладяване на хиперкортизолизма с пиоглитазон, който е предписан на общо 5 пациенти от нашата кохорта, но с незадоволителен ефект (Табл. 10).

Други медикаменти, които е редно да бъдат споменати, макар и само с историческо значение в лечението на СК, са резерпин (приложен при 70 пациенти с БК) и депакин (при 14 пациенти с БК), използвани след радиотерапия и неуспешна ТСА.

**1.2.3.3. Глюкокортикоид-рецепторният антагонист Мифепристон** никога не е бил регистриран в България.

#### **1.2.4. Радиотерапия на хипофизата**

Ефективността на радиотерапията беше оценена при 74 пациенти с БК, при 46% (n = 34) от тях след неуспешна операция, при 36% (n = 27) като единствено приложено лечение (по-ранните случаи преди въвеждането на ТСА) и при 18% (n = 13) като предоперативно лечение. Конвенционална фракционирана радиотерапия беше приложена при 66 пациенти: 91% (n = 62) от тях (всички преди 2000 г.) са били лекувани с конвенционална телегаматерапия (TGT, Cobalt gamma-rays) и 9% (n = 4) след 2000 г. – с линеен ускорител (LINAC, high-energy X-rays and electrons). Стереотактична радиотерапия е приложена при 6 пациенти (при 4 – гама нож, при останалите двама –

кибер нож).

**Таблица 11.** Брой пациенти, подложени на различните варианти радиотерапия.

Вид радиотерапия	Конвенционална фракционирана радиотерапия		Стереотактична радиотерапия	
	Конвенционална телегаматерапия	Линеен ускорител	Гама нож	Кибер нож
Брой пациенти	62	4	4	2

Процентът на постигнати с радиотерапия в комбинация с други видове лечение ремисии като цяло е 88% за целия период с отчетена значителна разлика в процентите на постигнати ремисии преди и след 2000 г.: съответно 74% срещу 95%. При по-голямата част от пациентите ремисията е настъпила приблизително 2.5 – 3 години след процедурата. Най-често наблюдаваните странични реакции, свързани с това лечение при нашата кохорта пациенти, бяха хипопитуитаризъм (30%), сърдечносъдови инциденти (10%), неврокогнитивни нарушения (5%) и мозъчни тумори (1.5% - 1 пациент с менингиом, диагностициран 7 години след конвенционална телегаматерапия с обща доза 54 Gy). Резултатите са представени на фигура 9.

**Фигура 9.** Странични реакции след радиотерапия на хипофизата и тяхната честота

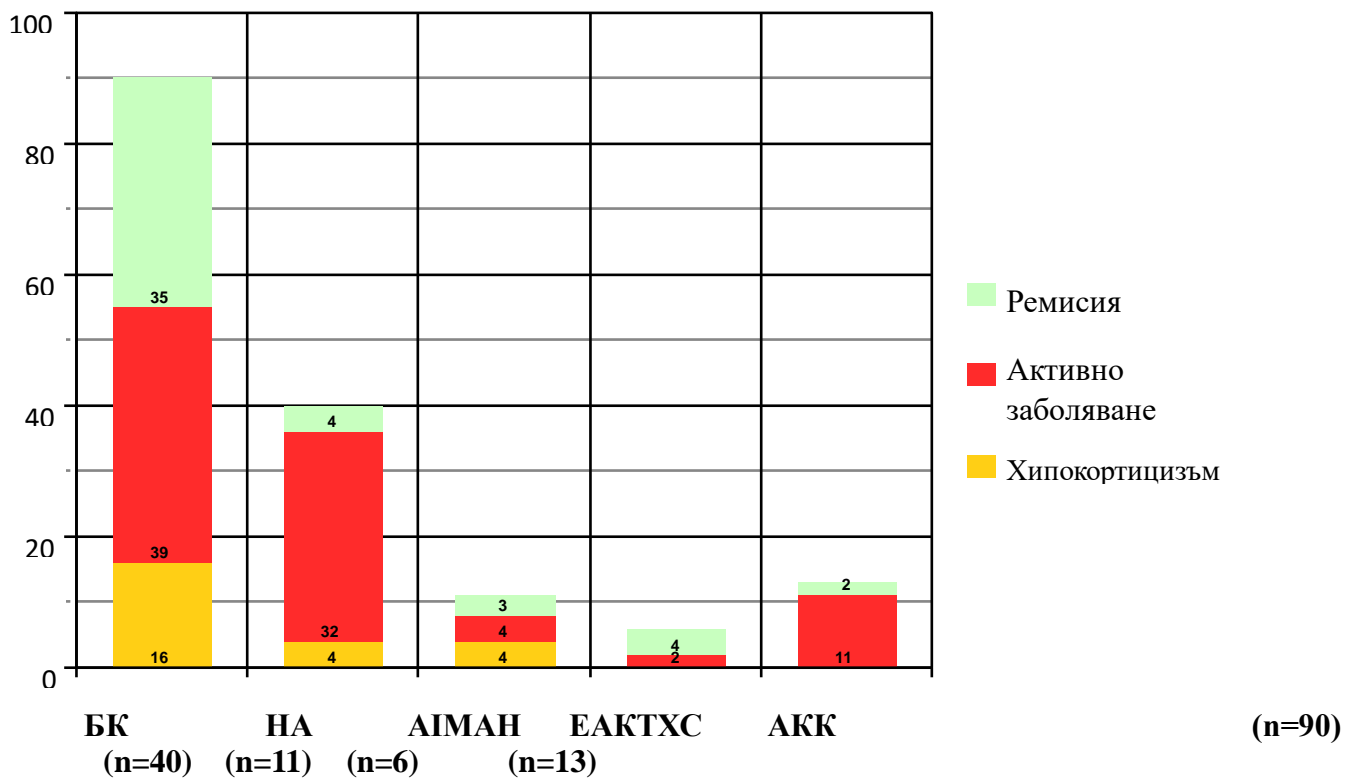


## 2. Оценка на качеството на живот при пациенти със СК чрез въпросника CushingQol.

### 2.1. Срезово проучване

Общо 160 пациенти със СК попълниха въпросника в рамките на 10-годишен период (между месец май 2007 и месец май 2017 г.). Разпределението спрямо етиологичната форма и активността на заболяването е показано на фигура 10.

**Фигура 10. Разпределение на пациентите спрямо етиологичната форма и активността на заболяването**



**Легенда:** БК – Болест на Кушинг, ЕАКТХС – ентопичен АКТХ синдром; НА – надбъбречен аденом; АКК – адренокортикален карцином; АІМАН – АКТХ-независима надбъбречнокорова хиперплазия.

Средните скорове (mean  $\pm$  SD) при пациентите с ектопичен АКТХ синдром бяха: за ГС -  $46.18 \pm 8.9$ , ФС-  $41.6 \pm 15.2$ , ПС-  $47.7 \pm 8.99$ , за пациентите с адренкортикален карцином: ГС-  $48.26 \pm 22.5$ , ФС-  $47.2 \pm 23.5$ , ПС-  $51.3 \pm 24.6$ . Тъй като при тези 2 форми в клиничната картина доминират симптоми, които са повлияни от основното заболяване и не са типични за хиперкортизолизма, съответните пациенти не бяха включени в проучването.

Тъй като пациентите със СК с надбъбречен произход бяха разпределени в малки отделни подгрупи, ние ги анализирахме като една обща група. Характеристиките на изучаваните пациенти са показани в таблица 12.

**Таблица 12. Демографски, клинични и биохимични характеристики на изучаваните пациенти (n = 141) със СК, разделени в 3 групи спрямо активността на заболяването.**

	Активно заболяване (n=69)	Ремисия (n=72)	
		Еукортизолизъм (n=48)	Хипокортизолизъм (n=24)
Етиология: хипофизна/ надбъбречна форма; брой	39/30	35/13	16/8
Пол (женски), брой (%)	63 (91.2%)	39 (79.6%)	22 (91%)
Възраст, год. (mean $\pm$ SD)	$47.4 \pm 13$	$45.6 \pm 11.59$	$49 \pm 11$
Време от поставяне на диагноза (год.)	$3.18 \pm 4.52$	$9.69 \pm 8.05$	$11.33 \pm 12$
СУК (нмол/24часа)	417.7 (76 – 2000)	132 (25 – 210)	45 (19 – 207)
Артериална хипертония	57 (83%)	30 (63%)	4 (17%)
Захарен диабет	26 (38%)	20 (42%)	3 (13%)
Остеопороза	18 (26%) *	6 (12.5%) **	11 (45%) ***
Дислипидемия	47 (68%)	24 (50%)	10 (42%)

Легенда: Липсващи данни за: \* 27 пациенти; \*\*13 пациенти; \*\*\* 4 пациенти

В групата на пациентите с БК (n=90) 9 пациенти са били облъчени, 18 са имали рецидиви след постигната ремисия и 7 са били с хипопитуитаризъм.

**2.1.1. Сравнителен анализ на скоровете от различните субскали, както и на отделните въпроси на CushingQol при пациентите със СК спрямо етиологичната форма на заболяването.**

Скоровете, както глобалният, така и скорът на двете субскали на въпросника, бяха по-ниски при пациенти с БК в сравнение с надбъбречните форми, без обаче да се достига статистическа значимост. Скорът не се различаваше значимо и за нито един от отделните въпроси (табл. 13)

**Таблица 13. Сравнителен анализ на скоровете от различните субскали, както и на отделните въпроси на CushingQol при пациентите със СК според етиологичната форма и активността на заболяването.**

	Етиологична форма		p	Активност на заболяването		p
	Болест на Кушинг	Надбъбречни форми		Активно заболяване	Ремисия	
<i>Глобален скор</i>	45.2 ± 18	47.8 ± 23	0.5	44.9 ± 18	47.4 ± 23	0.2
<i>Физически скор</i>	43.2 ± 23	46 ± 25	0.5	43.5 ± 23	44.8 ± 25	0.3
<i>Психологически скор</i>	45.9 ± 19	48.4 ± 24	0.2	45.3 ± 19	48.3 ± 24	0.2
<i>Сън</i>	2.71	2.6	0.6	2.7	2.7	0.8
<i>Болка</i>	2.91	3.14	0.3	3.1	2.9	0.9
<i>Заздравяване на раните</i>	2.96	3.46	0.06	3.1	3.1	0.7
<i>Лесна поява на синини</i>	2.5	2.6	0.06	2.4	2.7	0.2
<i>Радразнителност</i>	2.89	2.86	0.7	2.8	2.9	0.8
<i>Увереност в себе си</i>	3	3.12	0.9	2.9	3.2	0.2
<i>Външен вид</i>	2.46	2.28	0.6	2.2	2.5	<b>0.04</b>
<i>Свободно време</i>	2.9	2.94	0.4	2.7	3.1	0.2
<i>Социални активности</i>	3.38	3.48	0.9	3.38	3.45	0.2
<i>Всекидневни дейности</i>	3.04	2.94	0.7	3.0	2.99	0.4
<i>Памет</i>	3.12	3.38	0.7	3.15	3.27	0.5
<i>Загриженост за здравето в бъдеще</i>	2.07	2.3	0.2	2.0	2.3	0.1

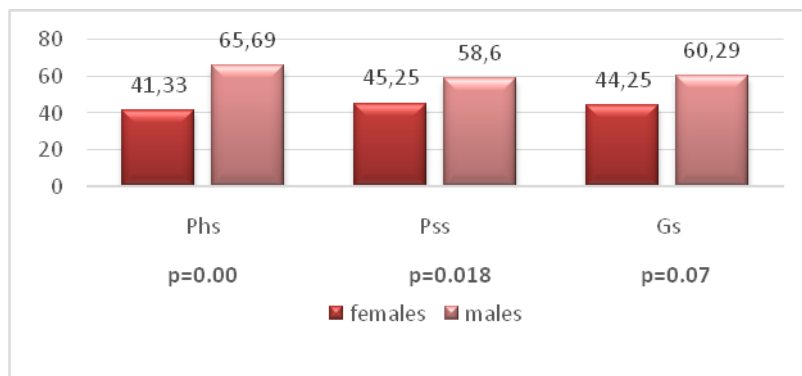
Анализът, включващ само пациентите с активно заболяване, не показва значими разлики в скоростите на трите субскали, както и на всеки въпрос поотделно, в зависимост от етиологичната форма.

Отделният анализ само на пациенти в ремисия показва значимо по-добър резултат по отношение на въпрос 12 (загриженост за здравето в бъдеще) при пациентите с надбъбречни форми в сравнение с тези с БК ( $p=0.025$ ).

### 2.1.2. Сравнителен анализ на скоростите от различните субскали, както и на отделните въпроси на CushingQoI, при пациенти със СК в зависимост от пола.

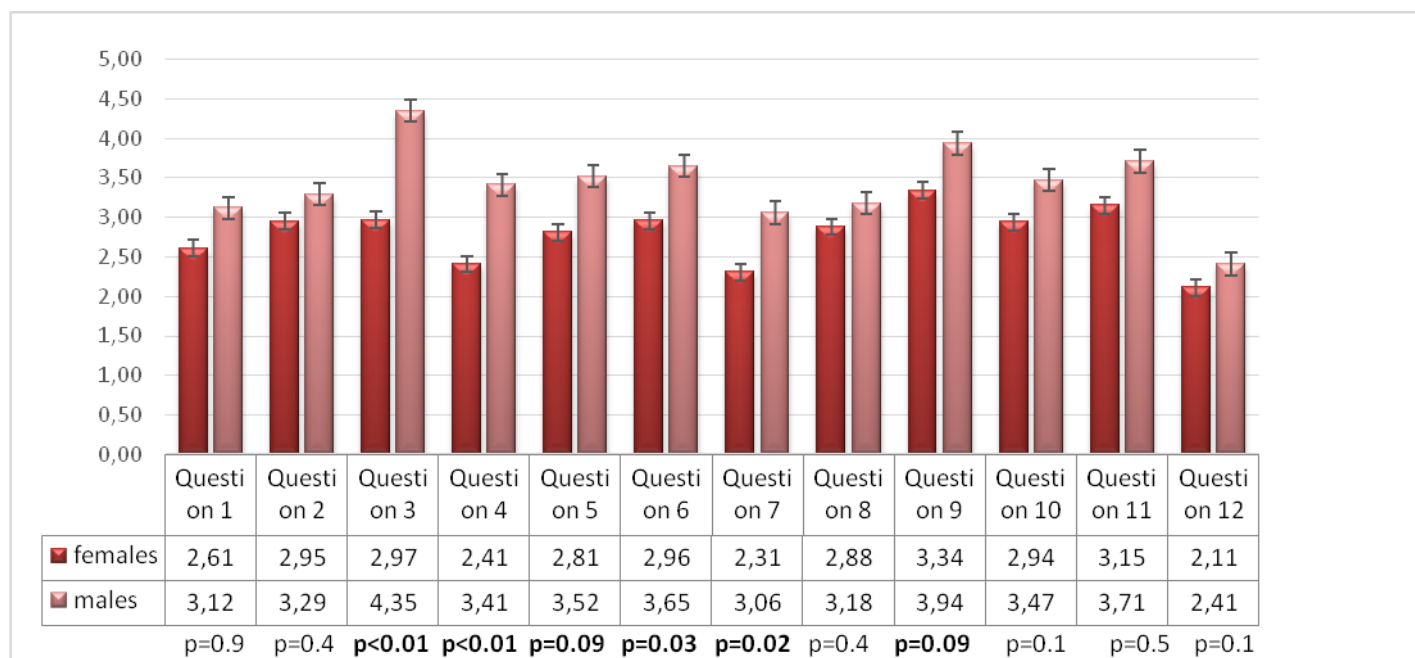
Скоростите на жените по отношение на всички скали бяха по-ниски в сравнение с тези на мъжете, което категорично означава по-лошо качество на живот при женския пол (фигура 11.). Корелациите между различните въпроси, взети поотделно, са показани на фигура 12.

#### Фигура 11. Сравнителен анализ на скоростите от различните субскали на CushingQoI, при пациенти със СК в зависимост от пола.



Легенда: ФС - Физически, ПС - психологически, ГС - глобален скор.

**Фигура 12. Сравнителен анализ на скоровете на отделните въпроси на CushingQoL, при пациенти със СК в зависимост от пола.**



**2.1.3. Сравнителен анализ на скоровете от различните субскали, както и на отделните въпроси на CushingQoL, при пациенти със СК в зависимост от възрастта.**

По-напредналата възраст на пациентите кореспондираше с по-добър резултат на въпрос 7 (притеснение по отношение на промените във външния вид) ( $p<0.01$ ).

**2.1.4. Сравнителен анализ на скоровете от различните субскали, както и на отделните въпроси на CushingQoL, при пациенти със СК в зависимост от наличието на придружаващи заболявания.**

2.1.4.1. Артериалната хипертония беше свързана с по-нисък скор на въпрос 5 (раздразнителност,  $p=0.031$ ), без да повлиява резултата на трите субскали.

2.1.4.2. Пациентите със захарен диабет имаха по-нисък скор на въпрос 4 (лесна поява на синини,  $p = 0.02$ ), без да повлиява резултата на трите субскали.

2.1.4.3. Пациентите с остеопороза имаха по-нисък скор на въпрос 10 (ежедневни дейности,  $p=0.031$ ), отново без да повлиява резултата на трите субскали.

Оценихме също влиянието на хормоналните резултати (СУК) и продължителността

на активно заболяване, но статистическият анализ не показва значими корелации.

За да открием фактори с независимо влияние върху отделните скорове на анализирания въпросник извършихме мултивариационен регресионен анализ. След корекция по етиологична форма, активност на заболяването, възраст, СУК, продължителност на хиперкортизолизма и наличие на свързани със СК придружаващи заболявания, не се откри връзка между етиологичната форма на заболяването, статуса на активност/ремисия, възрастта, хормоналните показатели и продължителността на активно заболяване. Женският пол беше асоцииран с по-лоши скорове на трите субскали. Наличието на придружаващи заболявания, свързани с хиперкортизолизма, беше независим предиктор за по-лоши резултати на психологическия и глобалния скор (таблица 14).

