

## Endokrinološki zapleti sistemskega zdravljenja raka Endocrinological complications of systemic cancer treatment

Luka Dobovišek, dr.med.<sup>1,2</sup>, dr. Simona Borštnar, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### Izveček

Med sistemskim onkološkim zdravljenjem se lahko pojavijo endokrinološki zapleti. Različna onkološka zdravila lahko vplivajo na delovanje ščitnice, nadledvičnice, hipofize in gonad. Neželen učinek na ščitnico se lahko kaže kot hipotiroza, hipertiroza ali kot patološke laboratorijske vrednosti ščitničnih testov brez motenj v delovanju ščitnice. Osnovno zdravljenje hipotiroze je nadomeščanje ščitničnih hormonov. Glukokortikoidi in imunoterapija lahko povzročijo motnje v delovanju nadledvične žleze oz. adrenalno insuficienco. Diagnozo potrdimo z ACTH testom, hidrokortizon pa je osnovno zdravljenje. Ob imunoterapiji lahko pride do avtoimunega hipofizitisa in posledičnega hipopituitarizma. Diagnozo postavimo na podlagi nizke ravni hormonov, ki jih proizvaja hipofiza, in potrdimo z magnetno resonančno preiskavo. Terapija hipofizitisa je odvisna od jakosti simptomov, osnovo zdravljenja predstavljajo glukokortikoidi. Vpliv sistemskega zdravljenja na spolne žleze je odvisen od vrste prejetih zdravil, skupnega odmerka citostatikov in starosti. Pri moških prihaja v poštev kriokonzervacija sperme. Metode za ohranjanje plodne sposobnosti pri ženskah vključujejo shranjevanje zarodkov, shranjevanje jajčnih celic in shranjevanje ter presaditev tkiva jajčnika.

**Ključne besede:** sistemsko onkološko zdravljenje, endokrinološki zapleti, hipotiroza, adrenalna insuficienca, hipofizitis, plodnost

### Abstract

Endocrinological complications may occur during systemic oncological treatment. Various oncology drugs can affect the functioning of the thyroid gland, adrenal glands, pituitary gland and gonads. An adverse effect on the thyroid may manifest as hypothyroidism, hyperthyroidism, or as pathological laboratory values of thyroid tests without thyroid dysfunction. The primary treatment for hypothyroidism is thyroid hormone replacement. Glucocorticoids and immunotherapy can cause disorders in the function of the adrenal gland or adrenal insufficiency. The diagnosis is confirmed with an ACTH test, and hydrocortisone is the basic treatment. Immunotherapy can lead to autoimmune hypophysitis and consequent hypopituitarism. The diagnosis is made on the basis of a low level of hormones produced by the pituitary gland and confirmed by a magnetic resonance examination. The therapy of hypophysitis depends on the severity of symptoms, glucocorticoids are the basis of treatment. The effect of systemic treatment on the gonads depends on the type of drugs received, the total dose of cytostatics and age. For men, sperm cryopreservation is considered. Methods to preserve fertility in women include embryo storage, oocyte storage, and ovarian tissue storage and transplantation.

**Keywords:** systemic oncology treatment, endocrinological complications, hypothyroidism, adrenal insufficiency, hypophysitis, fertility

## 1. Uvod

V zadnjih letih se je prognoza številnih rakov izboljšala zaradi novih načinov zdravljenja, vključno z zaviralci tirozin kinaz (TKI) in imunoterapijo. Kljub velikemu kliničnemu pomenu pa ta zdravila prinašajo s seboj tudi neželene učinke, vključno endokrine, ki lahko postanejo resni in smrtno nevarni, če niso pravočasno diagnosticirani in pravilno zdravljeni. Pozorni moramo biti na delovanje ščitnice, nadledvičnice, hipofize in gonad.

## 2. Motnje delovanja ščitnice ob sistemskem zdravljenju

Motnje delovanja ščitnice, kot posledica različnih protirakavih zdravil, se lahko kažejo predvsem kot hipotiroza ali kot (navadno prehodna) hipertiroza. Sistemska terapija lahko povzroči tudi nenormalne teste delovanja ščitnice brez motenj v samem delovanju. Zdravila, ki povzročijo ta stanja, so navedena v Tabeli 1.