**Таблица 14.** Мултивариационен регресионен анализ на факторите с предиктивно значение за скоровете от трите субскали на CushingQoL при пациенти със СК.

	Физически скор		Психологически скор		Глобален скор	
	В	р	В	р	В	р
<b>Constant</b>	100.73	<b><u>0.002</u></b>	45.237	<b><u>0.093</u></b>	59.109	<b><u>0.026</u></b>
<b>Етиология</b>	-0.115	0.986	-0.286	0.958	-0.243	0.964
<b>Ремисия</b>	0.708	0.919	-4.100	0.489	-2.898	0.617
<b>Пол</b>	-24.00	<b><u>0.016</u></b>	-14.121	<b><u>0.092</u></b>	-16.591	<b><u>0.044</u></b>
<b>Възраст</b>	0.015	0.950	0.167	0.425	0.129	0.528
<b>СУК</b>	-0.002	0.656	-0.001	0.823	-0.001	0.759
<b>Продължителност на активност</b>	-0.209	0.594	-0.078	0.814	-0.111	0.733
<b>АХ</b>	6.266	0.358	8.468	<b><u>0.145</u></b>	7.917	0.163
<b>ЗД</b>	-8.514	0.204	0.809	0.886	-1.522	0.783
<b>Остеопороза</b>	-2.442	0.482	-0.496	0.866	-0.982	0.733
<b>Дислипидемия</b>	0.376	0.951	11.087	<b><u>0.036</u></b>	8.409	<b><u>0.102</u></b>

При мултивариационен регресионен анализ, включващ само пациенти с БК след корекция по наличие или не на хипопитуитаризъм, рецидиви и лъчелечение, по-високите изходни стойности на АКТХ бяха независим предиктор за по-лош психологически и глобален скор (таблица 15.).

**Таблица 15. Мултивариационен регресионен анализ на факторите с предиктивно значение за скоровете на CushingQoI при пациенти с БК.**

	Глобален скор		Физически скор		Психологически скор	
	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>B</b>	<b>p</b>
<b>Constant</b>	43.475	<b><u>0.029</u></b>	24.011	0.320	49.963	<b><u>0.016</u></b>
<b>Лъчелечение</b>	3.573	0.771	2.269	0.880	4.007	0.752
<b>Хипопитуитаризъм</b>	2.697	0.853	13.582	0.447	-0.931	0.951
<b>Рецидиви</b>	-3.611	0.586	-5.302	0.516	-3.047	0.657
<b>АКТХ предоперативно</b>	-0.132	<b><u>0.067</u></b>	-0.036	0.680	-0.163	<b><u>0.029</u></b>

## 2.2. Анализ на групата пациенти с проспективно проследяване

Двадесет и седем пациенти със СК на базата на надбъбречен аденом бяха проследени проспективно с идеята да бъде оценено влиянието на биохимичната ремисия върху свързаното с болестта качество на живот. Всички те попълниха въпросника 2 пъти – изходно при диагностициране (активно заболяване) и повторно след приложено лечение (адреналектомия) – поне 6 месеца след постигане на ремисия постоперативно. Средната продължителност на проследяване след оперативната интервенция беше 3 години (0.5-10). Единадесет пациенти приемаха заместващо лечение с кортикостероиди по време на проследяването.

Средната разлика в скоровете на различните субскали при пациентите, проследени проспективно, е показана на таблица 16.

**Таблица 16. Сравнителен анализ на скоровете на трите субскали по време на активно заболяване и в ремисия**

		<b>Глобален скор</b>	<b>Физически скор</b>	<b>Психологически скор</b>
<b>Всички пациенти (n=27)</b>	<b>Изходно</b>	42.59 ± 24	34.23 ± 25	45.37 ± 26
	<b>Проследяване</b>	58.18 ± 26	57.10 ± 27	58.54 ± 27
	<b>Средна разлика</b>	<b>15.6 (p&lt;0.01)</b>	<b>22.8 (p&lt;0.01)</b>	<b>13.2 (p&lt;0.01)</b>
<b>Пациенти в ремисия (n=16)</b>	<b>Изходно</b>	48.18 ± 30	40.63 ± 31	50.69 ± 31
	<b>Проследяване</b>	64.84 ± 30	65.10 ± 29	64.76 ± 31
	<b>Средна разлика</b>	<b>15.6 (p&lt;0.01)</b>	<b>24.9 (p&lt;0.01)</b>	<b>14.1 (p&lt;0.01)</b>
<b>Пациенти с хипокортизолизъм (n=11)</b>	<b>Изходно</b>	34.47 ± 15	25.10 ± 11	37.63 ± 18
	<b>Проследяване</b>	48.48 ± 20	45.45 ± 23	49.49 ± 21
	<b>Средна разлика</b>	<b>14.1 (p&lt;0.01)</b>	<b>20.5 (p&lt;0.01)</b>	<b>11.8 (p&lt;0.01)</b>

## VI. Обсъждане

Настоящата работа се състои от 2 отделни проучвания върху пациенти със СК. Първото е *ретроспективно* и представлява исторически преглед на различните терапевтични подходи, използвани през годините и свързаните с тях резултати при пациенти с различните форми на СК. То е извършено на базата на информация от електронната база данни на УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“ – референтен третичен център, където са лекувани и проследявани повече от 90% от диагностицираните пациенти в България с това рядко заболяване. Проучването обхваща периода между 1965 и 2016 г. Целта е да се представи натрупаният опит и еволюцията на терапевтичната стратегия – от двустранната адреналектомия като единствена алтернатива за радикално излекуване на пациенти с БК в по-ранните периоди, през утвърждаването на трансфеноидалната аденомектомия като първостъпно лечение на БК и въвеждането на усъвършенствани неврохирургични техники, до използването на специфични таргетни терапии за лечение на пациентите със СК.

По наши данни, това ретроспективно проучване е изградено върху най-голямата кохорта пациенти с потвърдена диагноза СК от един център, лекувани и проследявани за най-продължителен период от време, разглеждащо всички утвърдени терапевтични подходи при тази патология. Синдромът на Кушинг е рядко заболяване, поради което повечето подобни публикувани проучвания включват по-малък брой пациенти, покриват относително кратък времеви интервал и са фокусирани върху оценка на ефекта на отделни терапевтични средства.

Безспорно, позоваването върху медицина, базирана на доказателствата, е изключително трудно за толкова рядко заболяване. Ето защо не е учудващо, че и до сега няма единен консенсус за точен алгоритъм на терапевтично поведение при тези пациенти. Несъмнено, първата стъпка в този процес е правилно поставената диагноза и диференциалната диагноза - определянето на етиологичната форма. Най-общо, независимо от формата на СК, първата линия на лечение е резекция на първичния тумор (кортикотропином, кортизол-секретиращ тумор или невроендокринен тумор), освен в случаите, при които оперативното лечение е противопоказано или не се очаква да доведе до значимо подобрене на хиперкортизолизма ([Nieman et al., 2015](#); [Guignat et al., 2010](#); [Neiman et al., 2008](#)).

С оглед на различията в етиопатогенезата, клиничния ход и терапевтичните алгоритми при АКТХ-зависимите и АКТХ-независимите форми на СК, ние ги разглеждаме поотделно.

## 1. АКТХ-зависими форми

### 1.1. Болест на Кушинг

Терапевтичният подход при пациенти с БК в България значително се е изменял през годините, базирайки се на актуалните към момента международни препоръки и наличните възможности на национално ниво. Началният период на проучването представлява ерата, когато **двустранната адреналектомия** е била метод на първи избор на лечение на световно ниво. Това лечение е станало възможно след въвеждането в клиничната практика на синтетичните кортикостероиди в края на 40-те години на миналия век. Независимо от основните си недостатъци (нуждата от доживотно заместващо лечение и риска от развитие на синдром на Нелсън), двустранната адреналектомия се е доказала като сигурно, ефективно и дефинитивно лечение при БК и е била широко използвана при липсата на други възможности. От нашата разглеждана кохорта синдром на Нелсън са развили 25% от пациентите, подложени на двустранна адреналектомия. При повечето от болните (82% - 14/17) това е било лечение на първа линия, което обяснява високия процент ([Andreeva et al., 1984](#)). Ролята на двустранната адреналектомия прогресивно е намалявала през годините – 94% от всички двустранни адреналектомии са били извършени преди 2000 г. и само 6% (само при пациенти с АКТХ-независима макронодуларна надбъбречнокорова хиперплазия) – след това. Въпреки очевидното изместване на заден план на двустранната адреналектомия, дори и в днешно време тя има незаменима роля при рецидивираща и персистираща БК и при изчерпани други радикални терапевтични възможности ([Guerin et al., 2016](#); [Alexandraki et al., 2016](#)).

Впоследствие, с изясняването на патогенетичните механизми на заболяването и въвеждането на нови методи на лечение, рисковете от радикалността на двустранната адреналектомия са преценени като по-големи от ползите и тя е отстъпила мястото си на първоетапно лечение първоначално на **радиотерапията** ([Murayama et al., 1994](#); [Andreeva et al., 1984](#)). Медикаментозното лечение за хиперкортизолизъм започва да се прилага основно като адювантна терапия в периода до изява на ефекта от проведената радиотерапия. Изясняването на неврорегулаторните механизми в етиопатогенезата на БК води до появата на така наречените **невромодулатори**, които получават най-голяма

популярност в периода 1960 г. – 1970 г. През тези 2 десетилетия най-широко употребяваните медикаменти в България са били невромодулаторите резерпин и валпроева киселина. Въпреки, че са се оказали недостатъчно ефикасни като монотерапия, те са били използвани като средства за контролиране на хиперкортизолизма в периода на изчакване на ефекта от приложена радиотерапия. В нашата кохорта стабилен биохимичен контрол с тази комбинация е бил постигнат в почти 30% от случаите. Подобни са резултатите, докладвани от други проучвания, провеждани в този времеви период ([Murayama et al., 1992](#)).

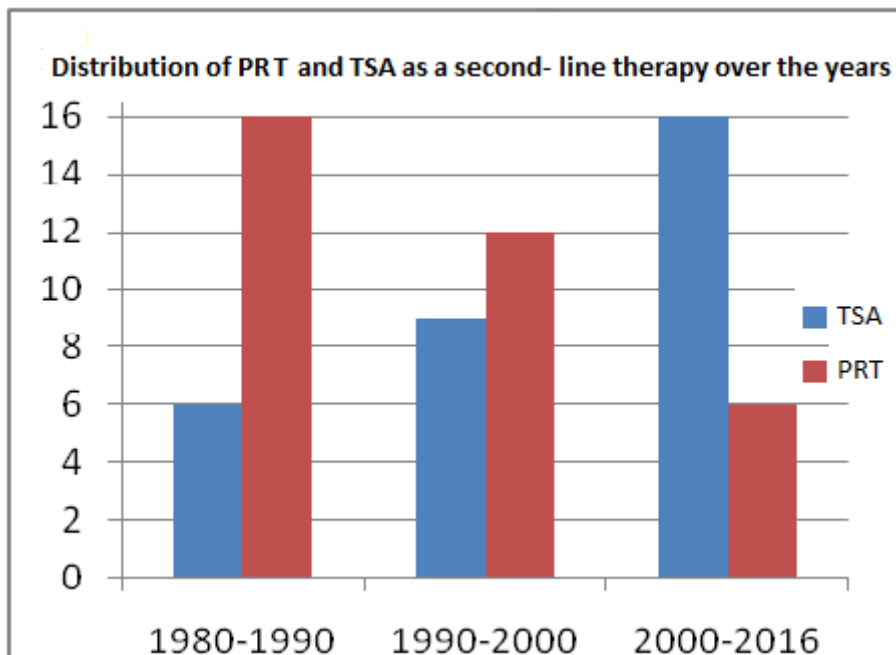
Развитието на **трансфеноидалните микрохирургични техники** в края на осемдесетте години на миналия век е довело до изместване на радиотерапията на второ или дори трето място в терапевтичния алгоритъм ([Андреева и сътр., 1998](#)). Трансфеноидалният микрохирургичен достъп в България е въведен през 1973 г., усъвършенстван през годините и днес е утвърден стандарт за неврохирургична процедура с малка травматичност, добра поносимост и висока ефективност. Следващите десетилетия са свързани със значителни иновации като ендоназалния трансфеноидален достъп, ендоскопски асистираната трансфеноидална неврохирургия и невронавигация, а от 2012 г. постепенно е навлязла напълно ендоназалната ендоскопска хирургия ([Marinov, DMSc Thesis](#)). Съвременният трансфеноидален хирургичен достъп е въведен като стандартно лечение на първа линия при туморите на хипофизата в началото на осемдесетте години на миналия век, периодът, в който хирургичното лечение се е превърнало в лечение на първа линия при пациенти с БК. През последващите години се наблюдава значително подобрене на свързаните с него резултати. Процентът на постигнатите ремисии значително нараства след 2000 г. (78% срещу 67%) и корелира правопрпорционално с нарастващия брой на интервенциите, извършени от един опитен неврохирургичен екип. Въпреки напредъка в образната диагностика и хирургическите техники, липсва значима разлика между резултатите от лечението през разглежданите периоди. Това може би е свързано с по-стриктно дефинираните съвременни критерии за ремисия, както и по-несъвършените лабораторни методи, използвани в хормоналната диагностика в ранните етапи на проучването. След 2000 г. мнозинството от пациентите, лекувани в нашия клиничен център, са били оперирани от един утвърден и опитен екип от неврохирурзи, осъществяващ средно 120-140 операции годишно. Анализирайки тези резултати в съответствие с различните техники, използвани през годините и разделени по декади, успеваемостта за периода 1994 г. - 2004 г. е била 84.8% ([Marinov, DMSc Thesis](#)), а за периода 2005-2014 – 91.4%

(Hadzhiyanev, DM Thesis). Тези резултати са сравними с публикувани данни от проучвания на други неврохирургични центрове (Honegger et al., 2012; Shirvani et al., 2016).

Въпреки обещаващите първоначални резултати, 10% от пациентите, постигнали ремисия след операцията (ТСА), са получили рецидиви и в крайна сметка само при 64% е била постигната дългосрочна ремисия. Останалите 36% от пациентите, подложени на оперативно лечение, са имали нужда впоследствие от други видове лечение – на втора и дори на трета линия. Нашите резултати са сходни с тези на други проучвания, публикувани в литературата – ремисии в диапазона 70% - 78% и рецидиви от 5 до 34% (Dimopoulou et al., 2014; Atkinson et al., 2005).

Истинско предизвикателство остава изборът на **втора линия** на лечение при пациентите с БК, които са претърпели нерадикална операция, както и при тези с противопоказания за оперативно лечение. Актуалните препоръки не дават еднозначен отговор за най-правилния подход в тези ситуации. Оказва се, че изборът е строго индивидуален и зависи от наличните възможности, общото състояние и придружаващите заболявания на пациента и не на последно място – от неговите предпочитания. Вариантите са реоперация, радиотерапия, адреналектомия и медикаментозно лечение, като тези подходи са имали различно разпределение в мястото си на втора линия на лечение през годините (фиг. 6).

**Фигура 13. Разпределение на радиотерапията и трансфеноидалната аденомектомия като втора линия на лечение през различните периоди.**



**Легенда:** TSA – трансфеноидална аденомектомия; PRT – радиотерапия на хипофизата. Двустранната адреналектомия е загубила мястото си дори като втора линия на лечение при появата на по-съвременните възможности в ерата на ТСА – била е приложена само при 13 пациенти след неуспех от ТСА, докато радиотерапията и реоперацията – при съответно 34 и 33 пациенти. Резултатите от други по-стари проучвания на същата тема показват, че и двустранната адреналектомия и радиотерапията са широко използвани методи след неуспешна ТСА (Minniti et al., 2007 b), докато в по-новите публикувани проучвания реоперацията заема първото място като втора линия на лечение за персистираща БК (Atkinson et al., 2005; Valderrabano et al., 2014).

Радиотерапия на хипофизата след неуспешна хирургична интервенция е най-често използваният метод на втора линия лечение при нашата кохорта пациенти, особено през първия период на наблюдението. С времето, поради доказания повишен риск от свързаните с нея късни сериозни нежелани ефекти (съдови усложнения, повишена смъртност), радиотерапията се измества на заден план в терапевтичния алгоритъм. Значимостта и приложението ѝ прогресивно намаляват, поради което опитът с по-новите модалности като например стереотактичната радиотерапия, е ограничен. Последната е приложена само при 6 от нашите пациенти, като всички са били в ремисия към момента на последната проследяваща визита. Този резултат изглежда по-

добър от повечето данни, докладвани до момента от подобни проучвания ([Jagannathan et al., 2007](#); [Petit et al., 2008](#)), но малкият брой на пациентите не ни позволи да направим статистически анализ. Нашите резултати показват значима разлика в успеваемостта на радиотерапията преди и след 2000 г. – съответно 74% срещу 95% постигнати ремисии. Независимо от това, тъй като този метод винаги е била част от мултимодален подход, неговият принос за крайния резултат не би могъл да бъде ясно отграничен.

През последните години на проучването **реоперацията** заема първото място като втора линия на лечение. Броят на пациентите, подложени на реоперация е 33, а постигнатите ремисии - само 36%. Успеваемостта прогресивно намалява след извършена трета операция – 30% от пациентите са постигнали ремисия. Тези данни се доближават до резултатите от други проучвания, проведени през същия период от време, докладващи процентна успеваемост след повторна ТСА от порядъка на 40% - 85% ([Valderrabano et al., 2014](#); [Wagenmakers et al., 2009](#); [Patil et al., 2008 b](#)). Предполагаеми фактори като причина за по-ниската успеваемост са: 1. развитието на фиброзна тъкан, което затруднява хирургичния достъп; 2. евентуално сегментиране на аденома при първата интервенция, поради което отделни негови части могат да бъдат пропуснати при реоперация; 3. в по-голяма част от случаите на неуспешни операции не се визуализира аденом, с оглед на което се цели по-голяма радикалност – тотална или хемихипофизектомия, което от своя страна увеличава честотата на постоперативните усложнения.

**Медикаментозното лечение** е заемало важно място при пациентите със СК по време на целия период на проучването. Като се имат предвид непостигането на дългосрочна ремисия при много пациенти след операция и забавеният във времето отговор към приложена радиотерапия и потенциалните нежелани реакции, са направени усилия за търсене на допълнително ефективно медикаментозно лечение. ([Pivonello et al., 2015](#); [Ambrogio et al., 2016](#); [Ciato et al., 2017](#); [Bertagna et al., 2016](#); [Ferriere et al., 2017](#)). Лекарствата, насочени към хипофизата, които представляват единственото патогенетично лечение за БК, са били първите, които са получили широка употреба още в началните опити за лечение на тези пациенти. В началото (преди появата на специфични аналози към различни класове рецептори, експресирани от АКТХ-секретиращите аденоми) са били използвани невромодулаторните медикаменти – резерпин, валпроева киселина, ципрохептадин, ритансерин, бромокриптин. В нашето съвремие те имат единствено историческо значение. Познанието на патогенезата на

хипофизните аденоми на молекулно ниво се е задълбочило през годините и именно това е довело до създаването на таргетни специфични лекарства.

### ***Допаминови агонисти***

В най-ранните години от проучването Бромокриптин (въведен в България в края на седемдесетте години на миналия век) е бил единственият наличен допаминов агонист, използван в лечението на хипофизните аденоми, до края на деветдесетте години, когато е бил почти напълно изместен от Каберголин. Допаминовите агонисти, използвани като монотерапия, не са се доказали като достатъчно ефикасни медикаменти – от нашата изследвана кохорта ремисия е постигната едва при 20% от пациентите, за разлика от други проучвания, където резултатите са значително по-обнадеждаващи ([Ferriere et al., 2017](#); [Godbout et al., 2010](#)). Причина за това вероятно са относително по-ниските прилагани дози при нашите пациенти - максималната седмична доза Каберголин е била 2.5 мг срещу 3.5 мг до 6 мг седмично, използвани в съответните проучвания. Дози от този порядък не са прилагани в България поради високата цена на медикамента, който не се реимбурсира от здравната каса за пациенти с БК. Успешно се е оказало комбинираното лечение на Каберголин с медикаменти с друг механизъм на действие (блокери на стероидогенезата, Пасиреотид).

### ***PPAR-γ агонисти***

Единственият медикамент от тази група, вече с изцяло историческо значение, който обаче заслужава да бъде споменат, е Розиглитазон. Преди оттеглянето му от пазара е бил предписан като монотерапия в доза 8 мг дневно при един пациент от нашето проучване, който е постигнал стабилна клинична и хормонална ремисия за 6-годишното му проследяване. Данните от литературата по отношение на ефикасността на медикамента са оскъдни и се базират на проучвания с малък брой пациенти с БК, но еднопосочно показват постигане на трайни биохимични ремисии при пациентите с БК ([Ambrosi et al., 2004](#); [Suri et al., 2005](#); [Heaney et al., 2004](#)).

### ***Соматостатинови аналози***

Пасиреотид, одобрен за лечение на БК в Европа през 2012 г., е използван при много малък брой от нашите пациенти, което не позволява извеждането на статистически значими заключения. От общо петима пациенти, подложени на лечение с Пасиреотид, 1

е с пълен отговор и 1 - с частичен. Ефикасна се оказва комбинацията с Каберголин при пациенти с частичен отговор към монотерапията.

### ***Блокери на стероидогенезата***

От тази група медикаменти, налични в България в различни периоди на проучването, са били аминоклутетимид, кетоконазол и митотан.

*Аминоклутетимид* е използван при 4 пациенти (в края на деветдесетте години на миналия век), но винаги в комбинация с други медикаменти, т.е. при нито един от тях не е оценен ефектът му като монотерапия.

Най-широко използваният блокер на стероидогенезата за периода на проучването в България е *Кетоконазол*. Приложен е при 68 пациенти с БК (18%) самостоятелно или в комбинация с всеки един от другите налични медикаменти. От тях 43 (63%) са постигнали ремисия, като се наблюдава положителна корелация с използваната доза. Данните за ефекта на кетоконазол в литературата варират в много широки граници - докладвана е ремисия при 49% - 85% от пациентите, лекувани с медикамента ([Moncet et al., 2007](#); [Valassi et al., 2012](#); [Castinetti et al., 2014](#)).

*opDDD*, *Митотан*, *Lysodren* е бил по-широко използван в по-ранния период на проучването преди въвеждането на патогенетично консервативно лечение, с медикаменти, насочени към хипофизата. В допълнение към адренолитичния му механизъм на действие има данни, които подкрепят потенциално действие на медикамента на централно ниво ([Gentilin et al., 2013](#)). Всички пациенти с БК от нашето проучване, подложени на лечение с Митотан след ТСА или радиотерапия, са били в ремисия към датата на последната проследяваща визита.

На таблица 16 са изведени броят на пациентите с БК, лекувани с различните видове лечение преди и след 2000 г. и съответни най-често наблюдавани странични реакции.

**Таблица 16.** Брой пациенти с БК, лекувани с различните видове лечение преди и след 2000 г. и съответни най-често наблюдавани странични реакции.

	Брой пациенти		Често наблюдавани странични реакции
	1965 – 2000	2000 - 2016	
<b>ТСА</b>	94	148	Хипопитуитаризъм (26% от оперираните пациенти); инсипиден диабет (23%); риноликворея (10%); преходен СНАДХ (5%) и дълбоки венозни тромбози (5%)
<b>Радиотерапия на хипофизата</b>	62	12	Хипопитуитаризъм (30%), неврокогнитивни (5%), сърдечносъдови (10%) и развитие на неоплазми (1.5%)
<b>Кетоконазол</b>	40	28	Гастроинтестинални нарушения (10%), екстремно повишение на чернодробни ензими (8%), мъжки хипогонадизъм (2%)
<b>Митотан</b>	16	6	Гадене (42%); повръщане (12%); анорексия (32%), хиперхолестеролемия (30%), неврологични нарушения (2%)
<b>Аминоглутетимид</b>	4	0	Летаргия, замаяност, замъглено зрение, гастроинтестинални нарушения (използван е само в комбинирана терапия)
<b>Тиазолидиндиони</b>	3	3	
<b>Бромокриптин</b>	18	2	Леко гадене, ксеростомия, назална конгестия, ортостатизъм
<b>Каберголин</b>	10	23	По-добра толерантност от Бромокриптин, без случаи на хемодинамично значима клапна инсуфициенция
<b>Пасиреотид</b>	0	5	Гастроинтестинални странични ефекти при 3 от общо 5 пациенти, двама от тях – с данни за влошаване на глюкозния толеранс.

## 1.2. Ектопичен АКТХ синдром (ЕАКТХС)

Случаите с ЕАКТХС са извън обхвата на настоящото проучване, тъй като след диагностицирането им, лечението им е обект на други специалности. Ето защо всички 10 пациенти от нашата кохорта са били изгубени от проследяване. За 3 от тях е известно, че са били лекувани с митотан с цел постигане на еуортизолизъм преди съответната оперативна интервенция.

## 2. АКТХ-независими форми на СК

Пациентите с АКТХ-независими форми на СК рядко се нуждаят от дългосрочно лечение и проследяване. Всички пациенти с надбъбречни кортизол-секретиращи аденоми се считат за радикално излекувани след отстраняване на съответната формация. За разлика от тях, пациентите с **надбъбречни карциноми** и до днес остават предизвикателство за клинициста. Късното поставяне на диагнозата е причина за лоша прогноза независимо от приложението на различни видове лечение и последващ стриктен контрол. Всички наши пациенти, диагностицирани с АКК за периода на проучването, са били подложени на оперативно лечение с изключение на един (с неоперабилен метастатичен карцином при поставяне на диагнозата). Всички пациенти с налични далечни метастази при диагностицирането, както и тези с ранни рецидиви са били подложени на цитостатична адювантна терапия (класическа химиотерапия плюс Митотан) и/или реоперация и адювантна радиотерапия в областта на надбъбречното ложе. При рецидивиращите и метастатичните форми 5-годишната преживяемост е била съответно 33% и 37%. Седем пациенти (17%) с радикална резекция на тумора, последвана от лечение с Митотан, се считат за излекувани след 5-годишно проследяване без данни за рецидив. Ползите от адювантното лечение с Митотан, независимо от стадия на заболяването и наличието или не на хормонална свтхсекреция, са доказани в многобройни клинични проучвания ([Berruti et al., 2017](#); [Bertherat et al., 2007](#)). Повече от 10% от всички пациенти, диагностицирани в нашия център, са изгубени от проследяване. Трябва също да се отбележи, че някои пациенти с АКК са директно диагностицирани и лекувани в онкологични отделения, поради което не фигурират в нашата база данни.

**АКТХ-независимата надбъбречнокорова хиперплазия** е причина за СК при 8.1% от всички наши пациенти. Най-големият процент от тях (66%) са били подложени на двустранна адреналектомия, която е довела до 100% постигнати ремисии на хиперортизолизма. Останалите 34% са били насочени първоначално за едностранна

адреналектомия с успеваемост 34%, която е по-ниска от тази, докладвана в други публикувани проучвания (Debillon et al., 2015).

В заключение, нашата цел беше да обобщим българския опит (в лицето на главния експертен клиничен център в страната) в лечението на пациенти със СК от всички етиологични форми в рамките на 50-годишен период. Трябва да се отчетат трудностите, които създава ретроспективното проучване – липса на предварително зададен дизайн, развитие на методите за диагноза, водещо до трудности при сравнението на мерните единици, разлики в нормалните стойности на показателите, промени в диагностичните и терапевтични алгоритми. Съвременните бази данни и клинични регистри дават възможност за преодоляване на проблемите, породени от различните методи, мерни единици, референтни граници и критерии за оценка на клинично-лабораторните тестове в различните периоди, като се прилагат стандартизация на системите за измерване и статистически методи за уеднаквяване на резултатите при провеждането на анализите. Историческият преглед е отражение на еволюцията на познанията за патогенезата на заболяването, на базата на които са разработвани терапевтичните стратегии. В настоящия труд е направен опит да се даде реалистична представа за резултатите, постигнати с всеки отделен метод на лечение от екипи с голям клиничен опит и с приемственост помежду им. Погледът назад към използваните стратегии за контролиране на заболяването затвърждава становището, че СК е едно от най-трудните за лечение заболявания. Това се потвърждава от факта, че до днес липсва утвърден терапевтичен алгоритъм.

Целта на второто проучване, включено в настоящата работа, беше да установим дълготрайното неблагоприятно отражение на хиперкортизолизма върху качеството на живот на пациентите. По наши данни настоящото проучване върху качеството на живот при пациенти с диагноза СК включва най-големия брой пациенти (n=160), преминали през един единствен клиничен център за период от 10 години.

В последните години стана ясно, че хиперкортизолизмът се отразява неблагоприятно както в психически, така и във физически аспект и води до влошаване на качеството на живот, което не се възстановява напълно дори и след постигане на дълготраен биохимичен контрол (van Aken et al., 2005; Lindsay et al., 2006; Heald et al., 2004; Forget et al., 2002; Dorn et al., 1997; Sonino et al., 2004). Нарушеното качество на живот е доказано с помощта на различни въпросници, за оценка на качество на живот при СК (short form-36 (SF-36), визуална аналогова скала; Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Nottingham Health Profile (NHP), Multidimensional Fatigue Index (MFI-20), the

World Health Organization Quality of Life Scale (WHOQOL-BREF), General Health Questionnaire 28 (GHQ-28), the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT), the Social Adjustment Scale (SAS1 and SAS2). Всички изброени въпросници са създадени или за обща оценка на здравословното състояние или за оценка на определени отделни аспекти (умора, депресия, болка и др.), но не са специфични за СК. Въпросникът CushingQoI, който е специално създаден и валидиран от Webb и сътрудници, отразява специфичните проблеми, предизвикани от хиперкортизолизма (Webb et al., 2008). Той е доказано лесно приложим, надежден, валиден и по-информативен от всички генерични въпросници. И все пак, интерпретацията на отделните въпроси е тясно свързана с културални фактори, повлияни от националната принадлежност на пациентите (Winter et al., 2018). В този ред на мисли, нашата цел беше да покажем резултатите на голяма кохорта български пациенти със СК, които са диагностицирани, лекувани и проследявани в един клиничен център. Първата стъпка беше превод на въпросника на български език.

Анализът на срезовото проучване показва, че влошеното качество на живот е обща характеристика на пациентите с активност на заболяването ( $n=69$ ), като етиологичната форма не оказва съществено влияние. По-ниски скорове имаха пациентите с БК в сравнение с тези със СК с адренален произход, но без да се достига статическа значимост. Влиянието на етиологията на СК върху качеството на живот е било многократно анализирано в редица проучвания, като резултатите не са еднозначни. Наскоро публикувани от ERCUSIN показаха, че няма разлика между качеството на живот на пациенти с надбъбречни и хипофизарни форми на СК, които са в активен стадий на хиперкортизолизма (Valassi et al., 2017). В проучване на Wagenmakers и сътрудници е сравнено качеството на живот при пациенти със СК и здрави контроли, като са използвани 7 различни въпросника и нито един компонент от нито един въпросник не е показал сигнификантна разлика между двете групи (Wagenmakers et al., 2012). Webb и сътрудници са изследвали качеството на живот при пациенти с БК и надбъбречни форми на СК чрез въпросника CushingQoI 2 години постоперативно и не са открили значими разлики (Webb et al., 2008). Всички тези данни потвърждават неоспоримия факт, че хиперкортизолизмът сам по себе си е основният фактор, който допринася за влошеното качество на живот при пациентите.

Различни са и резултатите от проучванията по отношение на връзката „състояние на ремисия“ и качество на живот. В оригиналното проучване за валидиране на въпросника

CushingQoI е установена значима разлика в скоровете между пациенти с активност на заболяването и тези в ремисия (основавайки се на СУК,  $p = 0.009$ ). Подобни резултати са докладвани и от А. Сантос и сътр. (Santos et al., 2012). Други изследователи обаче не са открили статистически значими разлики в скоровете на пациенти с активност и в ремисия (Колао и сътр.) (Colao et al., 2012). В нашето срезово проучване пациентите в ремисия показаха по-висок скор (отговарящ на по-добро качество на живот) от тези с активност, но разликата не достигна статистическа значимост. Единственият въпрос, който показва сигнификантна разлика между двете групи, беше номер 8 (дейности през свободното време). Евентуални причини за тези резултати могат да бъдат депресивното настроение и тревожността – чести, но обикновено подценявани симптоми, които, ако останат недиагностицирани, е възможно да прогресират до изяви депресивни и тревожни разстройства.

При анализа, включващ само пациенти след постигната ремисия ( $n=72$ ) с различни етиологични форми на СК, болните с надбъбречна форма показаха сигнификантно по-добри резултати от тези с БК само по отношение на въпрос 12 (загриженост за здравето в бъдеще). Това обаче не се отрази на резултатите нито на психологическия, нито на глобалния скор. Този резултат не е изненадващ, имайки предвид познанието на пациентите с БК за рецидивирация характер на заболяването им (Nieman et al., 2015). Според друга хипотеза влошеното качество на живот при пациенти с БК се дължи на усложнения във връзка с оперативната интервенция на хипофизата, например хипопитуитаризъм. В нашето проучване не открихме връзка между тези 2 параметъра. Други изследователи, използвали различни въпросници (в това число и CushingQoI) докладват, че оперирани пациенти с БК без хипопитуитаризъм имат значително по-добри скорове от тези, които имат хормонални дефицити (Wagenmakers и сътр.).

Единственият независим предиктор за влошено качество на живот по отношение на трите основни субскали, според анализа на нашите данни, се оказва женският пол, имайки предвид значителното му превалиране над мъжкия (88% от всички пациенти). И по този показател се наблюдават различни резултати в литературата (Webb et al., 2008; Santos et al., 2012). По принцип, качеството на живот при пациенти със СК е по-лошо при жените в сравнение с мъжете и тази тенденция многократно е била доказвана с помощта на различни въпросници (Norris et al., 2004). Наличието на полово-специфични симптоми като менструални нарушения и по-изразена тревожност на

жените по отношение на репродуктивното им здраве могат да обяснят донякъде тази тенденция.

Хиперкортизолизмът, независимо от етиологията, е свързан с развитието на различни придружаващи заболявания. Метаболитните нарушения (захарен диабет, артериална хипертония, дислипидемия) и остеопорозата представляват едни от най-честите усложнения. Налице са и повишен сърдечносъдов риск, уморяемост, миопатни промени и склонност към фрактури, които неминуемо водят до влошаване на качеството на живот на пациентите. Нашата цел беше да анализираме поотделно всички тези състояния, като извършеният анализ не показва значима корелация между нито едно от тях и всеки от скорвете на трите субскали.

Статистически значима връзка беше намерена с някои от въпросите. Наличието на захарен диабет, например, корелираше с по-нисък скор (неблагоприятен показател) на въпрос 4 (зарастване на раните), което е логично, имайки предвид нарушенията във фазите на пролиферация, ремоделиране и зреене при процеса на заздравяване в условията на хипергликемия (Okonkwo et al., 2017; Mazziotti et al., 2017). При едновременното въздействие на високи кортизолови нива двете състояния имат адитивен ефект, т.е. потенцират се в тенденцията за нарушено качество на живот.