<b>HIPOTIROIDIZEM</b>	
<b>Zaviranje sinteze in/ali sproščanja in/ali ščitničnega hormona</b>	aminoglutetimid, talidomid, selperkatinib
<b>Zmanjšana absorpcija T4</b>	raloksifen
<b>Imunska disregulacija</b>	interferon alfa, interleukin-2, ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab, nivolumab
<b>Destruktivni tiroiditis:</b>	TKI (npr. sunitinib, sorafenib); ZIKT (nivolumab, pembrolizumab in ipilimumab)
<b>Povečana dejodinacija T3</b>	TKI (npr. sorafenib)
<b>HIPERTIROIDIZEM</b>	
<b>Imunska disregulacija</b>	interferon alfa, interleukin-2, ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab
<b>Zdravila, ki povzročajo nenormalne teste delovanja ščitnice, brez motenj delovanja ščitnice</b>	
<b>Nizek serumski TBG</b>	androgeni, glukokortikoidi, L-asparaginaza
<b>Visoka serumska TBG</b>	estrogeni, tamoksifen, raloksifen, 5-fluouracil, mitotan
<b>Zmanjšana vezava T4 na TBG</b>	furosemid, heparin (prek prostih maščobnih kislin), nekatera nesteroidna protivnetna zdravila
<b>Zaviranje izločanja TSH</b>	glukokortikoidi, oktreetid
<b>Motena pretvorba T4 v T3</b>	glukokortikoidi

Tabela 1: Zdravila, ki povzročajo motnje delovanja ščitnice ali nenormalne teste delovanja ščitnice brez motenj delovanja ščitnice. TKI zaviralci tirozin kinaz; ZIKT zaviralci imunskih kontrolnih točk; TBG na tiroksin vezani globulin; TSH ščitnico stimulirajoči hormon; T3 trijodtironin; T4 tiroksin

Prvi korak v diagnostiki nepravilnega delovanja ščitnice je določitev nivoja ščitnico stimulirajočega hormona (TSH), trijodtironina (T3) in tiroksina (T4). Tako lahko ločimo primarni hipotiroidizem (visoka serumska koncentracija TSH in nizka serumska koncentracija T4, subklinični hipotiroidizem (visoka koncentracija TSH in normalna koncentracija prostega T4) in hipotiroidizem, ki ga povzroča bolezen

hipotalamusa ali hipofize (nizka serumska koncentracija T4 in serumska koncentracija TSH, ki ni ustrezno povišana).

Namen zdravljenja motenj ščitnice je izboljšanje simptomov, normalizacija serumskega izločanja TSH ter zmanjšanje velikosti golše (če je prisotna). Potrebno je tudi izogibanje prekomernemu zdravljenju (iatrogena tirotoksikoza).

Zdravljenje izbire za korekcijo hipotiroidizma je sintetični T4 (levotiroksin). T4 je prohormon z zelo malo intrinzične aktivnosti, v perifernih tkivih se dejodinira, da tvori T3, aktivni ščitnični hormon. Ta proces dejodinacije predstavlja približno 80% celotne dnevne proizvodnje T3 pri zdravih osebah. Približno 70 do 80 odstotkov odmerka T4 se absorbira in ker je razpolovna doba T4 v plazmi dolga (sedem dni), zdravljenje enkrat na dan povzroči skoraj konstantne serumske koncentracije T4 in T3, ko je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo.

### **3. Motnje v delovanju nadledvične žleze ob sistemskem zdravljenju**

Iatrogeno povzročeno supresijo osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (HPA) so razpoznali kot pomembno klinično težavo in potencialno življenje ogrožajoče stanje od sredine 20. stoletja, ko se pričeli uporabljati glukokortikoide (GK).

GK so med najpogosteje predpisanimi protivnetnimi zdravili po vsem svetu (do 3 % populacije). Zavirajo os HPA z inhibicijo hipotalamičnega kortikotropin-sproščujočega hormona in hipofiznega adrenokortikotropnega hormona (ACTH). Nenadna ali neustrezno vodena ukinitiv GK lahko povzroči klinično pomembno adrenalno insuficienco (AI). Simptomi se pogosteje pojavijo v nekaj tednih po prekinitvi zdravljenja. Pomanjkanje trofičnih dražljajev ACTH za nadledvično žlezo sčasoma vodi do atrofije nadledvične žleze, kar prispeva k pojavi AI.

AI se razvije pri 1 % bolnikov, ki prejemajo terapijo z ZIKT, pogosteje pri tistih, ki so prejeli kombinacijo anti-CTLA4 in anti-PD1/PD-L1 (4 %–8 %). Med različnimi ZIKT so poročali o AI pri zdravljenju z nivolumabom, pembrolizumabom in ipilimumabom, z medianim nastopom 10 tednov po pričetku zdravljenja. Verjetni mehanizmi, na katerih temelji razvoj AI zaradi ZIKT, so imunsko uničenje nadledvičnih žlez, ki je posledica hiperstimulacije imunskega sistema, antiadrenalnih protiteles, atrofija žleze in pomanjkanje ACTH v hipofizi (sekundarna AI).