По отношение на артериалната хипертония са правени многобройни проучвания за откриване на евентуална корелация с качеството на живот на пациентите, базиращи се на различни въпросници. Мнозинството от тях я посочват като независим фактор за влошено качество на живот, независимо от факта, че в повечето случаи тя се явява клинически „тихо“ състояние (Carvalho et al., 2013; Schmieder et al., 2017). В съгласие с това твърдение, резултатите от нашето проучване показаха неблагоприятно отражение на артериалната хипертония единствено върху въпрос номер 5 (повишена раздразнителност).

Оценихме влиянието на свързаните с хиперкортизолизма придружаващи заболявания чрез мултивариационен регресионен анализ след корекция по етиология, статус на ремисия, възраст, хормонални резултати и продължителност на активното заболяване. Наличието на придружаващи заболявания се изтъкна като независим предиктор на по-нисък брой точки на психологическата и глобалната скали.

Друг фактор, пряко свързан с качеството на живот на пациентите, е възрастта. Нашите резултати показаха отрицателна корелация между по-напредналата възраст на пациентите и притесненията по отношение на промените в техния външен вид (въпрос 7), т.е. с напредване на възрастта притесненията относно външния вид намаляват. Това

не даде отражение нито върху психологическата, нито върху глобалната скала на въпросника. Подобни резултати са публикувани и от други проучвания ([Santos et al., 2012](#)).

Опитът до сега показва, че въпросникът CushingQoL е достатъчно чувствителен, за да отрази минимални промени в свързаното с болестта качество на живот на пациентите със СК. Добре известно е, че субективното подобрене в общото състояние след постигането на ремисия често е непълно вследствие на персистиращи придружаващи заболявания - соматични и психиатрични. За да оценим влиянието на постигната ремисия върху качеството на живот, ние разширихме работата като извършихме *проспективно проучване*. Обхванати бяха пациенти със СК на базата на надбъбречен аденом, за които се счита че са радикално излекувани след извършването на съответната оперативна интервенция - адреналектомия. Двадесет и седем пациенти с надбъбречни аденоми попълниха въпросника двукратно – при поставяне на диагнозата (първа визита) и след адреналектомия (проследяваща визита). Повишаването на скоровете (благоприятен показател) след постигане на ремисия беше статистически значимо по отношение на трите субскали (психологическа, физическа и глобална). Независимо от това, нито една от тях не достигна стойностите, характерни за здрави хора от общата популация. Това непълно възстановяване на качеството на живот след излекуване на заболяването може да бъде обяснено с персистиращите промени във физическия и ментален статус при пациентите със СК ([Santos et al., 2017](#)).

При анализиране на всеки въпрос поотделно установихме, че и трите въпроса, принадлежащи към физическата субскала са претърпели значимо подобрене, което не важи за всички въпроси от психологическата. Най-стабилно персистиращи се оказаха промените по отношение на изпитвана болка и раздразнителност, промените в настроението и изблиците на гняв. Известно е, че хронично високите кортизолови нива водят до структурни промени в мозъка (главно намаляване на мозъчния обем), които имат за резултат широк спектър от психологически нарушения. Въпреки, че промените в мозъчния обем претърпяват до известна степен обратно развитие след постигане на ремисия ([Sonino et al., 2004](#)), персистиращите структурни нарушения могат да обяснят непълното повлияване на качеството на живот при излекувани пациенти. Проучвания, посветени на изучаването на връзката между скоровете, характеризиращи тревожността и депресията от една страна и параметрите на качеството на живот от друга, показват значима корелация.

Резултатите от различни проучвания, изучаващи качество на живот при пациенти със СК, често се разнопосочни. Това истински затруднява процеса на откриване на предиктори за подобряването му, което е приложимо при други редки заболявания, например акромегалия (Vandeva et al., 2015). Вероятна причина за това са необратимите психологически нарушения, предизвикани от хиперкортизолизма и тяхното отражение върху моментното настроение на пациентите и следователно върху субективната интерпретация на въпросите. Нашето проучване потвърждава изводът от повечето проучвания до момента - влошеното качество на живот персистира въпреки постигнатата биохимична ремисия при всяка от отделните етиологични форми на СК. Това отговаря на схващането, споделяно от повечето изследователи, както и от нас, че СК е едно от най-тежко протичащите и трудно лечими ендокринни заболявания с тежки психологични последици.

Специфичните за дадено заболяване въпросници за качеството на живот са най-подходящите инструменти за подобряване на грижата за пациентите. Анализът на резултатите и изводите, получени от тях, могат да станат база за различни програми за подобряване на качеството на живот на болните със СК както по време на активен стадий на заболяването, така и по време на лечението и след постигната вече ремисия.

## **VII. Изводи**

1. Според електронната база данни на УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“ БК е най-честата причина за хиперкортизолизъм (59% от всички случаи), следвана от надбъбречен аденом (24%), АИМАН (8%) и АКК (7%) . Ектопичният АКТХ синдром е рядка патология, която трябва активно да се търси при пациенти с АКТХ-зависими форми на СК преди предприемане на лечение.
2. Най-ранната средна възраст при диагностициране е характерна за БК (36 години), последвана от ЕАКТХС (37 години) , АИМАН (38 години), надбъбречен аденом (41 години), а най-късно са диагностицирани пациентите с АКК (43 години). Женският пол е засегнат по-често при всички форми на СК, с изключение на ЕАКТХС.
3. Най-голям терапевтичен проблем и до днес остава персистиращата и рецидивираща БК, където все още няма напълно уточнен алгоритъм на

терапевтично поведение. Вариантите са реоперация, радиотерапия, адреналектомия и медикаментозно лечение, като през годините ролята и мястото им в етапите на лечението са търпели промени.

4. Значението на двустранната адреналектомия като радикален терапевтичен подход при БК постепенно е намалявало с времето - от лечение на първи избор в ранните етапи, днес тя намира място главно при рецидивираща и персистираща форми на БК при липсата на други радикални терапевтични възможности.
5. Резултатите от радиотерапията при пациенти с БК са значително по-добри през втория период на проучването в сравнение с първия - постигнати ремисии съответно 95% срещу 74%. Значението на радиотерапията при БК днес е много малко, поради свързаните с нея усложнения, както и поради усъвършенстването на другите терапевтични подходи.
6. През 80-те години на миналия век ТСА постепенно се утвърждава като първостепенно лечение при БК, а двустранната адреналектомия и радиотерапията остават на заден план в терапевтичния алгоритъм.
7. С усъвършенстването на трансфеноидалните микрохирургични техники и натрупване на опит процентът на постигнатите ремисии след ТСА при пациенти с БК е нарастнал значимо след 2000 г. - 78% срещу 67% в периода преди това.
8. Според нашите данни рецидив е настъпил при 10% от пациентите с БК, постигнали първоначална ремисия след ТСА. Това налага доживотно проследяване за евентуално рецидивирание на заболяването.
9. Нашите резултати показват, че всяка следваща ТСА има по-ниска успеваемост и по-висок риск от усложнения в сравнение с предходните – 74% са постигнатите ремисии при първа ТСА, 36% при реоперация и само 30% след трета ТСА.
10. Медикаментозното лечение на БК е претърпяло развитие за 50-годишния период на проучването с въвеждането на нови медикаменти и тенденция за преминаване към специфични таргетни терапии, насочени към рецепторите, експресирани от кортикотропните аденоми.
11. От медикаментите, насочени към хипофизата, допаминовите агонисти (първоначално Бромокриптин, впоследствие Каберголин) като монотерапия са довели до ремисии при 20% от пациентите.

12. Комбинацията на Пасиреотид с Каберголин дава обнадеждаващи резултати при пациенти с БК, но на този етап опитът с Пасиреотид в България е твърде малък, за да позволи статистически анализ.
13. Блокерите на стероидогенезата, използвани рутинно в лечението на проследените пациенти с БК са два: Митотан (100% постигната ремисия) и Кетоконазол (63% ремисия). За Аминоглутетимид реална оценка на ефективността не може да бъде направена, тъй като е използван само при 4 пациенти и винаги в комбинирани схеми на лечение.
14. При пациенти с надбъбречни кортизол-секретиращи аденоми отстраняването на съответната формация е довело до дефинитивно лечение на заболяването.
15. При рецидивиращите и метастатичните форми прогнозата е лоша - 5-годишна преживяемост е съответно 33% и 37%.
16. Нашите резултати показват, че двустранната адреналектомия е единственото радикално лечение за пациентите с АКТХ-независима надбъбречнокорова хиперплазия. Едностранната адреналектомия води до ремисии при 34% от пациентите.
17. Пациентите със СК имат по-лошо качество на живот спрямо здравите хора от общата популация, като основният фактор, който допринася за това е хиперкортизолизмът, а не етиологичната форма на СК.
18. Пациентите със СК, които са постигнали биохимична ремисия, се отличават с несигнификантно по-висок скор (т.е. с по-добро качество на живот) на въпросника CushingQoLот тези с активнозаболяване
19. Единственият независим предиктор за влошено качество на живот по отношение на трите основни субскали на въпросника CushingQoLспоред анализа на нашите данни се оказва женският пол.
20. Придружаващите заболявания, свързани с хиперкортизолизма, не водят до влошаване на качеството на живот като цяло, но засягат отделни негови аспекти - наличието на захарен диабет е свързано с по-бавното зарастване на раните, а на артериална хипертония - с повишената раздразнителност.

21. С напредване на възрастта при пациенти със СК намалява притеснението им по отношение на промените във външния вид, което се отразява благоприятно на качеството на живот.
22. Постигането на трайна биохимична ремисия при пациенти със СК на базата на надбъбречен аденом е свързано със значимо подобрене на скоровете от трите субскали на въпросника CushingQol.
23. Качеството на живот при пациенти със СК, оценено с въпросника CushingQol, се подобрява след постигане на биохимичен контрол, но никога не достига това на здрави хора от общата популация.

### **VIII. Приноси с научно-теоретичен и научно-приложен характер:**

1. Актуализирана бе електронната клинична база данни за синдром на Кушинг на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, където са лекувани и проследявани над 90% от пациентите с тази диагноза в България.
2. Оцени се разпределение на българските пациенти със СК по пол, етиологична форма и възраст при поставяне на диагнозата при отделните форми.
3. Оцени се ефективността на различните терапевтични подходи при пациенти с всички етиологични форми на СК – хирургично лечение, медикаментозно лечение и радиотерапия.
4. Представи се еволюцията на терапевтичните подходи при пациенти с СК през годините от първите опити за контрол на това заболяване до днес.
5. Оцени се качеството на живот при пациенти със СК чрез специфичен за заболяването въпросник – CushingQoL.
6. Откриха се предиктори за влошеното качество на живот и отделни негови аспекти при пациент със СК.
7. Доказа се ролята на биохимичната ремисия за подобряване на качеството на живот при пациенти със СК на базата на набъбречен аденом.

### **IX. Публикации във връзка с дисертационния труд:**

1. Nankova A1, Yaneva M1,2, Elenkova A1, Tcharaktchiev D1, Marinov M3, Hadzhiyanev A3, Sechanov T1, Gantchev G1, Todorov G4, Kirilov G1, Kalinov K5, Andreeva M1, ZacharievaS1. Cushing's Syndrome: A Historic Review of the Treatment Strategies and Corresponding Outcomes in a Single Tertiary Center over the Past Half-Century. *Horm Metab Res.* 2018 Apr;50(4):280-289.
2. Are there reliable predictors for the impaired quality of life in patients with Cushing's syndrome? A. Nankova, M. Yaneva, A. Elenkova, K. Kalinov, S. Zaharieva. *Acta Endocrinologica.* Oct-Dec 2019;15(4):482-490.
3. Трудни диагнози в ендокринологичната практика – Псевдо-Кушинг синдром. А. Нанкова, А. Еленкова. С. Захариева. Списание „Съвременна медицина“, Брой : 1/2019.
4. Субклиничен хиперкортизолизъм при пациенти с хипофизарни инциденталомии. Нанкова, Анелия Б., Еленкова, Атанаска П., Захариева, Сабина З. Списание ”Ендокринология” Брой : 4/2018

## **Х. Участия в медицински форуми, свързани с дисертацията:**

1. Участие и сертификат от "16th Congress of European network for the study of adrenal tumors", November 16-17, 2017 (Paris, France). Постер на тема: ACTH-independent Cushing's syndrome: review of the treatment modalities and corresponding outcomes over the past half-century in a single tertiary Bulgarian center. Anelia Nankova, Maria Yaneva, Atanaska Elenkova, Dimitar Tcharaktchiev, Tanyo Sechanov, Geogi Gantchev, Georgi Todorov, Krasimir Kalinov, Maria Andreeva, Sabina Zacharieva.
2. Участие и сертификат от "IMPROCUSH", Munich, 29-30.10.2018. Poster, sujet : Are there reliable predictors of impaired quality of life in patients with Cushing's syndrome?, Anelia Nankova, Maria Yaneva, Atanaska Elenkova, Sabina Zacharieva.
3. Участие и сертификат от "XIth National congress of Endocrinology", Plovdiv, 11-13.10.2018г. Орална презентация на тема: Recurrent adrenocortical carcinoma in a young woman with a proven p53 mutation: 5-year follow-up.
4. Участие и сертификат от "Third Scientific Expert Meeting", METABOLIC AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PITUITARY AND ADRENAL DISEASES. 07- 08 May 2018, Sofia, Bulgaria. Oral presentation: 11 beta-hydroxylase deficiency - a rare cause for endocrine hypertension: long term outcome in eight adults. Aneliya Nankova, Laurence Guignat, Sabina Zacharieva, Yves Morel, Jérôme Bertherat.
5. Участие в "6th Workshop of the ENEA", 5-7 December 2019, Athens, Greece, постер на тема: "Ectopic neurohypophysis - a case-series of 5 patients". Anelia Nankova, Victoria Malla, Ralitsa Robeva, Dora Zlatareva, Atanaska Elenkova, Sabina Zaharieva. Участие и сертификат от PITUITARY PRECEPTORSHIP INTERNATIONAL MEETING 2019, BIRMINGHAM, 18th-20th September 2019.
6. Участие в симпозиум „Редки заболявания на щитовидната жлеза и калциево-фосфорната обмяна” с орална презентация на тема: Хиперпаратиреоидизъм и синдром на Кушинг при пациентка с доказана мутация на MEN 1. Анелия Нанкова, Атанаска Еленкова, Ралица Робева, Ралица Иванова, Александър Шинков, Русанка Ковачева, Сабина Захариева.

## **XI. Научни проекти, свързани с дисертационния труд:**

„Млад изследовател-2019“ (Проект № 8304/21.11.2018 г.; договор № 132/23.04.2019 г.). Откриване на субклиничните форми на синдром на Кушинг при пациенти с надбъбречни инциденталомии посредством LC-MS изследване на разширен стероиден профил в серум и урина.

## Библиография

1. Андреева М, Орбецова М., Въглехидратен метаболизъм при болни със синдром на Cushing , Ендокринология, т. II, N 3, 1997, 43-51
2. Андреева М, Томова А., Вергилова Ж., Куманов Ф., Захариева С., Орбецова М., Карагъзов К., Николов С.. Лотгитудинално проучване на резултатите от микрохирургичното лечение при болестта на Cushing. Ендокринология, 3; 13-19, 1998.
3. Андреева М. Проучване на ефекта от прилагане на различни лечебни методи при болестта на Иценко-Кушинг. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „доктор“, 2006 г., 1984 г.
4. Василев В. Надбъбречни инциденталомии - клинични и метаболитни аспекти, някои маркери за хормонална секреция и ендотелна дисфункция. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „доктор“, 2014 г.
5. Захариева С., Орбецова М., Калинов К., Ганчев Г., Андреева М.. Оценка на факторите, свързани с възстановяването на нормалното кръвно налягане след адrenaлектomia при болни със синдрома на Кушинг в резултат на доброкачествен надбъбречен аденом. Съвременна медицина, LVI, кн. 1, стр. 9-14, 2005
6. Каменова Т., Еленкова А., Захариева С. Субклиничен синдром на Кушинг при инциденталомии на надбъбречните жлези: диагностично-терапевтични подходи за предотвратяване на метаболитни нарушения. сп. Ендокринология, 2019. Брой 1/2019
7. Нанкова А., Еленкова А., Захариева С. Субклиничен хиперкортизолизъм при пациенти с хипофизарни инциденталомии. *Endocrinologia* vol. XXIII №4/2018
8. Чаръкчиев Д, Димитров Х., Захариева С., Маринов М., Въндева С., Василев В., Янева М., Еленкова А., Начев Е., Кирилов Г., Атанасова И., Иванова Р.— База данни за пациенти с хипофизни и надбъбречни тумори. Социална медицина; 2010; 1/2: 73
9. Чаръкчиев Д., Захариева С., Ангелова Г., Бойчева Св., Ангелов Ж., Маринова П., Ненчовска Г., Манева Л., Величков А., Петрова Г., Коприварова К., Стоева И., Боянов М., Савова Р., Радев Р., Стойкова Чорбанова Л., Ташева Е., Денчева П., Фотева Е., Славчева К., Стоянов Б., Стоев А., Алексиева С., Котова Е., Ковачева И., Томов Т.. Изграждане на български национален регистър на болните от захарен диабет Соц. Мед 2015, № 2 19-21.
10. Янева М, Въндева С, Еленкова А, Начев Е, Чаръкчиев Д, Андреева М, Кирилов Г, Христов К, Орбецова М, Каменов З, Геренова Ж, Цинликов И, Маринов М,

Сечанов Т, Ганчев Г, Захариева С. Заболеваемост и болестност от синдром на Кушинг в България. *Ендокринология* 2013; XVII:164-169

11. Янева М. Съвременни методи за скрининг за синдром на Кушинг – слюнчен кортизол в полунощ. *Наука Ендокринология*, 2007, 1: 79-82.
12. Янева М. Съвременни методи за диагноза и диференциална диагноза на синдрома на Кушинг. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „доктор“, 2006 г.
13. Янева М., Еленкова А., Калинов К., Кирилов Г., Захариева С. Приложение на теста с Дезмопресин в клиничната практика. *Ендокринология*, 2006; XI; 1: 33-41.
14. Янева М., Кирилов Г., Калинов К., Захариева С. Определяне на слюнчен кортизол в полунощ – нов скринингов метод за диагностициране на синдрома на Кушинг. *Ендокринология*, 2006; XI; 1: 26-32
15. Abdelmannan, D.; Chaiban, J.; Selman, W.R.; Arafah, B.M. Recurrences of ACTH-secreting adenomas after pituitary adenectomy can be accurately predicted by perioperative measurements of plasma ACTH levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 98, 1458–1465, doi:10.1210/jc.2012-3910.
16. Abu Dabrh, A.M.; Singh Ospina, N.M.; Al Nofal, A.; Farah, W.H.; Barrionuevo, P.; Sarigianni, M.; Mohabbat, A.B.; Benkhadra, K.; Carranza Leon, B.G.; Gionfriddo, M.R. Predictors of Biochemical Remission and Recurrence after Surgical and Radiation Treatments of Cushing Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr. Pr.* 2016, 22, 466–475, doi:10.4158/EP15922.RA.
17. Acebes JJ, Martino J, Masuet C, Montanya E, Soler J. Early post-operative ACTH and cortisol as predictors of remission in Cushing’s disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007; 149:471– 477; discussion 477–9.
18. Aghi MK. Management of recurrent and refractory Cushing disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(10):560 –568.
19. Alahmadi H, Cusimano MD, Woo K. Impact of technique on Cushing disease outcome using strict remission criteria. *Can J Neurol Sci.* 2013;40:334 –341.
20. Alexandraki KI, Grossman AB. Therapeutic strategies for the treatment of severe Cushing’s syndrome. *Drugs* 2016; 76: 447–458
21. Alexandraki, K.I.; Kaltsas, G.A.; Isidori, A.M.; Storr, H.L.; Afshar, F.; Sabin, I.; Akker, S.A.; Chew, S.L.; Drake, W.M.; Monson, J.P.. Long-Term remission and recurrence rates in Cushing’s disease: Predictive factors in a single-centre study. *Eur. J. Endocrinol.* 2013, 168, 639–648, doi:10.1530/EJE-12-0921.

22. Alexandraki, K.I.; Kaltsas, G.A.; Isidori, A.M.; Akker, S.A.; Drake, W.M.; Chew, S.L.; Monson, J.P.; Besser, G.M.; Grossman, A.B. The prevalence and characteristic features of cyclicality and variability in Cushing's disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2009, *160*, 1011–1018, doi:10.1530/EJE-09-0046.
23. Alwani, R.A.; de Herder, W.W.; van Aken, M.O.; van den Berge, J.H.; Delwel, E.J.; Dallenga, A.H.; De Jong, F.H.; Lamberts, S.W.; van der Lely, A.J.; Feelders, R.A. Biochemical predictors of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease. *Neuroendocrinology* 2010, *91*, 169–178, doi:10.1159/000258677.
24. Ambrogio AG, Cavagnini F. Role of "old" pharmacological agents in the treatment of Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* 2016; *39*: 957–965
25. Ambrosi B, Dall'Asta C, Cannavo S, Libe R, Vigo T, Epaminonda P, Chiodini I, Ferrero S, Trimarchi F, Arosio M, Beck-Peccoz P. Effects of chronic administration of PPAR-gamma ligand rosiglitazone in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2004; *151*: 173–178
26. Amlashi, F.G.; Swearingen, B.; Faje, A.T.; Nachtigall, L.B.; Miller, K.K.; Klibanski, A.; Biller, B.M.; Tritos N.A. Accuracy of Late-Night Salivary Cortisol in Evaluating Postoperative Remission and Recurrence in Cushing's Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015, *100*, 3770–3777, doi:10.1210/jc.2015-2107.
27. Ammini AC, Bhattacharya S, Sahoo JP. Cushing's disease: results of treatment and factors affecting outcome. *Hormones (Athens)*. 2011;10(3):222–229.
28. Andreeva M. Investigation of the effect of different treatment modalities applied in patients with Cushing's disease. DM Thesis, Sofia 1984;
29. Aranda, G.; Ensenat, J.; Mora, M.; Puig-Domingo, M.; Martinez de Osaba, M.J.; Casals, G.; Verger, E.; Ribalta, M.T.; Hanzu, F.A.; Halperin, I. Long-Term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: The need for long-term follow-up. *Pituitary* 2015, *18*, 142–149, doi:10.1007/s11102-014-0567-8.
30. Armani S, Ting L, Sauter N. Drug interaction potential of osilodrostat (LCI699) based on its effect on the pharmacokinetics of probe drugs of Cytochrome P450 enzymes in healthy adults. *Clin Drug Invest* 2017;37(5):465e72.
31. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A & Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a Consensus Statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 *88* 5593–5602.

32. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br JSurg*. 2004;91(10):1259 – 1274.
33. Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, McCance DR, Sheridan B. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing’s disease: the need for long-term surveillance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(5):549 –559.
34. Barahona MJ, Resmini E, Viladers D, et al. Coronary artery disease detected by multislice computed tomography in patients after long-term cure of Cushing’s syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1093–1099.
35. Barbetta L, Dall’Asta C, Tomei G, Locatelli M, Giovanelli M, Ambrosi B. Assessment of cure and recurrence after pituitary surgery for Cushing’s disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(5):477– 481; discussion 481– 472..
36. Barker, F.G., 2nd; Klibanski, A.; Swearingen, B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: Mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003, 88, 4709–4719, doi:10.1210/jc.2003-030461.
37. Batista DL, Zhang X, Gejman R. The effects of SOM230 on cell proliferation and adrenocorticotropin secretion in human corticotroph pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4482– 4488.
38. Battocchio M, Rebellato A, Grillo A, Dassi F, Maffei P, Bernardi S, Fabris B, Carretta R, Fallo F. Ambulatory arterial stiffness indexes in Cushing's syndrome. *Horm Metab Res* 2017; 49: 214–220
39. Baudry C, Coste J, Bou Khalil R. Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing’s disease in 76 patients from a single center. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(4):473– 481.
40. Beauregard C, Dickstein G, Lacroix A. Classic and recent etiologies of Cushing’s syndrome: diagnosis and therapy. *Treat Endocrinol*. 2002;1(2):79 –94.
41. Berker M, Isëikay I, Berker D, Bayraktar M, Guë rlek A. Early promising results for the endoscopic surgical treatment of Cushing’s disease. *Neurosurg Rev*. 2014;37:105–114.
42. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A, Claps M, Daffara F, Loli P, Mannelli M, Boscaro M, Arvat E, Tiberio G, Hahner S, Zaggia B, Porpiglia F, Volante M, Fassnacht M, Terzolo M. Long-term outcomes of adjuvant mitotane therapy in patients with radically resected adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1358–1365
43. Bertagna X, Bertagna C, Luton JP, Husson JM, Girard F. The new steroid analog RU 486 inhibits glucocorticoid action in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59(1):25–28.

44. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23:607–623
45. Bertagna X. Therapeutic innovations in endocrine diseases – Part 1: New medical treatments for chronic excess of endogenous cortisol (Cushing's syndrome). *Presse Med* 2016; 45 (6 Pt 2): e201–e204
46. Bertherat J, Coste J, Bertagna X. Adjuvant mitotane in adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 357: 1256–1257
47. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(7):2454 – 2462.
48. Blevins LS Jr, Sanai N, Kunwar S, Devin JK. An approach to the management of patients with residual Cushing's disease. *J Neurooncol.* 2009;94(3):313–319.
49. Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, Lim S, Dransfield WJ, Conaglen JV, Croxson MS, Gamble GD, Hunt PJ & Toomath RJ. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *Clinical Endocrinology* 2011 75 436–442. (doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04124.x)
50. Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(3):693– 698.
51. Brada M, Jankowska P. Radiotherapy for pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):263–275, xi.
52. Braun LT, Reincke M. What is the role of medical therapy in adrenal-dependent Cushing's syndrome? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 May;34(3):101376. doi: 10.1016/j.beem.2020.101376. Epub 2020 Jan 31.
53. Broersen, L.H.A.; Biermasz, N.R.; van Furth, W.R.; de Vries, F.; Verstegen, M.J.T.; Dekkers, O.M.; Pereira, A.M. Endoscopic vs. microscopic transsphenoidal surgery for Cushing's disease: A systematic review and meta-analysis. *Pituitary* 2018, 21, 524–534, doi:10.1007/s11102-018-0893-3.
54. Cannavo` S, Almoto B, Dall'Asta C. Long-term results of treatment in patients with ACTH-secreting pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(3):195–200.
55. Carluccio A, Sundaram NK, Chablani S, Amrock LG, Lambert JK, Post KD. Predictors of quality of life in 102 patients with treated Cushing's disease. *Clin. Endocrinol.* (2015) 82, 404–11. doi: 10.1111/cen.12521
56. Carmalt MH, Dalton GA, Fletcher RF, Smith WT. The treatment of Cushing's disease by trans-sphenoidal hypophysectomy. *Q J Med.* 1977;46(181):119 –134.

57. Carr, S.B.; Kleinschmidt-DeMasters, B.K.; Kerr, J.M.; Kiseljak-Vassiliades, K.; Wierman, M.E.; Lillehei, K.O. Negative surgical exploration in patients with Cushing's disease: Benefit of two-thirds gland resection on remission rate and a review of the literature. *J. Neurosurg.* 2018, *129*, 1260–1267, doi:10.3171/2017.5.JNS162901.
58. Carrasco, C.A.; Coste, J.; Guignat, L.; Groussin, L.; Dugue, M.A.; Gaillard, S.; Bertagna, X.; Bertherat, J. Midnight salivary cortisol determination for assessing the outcome of transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, *93*, 4728–4734, doi:10.1210/jc.2008-1171.
59. Carroll, T.B.; Javorsky, B.R.; Findling, J.W. Postsurgical Recurrent Cushing Disease: Clinical Benefit of Early Intervention in Patients with Normal Urinary Free Cortisol. *Endocr. Pr.* 2016, *22*, 1216–1223, doi:10.4158/EP161380.OR.
60. Carvalho MV<sup>1</sup>, Siqueira LB, Sousa AL, Jardim PC. The influence of hypertension on quality of life. *Arq Bras Cardiol.* 2013 Feb;100(2):164-74.
61. Castillo V, Giacomini D, Paez-Pereda M, Stalla J, Labeur M, Theodoropoulou M, et al. Retinoic acid as a novel medical therapy for Cushing's disease in dogs. *Endocrinology* 2006;147:4438-44.
62. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D, Caron P, Luca F, Donadille B, Vantighem MC, Bihan H, Delemer B, Raverot G, Motte E, Philippon M, Morange I, Conte-Devolx B, Quinquis L, Martinie M, Vezzosi D, Le Bras M, Baudry C, Christin-Maitre S, Goichot B, Chanson P, Young J, Chabre O, Tabarin A, Bertherat J, Brue T. Ketoconazole in Cushing's disease: Is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1623–1630
63. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, Brue T. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2008; 158(1):91–99.
64. Castinetti, F.; Brue, T.; Ragnarsson, O. Radiotherapy as a tool for the treatment of Cushing's disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2019, *180*, D9–D18, doi:10.1530/EJE-19-0092.
65. Casulari LA, Naves LA, Mello PA, Pereira Neto A, Papadia C. Nelson's syndrome: complete remission with cabergoline but not with bromocriptine or cyproheptadine treatment. *Horm Res.* 2004;62(6):300–305.
66. Ceccato F, Zilio M, Barbot M. Metyrapone treatment in Cushing's syndrome: a real-life study. *Endocrine* 2018;62(3): 701e11.
67. Chandler, W.F.; Barkan, A.L.; Hollon, T.; Sakharova, A.; Sack, J.; Brahma, B.; Schteingart, D.E. Outcome of Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease: A Single-Center

- Experience Over 32 Years. *Neurosurgery* 2016, 78, 216–223, doi:10.1227/NEU.0000000000001011.
68. Chanson P, Salenave S. Metabolic syndrome in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92(suppl 1):96–101.
69. Chee GH, Mathias DB, James RA, Kendall-Taylor P. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 54(5):617–626.
70. Chen JC, Amar AP, Choi S, Singer P, Couldwell WT, Weiss MH. Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test. *J Neurosurg*. 2003;98(5):967–973.
71. Chow JT, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Richards ML, Young WF Jr. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for corticotrophin-dependent Cushing's syndrome: a review of the Mayo Clinic experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(4):513–519.
72. Chu, J.W.; Matthias, D.F.; Belanoff, J.; Schatzberg, A.; Hoffman, A.R.; Feldman, D. Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 3568–3573, doi:10.1210/jcem.86.8.7740.
73. Ciato D, Mumbach AG, Paez-Pereda M, Stalla GK. Currently used and investigational drugs for Cushing's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26: 75–84
74. Ciric I, Zhao JC, Du H. Transsphenoidal surgery for Cushing disease: experience with 136 patients. *Neurosurgery*. 2012;70(1):70 – 80; discussion 80 – 81.
75. Claps M, Cerri S, Grisanti S. Adding metyrapone to chemotherapy plus mitotane for Cushing's syndrome due to advanced adrenocortical carcinoma. *Endocrine* 2018;61(1):169e72. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1428-9>.
76. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC & Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 632–642. (doi:10.1210/jc.2010-1942)
77. Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev*. 2011;32(2):247–271.
78. Colao A, Cozzolino A, Pivonello R. Quality of life in patients with Cushing's disease: a modern approach. *Clin Endocrinology (Oxf)*. 2012 Jun;76 (6):776-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04344.x.

79. Colao A, di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002;11(6):787– 800.
80. Colombo, P.; Dall’Asta, C.; Barbetta, L.; Re, T.; Passini, E.; Faglia, G.; Ambrosi, B. Usefulness of the desmopressin test in the postoperative evaluation of patients with Cushing’s disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2000, 143, 227–234.
81. Cooper, O.; Greenman, Y. Dopamine Agonists for Pituitary Adenomas. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2018,9, 469, doi:10.3389/fendo.2018.00469.
82. Correa-Silva SR, Nascif SO, Molica P, Sar LB, Vieira JG, Lengyel AM. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) responsiveness to ghrelin increases after 6 months of ketoconazole use in patients with Cushing’s disease: comparison with GH-releasing peptide-6 (GHRP-6). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(1):70 –75.
83. Costenaro F, Rodrigues TC, Ferreira NP. Pseudotumor cerebri during Cushing’s disease treatment with ketoconazole. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(4): 284 –287.
84. Costenaro, F.; Rodrigues, T.C.; Rollin, G.A.; Ferreira, N.P.; Czepielewski, M.A. Evaluation of Cushing’s disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics. *Clin. Endocrinol.* 2014, 80, 411–418, doi:10.1111/cen.12300.
85. Crespo I, Granell-Moreno E, Santos A, Valassi E, De Juan-Delago M, Vives-Gilabert Y. Impaired decision-making process and thinner prefrontal cortex in patients with Cushing’s syndrome. *Clin Endocrinol*. (2014) 81:826–33. doi: 10.1111/cen.12564
86. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Treatment of Cushing’s disease: a mechanistic update. *J Endocrinol*. 2014;223(2):R19 –R39.
87. Czepielewski, M.A.; Rollin, G.A.; Casagrande, A.; Ferreira, N.P. Criteria of cure and remission in Cushing’s disease: An update. *Arq Bras. Endocrinol. Metab*. 2007, 51, 1362–1372.
88. Czirjark S, Bezzegh A, Garl A, Rarcz K. Intra- and postoperative plasma ACTH concentrations in patients with Cushing’s disease cured by transsphenoidal pituitary surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002;144(10):971–977; discussion 977.
89. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O. Effectiveness of metyrapone in treating cushing's syndrome: a retrospective multicenter study in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metabol* 2015;100(11):4146e54.
90. Daniel, E.; Debono, M.; Caunt, S.; Girio-Fragkoulakis, C.; Walters, S.J.; Akker, S.A.; Grossman, A.B.; Trainer, P.J.; Newell-Price, J. A prospective longitudinal study of Pasireotide in Nelson’s syndrome. *Pituitary* 2018, 21, 247–255, doi:10.1007/s11102-017-0853-3.

91. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism as a consequence of brain tumours and radiotherapy. *Pituitary*. 2005;8:203–211.
92. De Tommasi C, Vance ML, Okonkwo DO, Diallo A, Laws ER Jr. Surgical management of adrenocorticotrophic hormone-secreting macroadenomas: outcome and challenges in patients with Cushing's disease or Nelson's syndrome. *J Neurosurg*. 2005;103(5):825–830.
93. Debillon E, Velayoudom-Cephise FL, Salenave S, Caron P, Chaffanjon P, Wagner T, Massoutier M, Lambert B, Benoit M, Young J, Tabarin A, Chabre O. Unilateral adrenalectomy as a first-line treatment of Cushing's syndrome in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4417–4424
94. Dehdashti AR, Gentili F. Current state of the art in the diagnosis and surgical treatment of Cushing disease: early experience with a purely endoscopic endonasal technique. *Neurosurg Focus*. 2007;23(3):E9.
95. Dickerman Z, Kaufman H, Laron Z. Successful treatment of Cushing's disease with o,p'-DDD followed by pituitary irradiation in a 19-year-old male patient. *Isr J Med Sci*. 1979;15(5):455–459.
96. Dimopoulou C, Schopohl J, Rachinger W. Long-term remission and recurrence rates after first and second transsphenoidal surgery for Cushing's disease: care reality in the Munich Metropolitan Region. *Eur J Endocrinol*. 2014; 170(2):283–292.
97. Ding D, Starke RM, Sheehan JP. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. *J Neurooncol*. 2014;117(3):445–457. doi:10.1016/B978-0-444-59602-4.00015-0.
98. Ding XF, Li HZ, Yan WG, Gao Y, Li XQ. Role of adrenalectomy in recurrent Cushing's disease. *Chin Med J(Engl)*. 2010;123(13):1658–1662.
99. Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Mar;82(3):912-9. doi: 10.1210/jcem.82.3.3834.
100. Dorn LD, Cerrone P. Cognitive function in patients with Cushing syndrome: a longitudinal perspective. *Clin Nurs Res*. (2000) 9:420–40. doi: 10.1177/10547730022158672
101. Drake, W.M.; Stiles, C.E.; Howlett, T.A.; Toogood, A.A.; Bevan, J.S.; Steeds, R.P.; Group, U.K.D.A.V. A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists. *J Clin. Endocrinol. Metab*. 2014, 99, 90–96, doi:10.1210/jc.2013-2254.

102. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:168–174
103. Ebrahim S. Clinical and public health perspectives and applications of health-related quality of life measurement. *Soc Sci Med.* (1995) 41:1383–94. doi: 10.1016/0277-9536(95)00116-O
104. Engelhardt D, Suttman H, Jacob K, Dörr HG. Influence of low-dose etomidate on adrenal and gonadal steroid hormone secretion in normal men. *Acta Endocrinologica.* 1986;113(suppl 1):S21–S22.
105. Estrada, J.; Garcia-Uria, J.; Lamas, C.; Alfaro, J.; Lucas, T.; Diez, S.; Salto, L.; Barcelo, B. The complete normalization of the adrenocortical function as the criterion of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 5695–5699, doi:10.1210/jcem.86.12.8069.
106. Faggiano A., Pivonello R., Spiezia S., De martino M., Filippella M., Di Somma C., Lombardi G., Colao A., Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2527-33. doi: 10.1210/jc.2002-021558.
107. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016 Aug;175(2):G1-G34. doi: 10.1530/EJE-16-0467.
108. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, Haak HR, Mihai R, Assie G, Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018 Oct 1;179(4):G1-G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608. PMID: 30299884
109. Fassnacht M, Hahner S, Beuschlein F, Klink A, Reincke M, Allolio B. New mechanisms of adrenostatic compounds in a human adrenocortical cancer cell line. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(suppl 3):76 – 82.
110. Feelders RA, Hofland LJ, de Herder WW. Medical treatment of Cushing's syndrome: adrenal-blocking drugs and ketaconazole. *Neuroendocrinology.* 2010;92(suppl 1):111–115.
111. Feelders RA, Newell-Price J, Pivonello R. Advances in the medical treatment of Cushing's syndrome. *The Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(4):300e12.

112. Feelders RA, Hofland LJ. Medical treatment of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):425–438.
113. Feelders, R.A.; Pulgar, S.J.; Kempel, A.; Pereira, A.M. The burden of Cushing's disease: Clinical and health-related quality of life aspects. *Eur. J. Endocrinol.* 2012, *167*, 311–326, doi:10.1530/EJE-11-1095.
114. Feigl GC, Bonelli CM, Berghold A, Mokry M. Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. *J Neurosurg.* 2002;97(5 suppl):415–421.
115. Feigl GC, Pistracher K, Berghold A, Mokry M. Pituitary insufficiency as a side effect after radiosurgery for pituitary adenomas: the role of the hypothalamus. *J Neurosurg.* 2010;113(suppl):153–159.
116. Ferone D, Pivonello R, Resmini E. Preclinical and clinical experiences with the role of dopamine receptors in the treatment of pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(suppl 1):S37–S43.
117. Ferriere, A.; Cortet, C.; Chanson, P.; Delemer, B.; Caron, P.; Chabre, O.; Reznik, Y.; Bertherat, J.; Rohmer, V.; Briet, C. Cabergoline for Cushing's disease: A large retrospective multicenter study. *Eur. J. Endocrinol.* 2017, *176*, 305–314, doi:10.1530/EJE-16-0662.
118. Findling, J.W.; Fleseriu, M.; Newell-Price, J.; Petersenn, S.; Pivonello, R.; Kandra, A.; Pedroncelli, A.M.; Biller, B.M. Late-night salivary cortisol may be valuable for assessing treatment response in patients with Cushing's disease: 12-month, Phase III pasireotide study. *Endocrine* 2016, *54*, 516–523, doi:10.1007/s12020-016-0978-6.
119. Fishman LM, Liddle GW, Island DP, Fleischer N, Kuchel O. Effects of aminoglutethimide on adrenal function in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967;27(4):481–490.
120. Fleseriu M a, Petersenn S. Medical management of Cushing's disease: what is the future? *Pituitary.* 2012 ;15(3): 330–341.
121. Fleseriu M, Pivonello R, Young J. Osilodrostat, a potent oral 11beta-hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease. *Pituitary* 2016;19(2):138e48.
122. Fleseriu M b. Medical management of persistent and recurrent Cushing disease. *Neurosurg Clin N Am.* 2012;23(4): 653–668.
123. Fleseriu, M. c; Biller, B.M.; Findling, J.W.; Molitch, M.E.; Schteingart, D.E.; Gross, C.; Investigators, S.S. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, *97*, 2039–2049, doi:10.1210/jc.2011-3350.

124. Fleseriu, M.; Findling, J.W.; Koch, C.A.; Schlaffer, S.M.; Buchfelder, M.; Gross, C. Changes in plasma ACTH levels and corticotroph tumor size in patients with Cushing's disease during long-term treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014, *99*, 3718–3727, doi:10.1210/jc.2014-1843.
125. Fleseriu, M.; Hamrahian, A.H.; Hoffman, A.R.; Kelly, D.F.; Katznelson, L.; Neuroendocrine, A.; Pituitary Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: diagnosis of Recurrence in Cushing Disease. *Endocr. Pr.* 2016, *22*, 1436–1448, doi:10.4158/EP161512.DSCR.
126. Fleseriu, M.; Molitch, M.E.; Gross, C.; Scheingart, D.E.; Vaughan, T.B., 3rd; Biller, B.M. A new therapeutic approach in the medical treatment of Cushing's syndrome: Glucocorticoid receptor blockade with mifepristone. *Endocr. Pr.* 2013, *19*, 313–326, doi:10.4158/EP12149.RA.
127. Flitsch J, Knappe UJ, Luë decke DK. The use of postoperative ACTH levels as a marker for successful transsphenoidal microsurgery in Cushing's disease. *Zentralbl Neurochir.* 2003;64(1):6–11.
128. Fomekong E, Maiter D, Grandin C, Raftopoulos C. Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a high remission rate in ACTH-secreting macroadenomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(5):442–449.
129. Forget H, Lacroix A & Cohen H. Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2002 *27* 367–383.
130. Forget H, Lacroix A, Bourdeau I, Cohen H. Long-term cognitive effects of glucocorticoid excess in Cushing's syndrome. *Psychoneuroendocrinology.* (2016) *65*:26–33. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.11.020
131. Gentilin E, Tagliati F, Terzolo M, Zoli M, Lapparelli M, Minoia M, Ambrosio MR, Degli Uberti EC, Zatelli MC. Mitotane reduces human and mouse ACTH-secreting pituitary cell viability and function. *J Endocrinol* 2013; *218*: 275–285
132. George N. Zografos,<sup>1</sup> Iraklis Perysinakis,<sup>1</sup> Evangelina Vassilatou<sup>2</sup> Subclinical Cushing's syndrome: Current concepts and trends. *HORMONES* 2014, *13*(3):323-337.
133. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, Beauregard H, Bruno OD, Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2010; *163*: 709–716

134. Graham KE, Samuels MH, Raff H, Barnwell SL, Cook DM. Intraoperative adrenocorticotropin levels during transsphenoidal surgery for Cushing's disease do not predict cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6):1776–1779.
135. Graversen D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt CH, Jørgensen JO. Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2012 Apr;23(3):278-82. doi: 10.1016/j.ejim.2011.10.013. Epub 2011 Nov 15.
136. Greening JE, Brain CE, Perry LA. Efficient short-term control of hypercortisolaemia by low-dose etomidate in severe paediatric Cushing's disease. *Horm Res.* 2005; 64(3):140 – 143.
137. Greenman Y. Management of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92(suppl 1):91–95.
138. Greenman Y, Tordjman K, Osher E. Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(1):39 – 44.
139. Gross BA, Mindea SA, Pick AJ, Chandler JP, Batjer HH. Diagnostic approach to Cushing disease. *Neurosurg Focus* 2007; 23:E1
140. Guerin C, Taieb D, Treglia G, Brue T, Lacroix A, Sebag F, Castinetti F. Bilateral adrenalectomy in the 21st century: When to use it for hypercortisolism? *Endocr Relat Cancer* 2016; 23: R131–R142
141. Guignat L, Bertherat J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. *Eur J Endocrinol.* 2010 Jul;163(1):9-13. doi: 10.1530/EJE-09-0627. Epub 2010 Apr 7. PMID: 20375177
142. Gumbs AA, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *BestPract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(3):483– 499.
143. Gunderman RB, Seymour ZA, Harvey W. Cushing. *AJR* 2010; 194:296–298
144. Hadzhiyanev A. The role of transsphenoidal surgery in the complex treatment of the secreting pituitary adenoms. DM Thesis, Sofia, 2014;
145. Hahner S, Stürmer A, Fassnacht M. Etomidate unmasks intraadrenal regulation of steroidogenesis and proliferation in adrenal cortical cell lines. *Horm Metab Res.* 2010;42(7):528 –534.
146. Hameed, N.; Yedinak, C.G.; Brzana, J.; Gultekin, S.H.; Coppa, N.D.; Dogan, A.; Delashaw, J.B.; Fleseriu, M. Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and

immediate reoperation: A large single center experience. *Pituitary* 2013, 16, 452–458, doi:10.1007/s11102-012-0455-z.

147. Hammer, G.D.; Tyrrell, J.B.; Lamborn, K.R.; Applebury, C.B.; Hannegan, E.T.; Bell, S.; Rahl, R.; Lu, A.; Wilson, C.B. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: Initial outcome and long-term results. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 6348–6357, doi:10.1210/jc.2003-032180.

148. Hart MM, Straw JA. Studies on the site of action of o,p'-DDD in the dog adrenal cortex. 1. Inhibition of ACTHmediated pregnenolone synthesis. *Steroids.* 1971;17(5): 559 – 574.

149. Hart MM, Swackhamer ES, Straw JA. Studies on the site of action of o,p'-DDD in the dog adrenal cortex. II. TPNHand corticosteroid precursor-stimulation of o,p'-DDD inhibited steroidogenesis. *Steroids.* 1971;17(5):575–586.

150. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1194 –1201.

151. Hazel Hunt<sup>1</sup>, Kirsteen Donaldson<sup>2</sup>, Mark Strem<sup>1</sup>, Vanessa Zann<sup>3</sup>, Pui Leung<sup>3</sup>, Suzanne Sweet<sup>3</sup>, Alyson Connor<sup>3</sup>, Dan Combs<sup>4</sup>, Joseph Belanoff<sup>1</sup> Assessment of Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacological Effect of Orally Administered CORT125134: An Adaptive, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 1 Clinical Study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018 May;7(4):408-421. doi: 10.1002/cpdd.389. Epub 2017 Oct 2.

152. Heald AH, Ghosh S, Bray S, Gibson C, Anderson SG, Buckler H & Fowler HL. Long-term negative impact on quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease. *Clinical Endocrinology* 2004 61 458–465.

153. Heaney AP. PPAR-gamma in Cushing's disease. *Pituitary* 2004; 7:265–269

154. Hentshel S, McCutcheon IE. Stereotactic radiosurgery for Cushing's disease. *Neurosurg Focus.* 2004;16:E5.forge

155. Herman J, McKlveen J, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, Scheimann J, Myers B. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response <sup>1</sup> *Compr Physiol.* 2016 Mar 15;6(2):603-21. doi: 10.1002/cphy.c150015.

156. Hofmann, B.M.; Hlavac, M.; Martinez, R.; Buchfelder, M.; Muller, O.A.; Fahlbusch, R. Long-Term results after microsurgery for Cushing disease: Experience with 426 primary operations over 35 years. *J.Neurosurg.* 2008, 108, 9–18, doi:10.3171/JNS/2008/108/01/0009.

157. Honegger J, Schmalisch K, Beuschlein F. Contemporary microsurgical concept for the treatment of Cushing's disease: endocrine outcome in 83 consecutive patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(4):560–567.
158. Igaz P, ToË mboË l Z, Szabor PM, Likor I, Rarcz K. Steroid biosynthesis inhibitors in the therapy of hypercortisolism: theory and practice. *Curr Med Chem*. 2008;15(26):2734 – 2747.
159. Imaki, T.; Tsushima, T.; Hizuka, N.; Odagiri, E.; Murata, Y.; Suda, T.; Takano, K. Postoperative plasma cortisol levels predict long-term outcome in patients with Cushing's disease and determine which patients should be treated with pituitary irradiation after surgery. *Endocr. J*. 2001, 48, 53–62.
160. Invitti C, De Martin M, Danesi L, Cavagnini F. Effect of injectable bromocriptine in patients with Cushing's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1995;103(4):266–271.
161. Ioachimescu, A.G. Prognostic Factors of Long-Term Remission After Surgical Treatment of Cushing's Disease. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2018, 47, 335–347, doi:10.1016/j.ecl.2018.02.002.
162. Ironside, N.; Chen, C.J.; Lee, C.C.; Trifiletti, D.M.; Vance, M.L.; Sheehan, J.P. Outcomes of Pituitary Radiation for Cushing's Disease. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2018, 47, 349–365, doi:10.1016/j.ecl.2018.01.002.
163. Isidori M, Graziadio C, Paragliola RM, Cozzolino A, Ambrogio A, Colao A, Corsello S, Pivonello R, ABC Study Group The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *J Hypertens* . 2015 Jan;33(1):44-60. doi: 10.1097/HJH.0000000000000415.
164. Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S. Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5299–5306
165. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma Knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 2007; 106:980–987
166. Jagannathan J a, Yen CP, Pouratian N, Laws ER, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a comprehensive review of indications, techniques and longterm results using the gamma knife. *J Neurooncol*. 2009;92(3):345–356.
167. Jagannathan J. b; Smith, R.; DeVroom, H.L.; Vortmeyer, A.O.; Stratakis, C.A.; Nieman, L.K.; Oldfield, E.H. Outcome of using the histological pseudocapsule as a surgical

- capsule in Cushing disease. *J. Neurosurg.* 2009, *111*, 531–539, doi:10.3171/2008.8.JNS08339.
168. Jahandideh, D.; Swearingen, B.; Nachtigall, L.B.; Klibanski, A.; Biller, B.M.K.; Tritos, N.A. Characterization of cyclic Cushing’s disease using late night salivary cortisol testing. *Clin. Endocrinol.* 2018, *89*, 336–345, doi:10.1111/cen.13758.
169. Javanmard P, Duan D, Geer EB. Mortality in patients with endogenous Cushing’s syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 Jun;*47*(2):313-333. doi: 10.1016/j.ecl.2018.02.005.
170. Johanssen S, Allolio B. Mifepristone (RU 486) in Cushing’s syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2007;*157*(5):561–569.
171. Kaminsky N, Luse S, Hartroft P. Ultrastructure of adrenal cortex of the dog during treatment with DDD. *J Natl Cancer Inst.* 1962;*29*:127–159.
172. Kawai S, Ichikawa Y, Kaburaki J, Yoshida T. 18 Years mitotane therapy for intractable Cushing’s disease. *Lancet.* 1999;*354*(9182):951.
173. Kelly DF, Laws ER Jr, Fossett D. Delayed hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. Report of nine cases. *J Neurosurg.* 1995;*83*(2):363–367.
174. Kelly DF. Transsphenoidal surgery for Cushing’s disease:a review of success rates, remission predictors, management of failed surgery, and Nelson’s syndrome. *NeurosurgFocus.* 2007;*23*(3):E5.
175. Keskin FE, Ozkaya HM, Ortac M, Salabaës E, Kadioglu A, Kadioglu P. Sexual function in women with Cushing’s Syndrome: a controlled study. *Turk J Urol.* (2018) *44*:287–93. doi: 10.5152/tud.2018.74240
176. Khiat A, Bard C, Lacroix A, Rousseau J, Boulanger Y. Brain metabolic alterations in Cushing’s syndrome as monitored by proton magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed.* (1999) *12*:357–63. doi: 10.1002/(SICI)1099-1492(199910)12:6<357::AID-NBM584>3.3.CO;2-L
177. Kim JH, Shin CS, Paek SH, Jung HW, Kim SW, Kim SY. Recurrence of Cushing’s disease after primary transsphenoidal surgery in a university hospital in Korea. *Endocr J.* 2012;*59*(10):881– 888.
178. Koide Y, Inoue S, Murayama H, Kawai K, Yamashita K. Effect of o,p’-DDD on cortisol metabolism in Cushing’s syndrome of various etiology. *Endocrinol Jpn.* 1985; *32*(5):615– 624.

179. Koppeschaar HP, Croughs RJ, Thijssen JH, Schwarz F Sodium valproate and heterogeneity of pituitary dependent Cushing's syndrome. *Lancet*. 1982 May 29;1(8283):1253. doi: 10.1016/s0140-6736(82)92383-2.
180. Koppeschaar HP, Croughs RJ, Thijssen JH, Schwarz F. Response to neurotransmitter modulating drugs in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1986 Dec;25(6):661-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.1986.tb03621.x.
181. Koppeschaar, R J Croughs, J W van't Verlaat, M J Hendriks, C J Arts, J H Thijssen, F Schwarz Successful treatment with sodium valproate of a patient with Cushing's disease and gross enlargement of the pituitary. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984 Dec;107(4):471-5. doi: 10.1530/acta.0.1070471.
182. Krieger DT, Amorosa L, Linick F. Cyproheptadine-induced remission of Cushing's disease. *N Engl J Med*. 1975 Oct 30;293(18):893-6. doi: 10.1056/NEJM197510302931802.
183. Lacroix, A.; Feelders, R.A.; Stratakis, C.A.; Nieman, L.K. Cushing's syndrome. *Lancet* 2015, 386, 913–927, doi:10.1016/S0140-6736(14)61375-1.
184. Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S, Kostadinov J, Post KD, Geer EB. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1022–1030.
185. Langenecker SA, Weisenbach SL, Giordani B, Briceno EM, Guidotti Breting LM, Schallmo MP. Impact of chronic hypercortisolemia on affective processing. *Neuropharmacology*. (2012) 62:217–25. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.006
186. Leal-Cerro A, Santos Espanol C, Garcia-Luna PP, et al. Ketoconazole: a new treatment of Cushing syndrome. *Med Clinica* 1986;87(3):127e8.
187. Levy P, Fabrikant I, Frankel A, M H Phillips, J T Lyman, J H Lawrence, C A Tobias Heavy-charged-particle radiosurgery of the pituitary gland: clinical results of 840 patients. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1991;57(1-2):22-35. doi: 10.1159/000099553.
188. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. (2001) 86:117–23. doi: 10.1210/jcem.86.1.7093
189. Lindsay JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J, Nieman LK. Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. *J Clin Endocrinol Metab*. (2006) 91:447–53. doi: 10.1210/jc.2005-1058
190. Lindsay JR, Oldfield EH, Stratakis CA, Nieman LK. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):2057–2064.

191. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet*. 2003;362(9398):1828–1838.
192. Liu JK, Fleseriu M, Delashaw JB Jr, Ciric IS, Couldwell WT. Treatment options for Cushing disease after unsuccessful transsphenoidal surgery. *Neurosurg Focus*. 2007;23(3):E8.
193. Liubinas SV, Porto LD, Kaye AH. Management of recurrent Cushing's disease. *J Clin Neurosci*. 2011;18(1):7–12.
194. Locatelli M, Bertani G, Carrabba G. The trans-sphenoidal resection of pituitary adenomas in elderly patients and surgical risk. *Pituitary*. 2013;16(2):146–151.
195. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1992–2003.
196. Lonser, R.R.; Nieman, L.; Oldfield, E.H. Cushing's disease: Pathobiology, diagnosis, and management. *J. Neurosurg*. 2017, 126, 404–417, doi:10.3171/2016.1.JNS152119.
197. Luton JP, Mahoudeau JA, Bouchard P, et al. Treatment of Cushing's disease by O,p'DDD. Survey of 62 cases. *N Engl J Med*. 1979;300(9):459–464.
198. Magiakou MA, Chrousos GP. Cushing's syndrome in children and adolescents: current diagnostic and therapeutic strategies. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:181–194
199. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH. Radiation therapy for Cushing's disease: a review. *Pituitary*. 2002;5(3):175–180.
200. Mannelli M, Cantini G, Poli G. Role of the PPAR- $\alpha$  system in normal and tumoral pituitary corticotropic cells and adrenal cells. *Neuroendocrinology*. 2010;92(suppl 1):23–27.
201. Marinov M. Contemporary transsphenoidal surgery of pituitary adenomas. DMSc Thesis, Sofia, 2006;
202. Mazziotti G<sup>1</sup>, Formenti AM<sup>2</sup>, Frara S<sup>3</sup>, Maffezzoni F<sup>2</sup>, Doga M<sup>3</sup>, Giustina A<sup>4</sup>. Diabetes in Cushing Disease. *Curr Diab Rep*. 2017 May;17(5):32.
203. McLaughlin N, Kassam AB, Prevedello DM, Kelly DF. Management of Cushing's disease after failed surgery—a review. *Can J Neurol Sci*. 2011;38(1):12–21.
204. Meinardi, J.R.; Wolffenbittel, B.H.; Dullaart, R.P. Cyclic Cushing's syndrome: A clinical challenge. *Eur. J. Endocrinol*. 2007, 157, 245–254, doi:10.1530/EJE-07-0262.
205. Mert M, Kocabay G. Effectiveness of chronic treatment with ketoconazole in a patient with diabetic Cushing's disease resistant to surgery. *Endokrynol Pol*. 2011;62(3):271–274.
206. Mettauer N, Brierley J. A novel use of etomidate for intentional adrenal suppression to control severe hypercortisolemia in childhood. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(3): e37–e40.

207. Mikhail AA, Tolhurst SR, Orvieto MA. Open versus laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy. *Urology*. 2006;67(4):693–696.
208. Milian M, Honegger J, Teufel P, Wolf A, Psaras T. Tuebingen CD-25 is a sensitive tool to investigate health-related quality of life in Cushing's disease patients in the course of the disease. *Neuroendocrinology*. (2013) 98:188–99. doi: 10.1159/000355622
209. Milian M, Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Kleist B, Fuhrer-Sakel D, Honegger J. Validation of the tuebingen CD-25 inventory as a measure of postoperative health-related quality of life in patients treated for Cushing's disease. *Neuroendocrinology*. (2015) 102:60–7. doi: 10.1159/000431022
210. Milian M, Teufel P, Honegger J, Gallwitz B, Schnauder G, Psaras T. The development of the Tuebingen Cushing's disease quality of life inventory (Tuebingen CD-25). Part II: normative data from 1,784 healthy people. *Clin Endocrinol*. (2012) 76:861–7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04280.x
211. Miller JW, Crapo L. The medical treatment of Cushing's syndrome. *Endocr Rev*. 1993;14(4):443–458.
212. Minniti G a, Brada M. Radiotherapy and radiosurgery for Cushing's disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007; 51(8):1373–1380.
213. Minniti G, Gilbert DC, Brada M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10(2):135–144.
214. Minniti, G. b; Osti, M.; Jaffrain-Rea, M.L.; Esposito, V.; Cantore, G.; Maurizi Enrici, R. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol*. 2007, 84, 79–84, doi:10.1007/s11060-007-9344-0.
215. Misbin RI, Canary J, Willard D. Aminoglutethimide in the treatment of Cushing's syndrome. *J Clin Pharmacol*. 1976; 16:645–651.
216. Moncet D, Morando DJ, Pitoia F, Katz SB, Rossi MA, Bruno OD. Ketoconazole therapy: An efficacious alternative to achieve eucortisolism in patients with Cushing's syndrome. *edicina (B Aires)* 2007; 67: 26–31
217. Morcos M, Fohr B, Tafel J. Long-term treatment of central Cushing's syndrome with rosiglitazone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115(5):292–297.
218. Morgan, F.H.; Laufgraben, M.J. Mifepristone for management of Cushing's syndrome. *Pharmacotherapy* 2013, 33, 319–329, doi:10.1002/phar.1202.
219. Mullan KR, Leslie H, McCance DR, Sheridan B, Atkinson AB. The PPAR- $\alpha$  activator rosiglitazone fails to lower plasma ACTH levels in patients with Nelson's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(5):519–522.

220. Munir A, Newell-Price J. Management of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010; 92(suppl 1):82– 85.
221. Murayama M, Yasuda K, Minamori Y, Mercado-Asis LB, Yamakita N, Morita H, Miura K. Long term follow-up of Cushing's disease treated with reserpine and pituitary irradiation followed by subtotal adrenalectomy. *Tohoku J Exp Med* 1994; 172: 97–109
222. Murayama, M.; Yasuda, K.; Minamori, Y.; Mercado-Asis, L.B.; Yamakita, N.; Miura, K. Long term follow-up of Cushing's disease treated with reserpine and pituitary irradiation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, 75, 935–942, doi:10.1210/jcem.75.3.1517389.
223. Nagesser SK, van Seters AP, Kievit J. Treatment of pituitary-dependent Cushing's syndrome: long-term results of unilateral adrenalectomy followed by external pituitary irradiation compared to transsphenoidal pituitary surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(4):427– 435.
224. Nelson LM, Forsythe A, McLeod L, Pulgar S, Maldonado M, Coles T. Psychometric evaluation of the Cushing's Quality-of-Life questionnaire. *Patient*. (2013) 6:113–24. doi: 10.1007/s40271-013-0012-5
225. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367:1605–1617
226. Newell-Price J. Diagnosis/differential diagnosis of Cushing's syndrome: a review of best practice. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(suppl 1):S5–S14
227. Nicolaus A, Wagner-Bartak, Ali Baiomy, Mouhammed Amir Habra, Shalini V Mukhi<sup>3</sup>, Ajaykumar C Morani<sup>1</sup>, Brinda R Korivi<sup>1</sup>, Steven G Waguespack<sup>2</sup>, Khaled M Elsayes<sup>1</sup> Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Jul;209(1):19-32. doi: 10.2214/AJR.16.17290.
228. Nielsen S, Mellekjaer S, Rasmussen LM. Expression of somatostatin receptors on human pituitary adenomas in vivo and ex vivo. *J Endocrinol Invest*. 2001;24(6):430–437.
229. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1526-40. doi: 10.1210/jc.2008-0125. Epub 2008 Mar 11. PMID: 18334580
230. Nieman LK. Diagnostic tests for Cushing's syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 970:112–118
231. Nieman L.K.; Biller, B.M.; Findling, J.W.; Murad, M.H.; Newell-Price, J.; Savage, M.O.; Tabarin, A.; Endocrine, S. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society

- Clinical Practice Guideline. *J. Clin.Endocrinol. Metab.* 2015, 100, 2807–2831, doi:10.1210/jc.2015-1818.
232. Nishioka H, Yamada S. Cushing's Disease. *J Clin Med.* 2019 Nov 12;8(11):1951. doi: 10.3390/jcm8111951.PMID: 31726770
233. Nobels FR, de Herder WW, van den Brink WM. Long-term treatment with the dopamine agonist quinagolide of patients with clinically non-functioning pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol.* 2000;143(5):615–621.
234. Norris CM, Ghali WA, Galbraith PD, Graham MM, Jensen LA, Knudtson ML, APPROACH Investigators (2004) Women with coronary artery disease report worse health-related quality of life outcomes compared to men. *Health Qual Life Out* 2:21
235. Ntali G, Asimakopoulou A, Siamatras T, Komninos J, Vassiliadi D, Tzanda M, Tsagarakis S, Grossman AB, Wass JAH, Karavitaki N. Mortality in Cushing's syndrome: Systematic analysis of a large series with prolonged follow-up. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 715–723
236. Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(8): 509 –533.
237. Okonkwo UA<sup>1,2</sup>, DiPietro LA<sup>3</sup>. Diabetes and Wound Angiogenesis. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 3;18(7).
238. Osswald A, Plomer E, Dimopoulou C. Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(2):209 –215. 429. Raffaelli M, Brunaud L, De Crea C. Synchronous bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome: laparoscopic versus posterior retroperitoneoscopic versus robotic approach. *World J Surg.* 2014;38(3):709 –715.
239. Oyesiku NM. Stereotactic radiosurgery for Cushing disease: a review. *Neurosurg Focus.* 2007;23(6):E14.
240. Papoian V, Biller BM, Webb SM, Campbell KK, Hodin RA, Phitayakorn R. Patients' perception on clinical outcome and quality of life after a diagnosis of Cushing syndrome. *Endocr Pract.* (2016) 22:51–67. doi: 10.4158/EP15855.OR
241. Patil CG a, Prevedello DM, Lad SP. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):358 –362.

242. Patil C.G. b; Veeravagu, A.; Prevedello, D.M.; Katznelson, L.; Vance, M.L.; Laws, E.R.J. Outcomes after repeat transsphenoidal surgery for recurrent Cushing's disease. *Neurosurgery* 2008, 63, 266–270, doi:10.1227/01.NEU.0000313117.35824.9F.
243. Pecori Giraldi, F.; Moro, M.; Cavagnini, F. Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of, E. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J. Clin.Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 1554–1558, doi:10.1210/jc.2002-021518.
244. Pendharkar AV, Sussman ES, Ho AL, Hayden Gephart MG, Katznelson L. Cushing's disease: predicting long-term remission after surgical treatment. *Neurosurg Focus.* 2015 Feb;38(2):E13. doi: 10.3171/2014.10.FOCUS14682.
245. Pereira AM, Delgado V, Romijn JA, Smit JW, Bax JJ, Feelders RA. Cardiac dysfunction is reversed upon successful treatment of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 331–340.
246. Pereira AM, van Aken MO, van Dulken H. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5858 –5864.
247. Petersenn, S.; Newell-Price, J.; Findling, J.W.; Gu, F.; Maldonado, M.; Sen, K.; Salgado, L.R.; Colao, A.; Biller, B.M.; Pasireotide, B.S.G. High variability in baseline urinary free cortisol values in patients with Cushing's disease. *Clin. Endocrinol.* 2014, 80, 261–269, doi:10.1111/cen.12259.
248. Petit JH, Biller BM, Yock TI. Proton stereotactic radiotherapy for persistent adrenocorticotropin-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):393–399.
249. Petrossians P, Thonnard AS, Beckers A. Medical treatment in Cushing's syndrome: dopamine agonists and cabergoline. *Neuroendocrinology.* 2010;92(suppl)1:116 –119.
250. Pimentel-Filho FR, Cukiert A, Miyashita F. Adrenocorticotropin levels do not change during early recovery of transsphenoidal surgery for ACTH-secreting pituitary tumors. *J Endocrinol Invest.* 2001;24(2):83– 87.
251. Pires P, Santos A, Vives-Gilabert Y, Webb SM, Sainz-Ruiz A, Resmini E. White matter alterations in the brains of patients with active, remitted, and cured Cushing syndrome: a DTI study. *AJNR Am J Neuroradiol.* (2015) 36:1043–8. doi: 10.3174/ajnr.A4322
252. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):223–230.

253. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):135–149; ix.
254. Pivonello R, Ferone D, Lombardi G, Colao A, Lamberts SW, Hofland LJ. Novel insights in dopamine receptor physiology. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(suppl 1):S13–S21.
255. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. complications of Cushing's syndrome: State of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 611–629
256. Pivonello R, Matrone C, Filippella M. Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(4):1674 –1683.
257. Pivonello, R.; Arnaldi, G.; Scaroni, C.; Giordano, C.; Cannavo, S.; IacuanIELLO, D.; Trementino, L.; Zilio, M.; Guarnotta, V.; Albani, A. The medical treatment with pasireotide in Cushing's disease: An Italian multicentre experience based on "real-world evidence". *Endocrine* 2019, 64, 657–672,doi:10.1007/s12020-018-1818-7.
258. Pivonello, R.; De Leo, M.; Cozzolino, A.; Colao, A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr. Rev.* 2015, 36, 385–486, doi:10.1210/er.2013-1048.
259. Porpiglia F, Fiori C, Bovio S. Bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome: a comparison between laparoscopy and open surgery. *J Endocrinol Invest.* 2004;27(7): 654 – 658.
260. Preda VA, Sen J, Karavitaki N, Grossman AB. Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):137–143.
261. Prevedello DM, Pouratian N, Sherman J. Management of Cushing's disease: outcome in patients with microadenoma detected on pituitary magnetic resonance imaging. *J Neurosurg.* 2008;109(4):751–759.
262. Puglisi S, Perotti P, Barbot M. Preoperative treatment with metyrapone in patients with cushing's syndrome due to adrenal adenoma. *Endocr Connect* 2018;7(11):1227e35.
263. Ragnarsson O, Berlund P, Eder DN, Johannsson G. Long-term cognitive impairments and attentional deficits in patients with Cushing's disease and cortisol-producing adrenal adenoma in remission. *J Clin Endocrinol Metab.* (2012) 97:E1640–8. doi: 10.1210/jc.2012-1945
264. Raux-Demay, M.C.; Pierret, T.; Bouvier d'Yvoire, M.; Bertagna, X.; Girard, F. Transient inhibition of RU 486 antiglucoCorticoid action by dexamethasone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990, 70, 230–233, doi:10.1210/jcem-70-1-230.

265. Rees, D.A.; Hanna, F.W.; Davies, J.S.; Mills, R.G.; Vafidis, J.; Scanlon, M.F. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin.Endocrinol.* 2002, *56*, 541–551.
266. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000 Mar;29(1):43-56.
267. Renner U, Arzberger T, Pagotto U, et al. Heterogeneous dopamine D2 receptor subtype messenger ribonucleic acid expression in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(4):1368 –1375.
268. Resmini E, Santos A, Webb SM. Cortisol excess and the brain. *Front Horm Res.* (2016) 46:74–86. doi: 10.1159/000443868
269. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A. Clinical review: outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):3939 –3948.
270. Rocheville M, Lange DC, Kumar U. Receptors for dopamine and somatostatin: formation of hetero-oligomers with enhanced functional activity. *Science* 2000; 288: 154–57.
271. Rollin G, Ferreira NP, Czepielewski MA. Prospective evaluation of transsphenoidal pituitary surgery in 108 patients with Cushing's disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1355–1361.
272. Rollin GA, Ferreira NP, Junges M, Gross JL, Czepielewski MA. Dynamics of serum cortisol levels after transsphenoidal surgery in a cohort of patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1131–1139.
273. Salenave S, Gatta B, Pecheur S. Pituitary magnetic resonance imaging findings do not influence surgical outcome in adrenocorticotropin-secreting microadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3371–3376.
274. Santos A, Resmini E, Crespo I, Pires P, Vives-Gilabert Y, Granell E. Small cerebellar cortex volume in patients with active Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* (2014) 171:461–9. doi: 10.1530/EJE-14-0371
275. Santos A, Resmini E, Momblán AM, Valassi E, Martel L, Webb S. Quality of Life in Patients With Cushing's Disease *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Dec 11;10:862. doi: 10.3389/fendo.2019.00862. eCollection 2019.
276. Santos A, Resmini E, Gomez-Anson B, Crespo I, Granell E, Valassi E. Cardiovascular risk and white matter lesions after endocrine control of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* (2015) 173:765–75.

277. Santos A, Resmini E, Martinez-Momblan MA, Crespo I, Valassi E, Roset M. Psychometric performance of the CushingQoL questionnaire in conditions of real clinical practice. *Eur J Endocrinol.* (2012) 167:337–42. doi: 10.1530/EJE-12-0325
278. Santos A, Resmini E, Pascual JC, Crespo I, Webb SM. Psychiatric symptoms in patients with Cushing's syndrome: prevalence, diagnosis and management. *Drugs.* (2017) 77:829–42. doi: 10.1007/s40265-017-0735-z
279. Sarkis P, Rabilloud M, Lifante JC, Siamand A, Jouanneau E, Gay E. Bilateral adrenalectomy in Cushing's disease: Altered long-term quality of life compared to other treatment options. *Ann Endocrinol.* (2019) 80:32–7doi: 10.1016/j.ando.2018.01.002
280. Schmieder RE<sup>1</sup>, Jumar A<sup>1</sup>, Fronk EM<sup>2</sup>, Alexandre AF<sup>2</sup>, Bramlage P<sup>3</sup>. Quality of life and emotional impact of a fixed-dose combination of antihypertensive drugs in patients with uncontrolled hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017 Feb;19(2):126-134.
281. Schteingart DE. Drugs in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2009;14(4): 661– 671.
282. Semple PL, Laws ER Jr. Complications in a contemporary series of patients who underwent transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg.* 1999;91(2):175–179.
283. Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J Neurosurg.* 2005;102(4):678 – 691.
284. Shimon I, Ram Z, Cohen ZR, Hadani M. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: endocrinological follow-up monitoring of 82 patients. *Neurosurgery.* 2002;51(1):57–61; discussion 61–52.
285. Shirvani M, Motiei-Langroudi R, Sadeghian H. Outcome of microscopic transsphenoidal surgery in Cushing disease: A Case Series of 96 Patients. *World Neurosurg* 2016; 87: 170–175
286. Siegel S, Milian M, Kleist B, Psaras T, Tsiogka M, Fuhrer D. Coping strategies have a strong impact on quality of life, depression, and embitterment in patients with Cushing's disease. *Pituitary.* (2016) 19:590–600. doi: 10.1007/s11102-016-0750-1
287. Smith PW, Turza KC, Carter CO, Vance ML, Laws ER, Hanks JB. Bilateral adrenalectomy for refractory Cushingdisease: a safe and definitive therapy. *J Am Coll Surg.* 2009; 208(6):1059 –1064.
288. Wengander S, Trimpou P, Papakokkinou E, Ragnarsson O. The incidence of endogenous Cushing's syndrome in the modern era. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Aug;91(2):263-270. doi: 10.1111/cen.14014. Epub 2019 May 27.

289. Soh LM, Gunganah K, Akker SA. Etomidate in the emergency management of hypercortisolemia. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(5):727–728; author reply 729.
290. Sonino N, Boscaro M, Fallo F, Fava GA. Potential therapeutic effects of ritanserin in Cushing's disease. *JAMA*. 1992 Feb 26;267(8):1073.
291. Sonino N, Fava GA. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*. (2001) 15:361–73. doi: 10.2165/00023210-200115050-00003
292. Sonino N, Navarrini C, Ruini C, Ottolini F, Paoletta A, Fallo F, Boscaro M & Fava GA. Persistent psychological distress in patients treated for endocrine disease. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2004 73 78–83.
293. Southren AL, Weisenfeld S, Laufer A, Goldner MG. Effect of o,p'DDD in a patient with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21:201–208.
294. Starke RM, Reames DL, Chen CJ, Laws ER, Jane JA Jr. Endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing disease: techniques, outcomes, and predictors of remission. *Neurosurgery*. 2013;72(2):240–247; discussion 247.
295. Starke RM, Williams BJ, Vance ML, Sheehan JP. Radiation therapy and stereotactic radiosurgery for the treatment of Cushing's disease: an evidence-based review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(4):356–364.
296. Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Schteingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry*. (1992) 32:756–65. doi: 10.1016/0006-3223(92)90079-F
297. Stefanescu L, Kovacs K, Horvath E, Buchfelder M, Fahlbusch R, Lancranjan L. Dopamine D2 receptor gene expression in human adenohypophysial adenomas. *Endocrine*.
298. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jorgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92(suppl1):1–5
299. Stiefel P, Garcia-Morillo JS, Jimenez L. Role of ketoconazole treatment in urinary-free cortisol-to-cortisone and tetrahydrocortisol-to-tetrahydrocortisone ratios in nonectopic Cushing's syndrome. *Endocrine* 2002;18(3):279e84.
300. Stormann, S.; Schopohl, J. New and emerging drug therapies for Cushing's disease. *Expert Opin. Pharm*. 2018, 19, 1187–1200, doi:10.1080/14656566.2018.1504021.
301. Sughrue ME, Shah JK, Devin JK, Kunwar S, Blevins LS Jr. Utility of the immediate postoperative cortisol concentrations in patients with Cushing's disease. *Neurosurgery*. 2010;67(3):688 – 695; discussion 695.

302. Suri D, Weiss RE. Effect of pioglitazone on adrenocorticotrophic hormone and cortisol secretion in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1340–1346
303. Tcharaktchiev D, Dimitrov H, Zacharieva S, Marinov M, Vandeva S, Vasilev V, Yaneva M, Elenkova A, Natchev E, Kirilov G, Atanasova I, Ivanova R. Data base for patients with pituitary and adrenal tumors. *Social Med* 2010; 2: 73–79
304. Temple TE Jr, Jones DJ Jr, Liddle GW, Dexter RN. Treatment of Cushing's disease. Correction of hypercortisolism by o,p'DDD without induction of aldosterone deficiency. *N Engl J Med*. 1969;281(15):801– 805.
305. Terzolo M, Allasino B, Bosio S, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with Cushing's syndrome. *J Clin EndocrinolMetab*. 2004;89(8):3745–3751.
306. Theodoropoulou, M.; Reincke, M. Tumor-Directed Therapeutic Targets in Cushing Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2019, 104, 925–933, doi:10.1210/jc.2018-02080.
307. Tiemensma J a, Biermasz NR, Middelkoop HA, van der Mast RC, Romijn JA, Pereira AM. Increased prevalence of psychopathology and maladaptive personality traits after long-term cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. (2010) 95:E129–41. doi: 10.1210/jc.2010-0512
308. Tiemensma J, Depaoli S, Felt JM. Using subscales when scoring the Cushing's quality of life questionnaire. *Eur J Endocrinol*. (2016) 174:33–40. doi: 10.1530/EJE-15-0640
309. Tiemensma J, Kaptein AA, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Biermasz NR. Negative illness perceptions are associated with impaired quality of life in patients after long-term remission of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. (2011) 165:527–35. doi: 10.1530/EJE-11-0307
310. Tiemensma J b, Koksoorn NE, Biermasz NR, Keijser BJ, Wassenaar MJ, Middelkoop HA. Subtle cognitive impairments in patients with longterm cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. (2010) 95:2699–714. doi: 10.1210/jc.2009-2032
311. Toja PM, Branzi G, Ciambellotti F, et al. Clinical relevance of cardiac structure and function abnormalities in patients with Cushing's syndrome before and after cure. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 2012;76(3):332–338.
312. Trementino L, Arnaldi G, Appolloni G, et al. Coagulopathy in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92(suppl 1):55–59.
313. Tritos NA, Biller BM, Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(5):279 – 289.
314. Tritos, N.A.; Biller, B.M. Cushing's disease. *Handb. Clin. Neurol*. 2014, 124, 221–234

315. Ultmann MC, Hoffman GE, Nelson PB, Robinson AG. Transient hyponatremia after damage to the neurohypophyseal tracts. *Neuroendocrinology*. 1992;56(6):803–811.
316. Utz, A.L.; Swearingen, B.; Biller, B.M. Pituitary surgery and postoperative management in Cushing’s disease. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2005, 34, 459–478, doi:10.1016/j.ecl.2005.01.007.
317. Valassi E, Crespo I, Gich I, Rodriguez J, Webb SM. A reappraisal of the medical therapy with steroidogenesis inhibitors in Cushing’s syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(5):735–742.
318. Valassi E, Crespo I, Keevil BG, Aulinas A, Urgell E, Santos A. Affective alterations in patients with Cushing’s syndrome in remission are associated with decreased BDNF and cortisone levels. *Eur J Endocrinol*. (2017) 176:221–31. doi: 10.1530/EJE-16-0779
319. Valassi E, Feelders R, Maiter D, Chanson P, Yaneva M, Reincke M, Krsek M, Tóth M, Webb SM, Santos A, Paiva I, Komerduš I, Droste M, Tabarin A, Strasburger C, Franz H, Trainer P, John Newell-Price, John AH Wass, Papakokkinou E, Ragnarsson O, for the ERCUSYN Study Group. Worse Health-Related Quality of Life at long-term follow-up in patients with Cushing’s disease than patients with cortisol producing adenoma. Data from the ERCUSYN.
320. Valassi E, Feelders R, Maiter D, Chanson P, Yaneva M, Reincke M. Worse Health-Related Quality of Life at long-term follow-up in patients with Cushing’s disease than patients with cortisol producing adenoma. Data from the ERCUSYN. *Clin Endocrinol*. (2018) 88:787–98. doi: 10.1111/cen.13600
321. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger CJ, Chanson P. ERCUSYN Study Group. The European Registry on Cushing’s syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*. (2011) 165:383–92. doi: 10.1530/EJE-11-0272
322. Valassi, E.; Biller, B.M.; Swearingen, B.; Pecori Giraldi, F.; Losa, M.; Mortini, P.; Hayden, D.; Cavagnini, F.; Klibanski, A. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing’s disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, 95, 601–610, doi:10.1210/jc.2009-1672.
323. Valderrabano, P.; Aller, J.; Garcia-Valdecasas, L.; Garcia-Uria, J.; Martin, L.; Palacios, N.; Estrada, J. Results of repeated transsphenoidal surgery in Cushing’s disease. Long-Term follow-up. *Endocrinol. Nutr.* 2014, 61:176–183, doi:10.1016/j.endonu.2013.10.008.

324. van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, van Thiel SW, Hoftijzer HC, Smit JW. Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* (2005) 90:3279–86. doi: 10.1210/jc.2004-1375
325. van den Bosch OF, Stades AM, Zelissen PM. Increased long-term remission after adequate medical cortisol suppression therapy as presurgical treatment in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(2):184–190. 508.
326. van der Hoek J, Waaijers M, van Koetsveld PM. Distinct functional properties of native somatostatin receptor subtype 5 compared with subtype 2 in the regulation of ACTH release by corticotroph tumor cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;289(2):E278 – E287.
327. van der Pas R, de Herder WW, Hofland LJ, Feelders RA. Cortisol diurnal rhythm and quality of life after successful medical treatment of Cushing's disease. *Endocr Relat Cancer.* (2012) 19:R205–23. doi: 10.1530/ERC-12-0191
328. Vance ML. Cushing's disease: radiation therapy. *Pituitary.* 2009;12(1):11–14.
329. Vandeva S<sup>1</sup>, Yaneva M, Natchev E, Elenkova A, Kalinov K, Zacharieva S. Disease control and treatment modalities have impact on quality of life in acromegaly evaluated by Acromegaly Quality of Life (AcroQoL) Questionnaire. *Endocrine.* 2015 Aug;49(3):774-82.
330. Varlamov, E.V.; McCartney, S.; Fleseriu, M. Functioning Pituitary Adenomas—Current Treatment Options and Emerging Medical Therapies. *Eur Endocrinol.* 2019, 15, 30–40, doi:10.17925/EE.2019.15.1.30.
331. Vega-Beyhart A, Enriquez-Estrada VM, Bello-Chavolla OY, Torres-Victoria TR, Martinez-Sanchez FD, Lopez-Navarro JM. Quality of life is significantly impaired in both secretory and non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol.* (2019) 90:457–67. doi: 10.1111/cen.13915
332. Velez, D.A.; Mayberg, M.R.; Ludlam, W.H. Cyclic Cushing syndrome: Definitions and treatment implications. *Neurosurg. Focus* 2007, 23, E4, doi:10.3171/foc.2007.23.3.5.
333. Vella A, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Farley DR, Young WF Jr. Laparoscopic adrenalectomy for adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1596–1599.
334. Vermalle M, Alessandrini M, Graillon T, Paladino NC, Baumstarck K, Sebag F. Lack of functional remission in Cushing's syndrome. *Endocrine.* (2018) 61:518–25. doi: 10.1007/s12020-018-1664-7
335. Vilar O, Tullner WW. Effects of o,p' DDD on histology and 17-hydroxycorticosteroid output of the dog adrenal cortex. *Endocrinology.* 1959;65(1):80 – 86.

336. Wagenmakers MA, Netea-Maier RT, Prins JB, Dekkers T, Den Heijer M, Hermus ARMM. Impaired quality of life in patients in long-term remission of Cushing's syndrome of both adrenal and pituitary origin: a remaining effect of long-standing hypercortisolism? *Eur J Endocrinol.* (2012) 167:687–95 doi: 10.1530/EJE-12-0308
337. Wagenmakers MA, Netea-Maier RT, van Lindert EJ, Timmers HJ, Grotenhuis JA, Hermus AR. Repeated transsphenoidal pituitary surgery (TS) via the endoscopic technique: A good therapeutic option for recurrent or persistent Cushing's disease (CD). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 274–280
338. Wagenmakers, M.A.; Boogaarts, H.D.; Roerink, S.H.; Timmers, H.J.; Stikkelbroeck, N.M.; Smit, J.W.; van Lindert, E.J.; Netea-Maier, R.T.; Grotenhuis, J.A.; Hermus, A.R. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: A good and safe primary treatment option for Cushing's disease, even in case of macroadenomas or invasive adenomas. *Eur. J. Endocrinol.* 2013, 169, 329–337, doi:10.1530/EJE-13-0325.
339. Webb SM, Badia X, Barahona MJ, Colao A, Strasburger CJ, Tabarin A. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. *Eur J Endocrinol.* (2008) 158:623–30. doi: 10.1530/EJE-07-0762
340. Webb SM, Crespo I, Santos A, Resmini E, Aulinas A, Valassi E. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: quality of life tools for the management of pituitary disease. *Eur J Endocrinol.* (2017) 177:R13–26. doi: 10.1530/EJE-17-0041
341. Webb SM, Santos A, Resmini E, Martinez-Momblan MA, Martel L, Valassi E. Quality of Life in Cushing's disease: a long term issue? *Ann Endocrinol.* (2018) 79:132–7. doi: 10.1016/j.ando.2018.03.007
342. Webb SM, Ware JE, Forsythe A, Yang M, Badia X, Nelson LM. Treatment effectiveness of pasireotide on health-related quality of life in patients with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* (2014) 171:89–98. doi: 10.1530/EJE-13-1013
343. Winter SD, Depaoli S, Tiemensma J. Assessing differences in how the CushingQoL is interpreted across countries: comparing patients from the U.S. and the Netherlands. *Front Endocrinol.* (2018) 9:368. doi: 10.3389/fendo.2018.00368
344. Yamada, S.; Fukuhara, N.; Oyama, K.; Takeshita, A.; Takeuchi, Y. Repeat transsphenoidal surgery for the treatment of remaining or recurring pituitary tumors in acromegaly. *Neurosurgery* 2010, 67, 949–956, doi:10.1227/NEU.0b013e3181ec4379.
345. Yaneva M, Kalinov K, Zacharieva S. Mortality in Cushing's syndrome: data from 386 patients from a single tertiary referral center. *Eur J Endocrinol.* 2013 Oct 1;169(5):621-7. doi: 10.1530/EJE-13-0320. Print 2013 Nov.

346. Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugué MA, Grabar S, Fulla Y, Bertagna X. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3345–3351
347. Yap LB, Turner HE, Adams CB, Wass JA. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *ClinEndocrinol (Oxf)*. 2002;56(1):25–31.
348. Young WF Jr, Thompson GB. Role for laparoscopic adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *ArqBras Endocrinol Metabol*. 2007;51(8):1349 –1354.
349. Zacharieva S, Atanassova I, Nachev E, Orbetzova M, Kirilov G, Kalinov K, Shigarminova R. Markers of vascular function in hypertension due to Cushing's syndrome. *Horm Metab Res*. 2005 Jan;37(1):36-9. doi: 10.1055/s-2005-861031.
350. Zacharieva S a, Atanassova I, Orbetzova M, Nachev E, Kalinov K, Kirilov G, Shigarminova R, Ivanova R, Dashev G. Circulating vascular endothelial growth factor and active renin concentrations and prostaglandin E2 urinary excretion in patients with adrenal tumours. *Eur J Endocrinol*. 2004 Mar;150(3):345-9.
351. Zacharieva S b, Orbetzova M, Stoynev A, Shigarminova R, Yaneva M, Kalinov K, Nachev E, Elenkova A. Circadian blood pressure profile in patients with Cushing's syndrome before and after treatment. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(10):924-30.
352. Zacharieva S, Torbova S, Orbetzova M, Vergilova J, Nachev E, Wippermann M, Baurenski L, Angelova-Gateva P, Tzingilev D. Trandolapril in Cushing's disease: short-term trandolapril treatment in patients with Cushing's disease and essential hypertension. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1998 Jun;20(5):433-8
353. Zachmann M, Gitzelmann RP, Zagalak M, Prader A. Effect of aminoglutethimide on urinary cortisol and cortisol metabolites in adolescents with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7(1):63–71.
354. Zada G, Governale LS, Laws ER Jr. Intraoperative conversion from endoscopic to microscopic approach for the management of sellar pathology: incidence and rationale in a contemporary series. *World Neurosurg*. 2010;73(4):334 –337.
355. Zavatta G, MD, Dalmazi G, MD. Recent Advances on Subclinical Hypercortisolism. *Endocrinol Metab Clin N.Am* 47 (2018) 375–383