Pogostost iatrogeno povzročene AI se je po podatkih ameriške Uprave za hrano in zdravila (FDA) v zadnjih dvajsetih letih povečala kar za šestnajstkrat. Če so bili bila v začetku tisočletja pri več kot četrtini bolnic vzrok AI GK, pa dvajset let kasneje prvo mesto pripada monoklonskim protitelesom, ki povzročijo kar tretjino AI.

Diagnozo AI postavimo z določitvijo nivoja jutranjega kortizola v serumu ter nivoja adenokortikotropnega hormona (ACTH) v plazmi. Plazemski ACTH je pri osebah z adrenalno insuficienco značilno visok (>22 nmol/l), jutranji nivo kortizola v serumu pa je običajno nizek (<83nmol/l), vendar lahko niha. Za potrditev diagnoze se uporablja stimulacijski test, pri katerem opazujemo porast kortizola ob eksogenem dodatku ACTH. Pri zdravih osebah se ob testu koncentracija kortizola v serumu poveča (> 500 nmol/l), pri bolnikih z AI pa ustreznega porasta ni. Zvišan nivo ACTH v plazmi potrjuje diagnozo AI.

AI zdravimo z nadomestnim zdravljenjem s hidrokortizonom (10-25 mg dnevno v 2-3 odmerkih pooralno). Odmerjanje zdravil je potrebno prilagoditi za preprečitev akutne AI ob stresnih stanjih. Odmerek hidrokortizona se določi na osnovi klinične ocene in odziva na zdravljenje, upošteva se bolnikovo počutje in prisotnost znakov prevelikega ali premajhnega nadomeščanja hormonov.

### **4. Motnje v delovanju hipofize ob sistemskem zdravljenju**

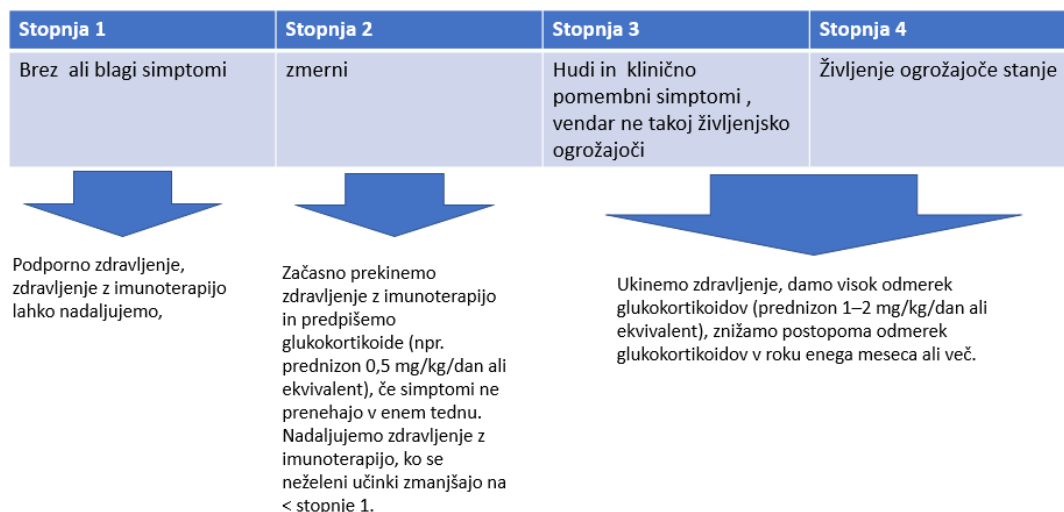
Do uporabe imunoterapije ni bilo protirakavih zdravil, ki bi povzročila hipopituitarizem. ZIKT so najpogostejša zdravila, ki povzročijo motnje v delovanju hipofize oz. hipofizitis. Vzrok okvare je vnetje hipofize, ki povzroči zmanjšano proizvodnjo hormonov. Mehanizem hipofizitisa ostaja ne povsem

pojasnjen, najverjetnejša hipoteza je imunsko uničenje, ki ga posredujejo T-limfociti. Pri ipilimumabu so se simptomi pojavili v medianem času 11 tednov po začetku zdravljenja (pred četrtem odmerkom), kar kaže na možen kumulativni učinek, vendar pa so o pojavu hipofizitisa poročali tudi že 4 tedne po prvi infuziji.

Diagnozo postavimo na podlagi nizke ravni hormonov, ki jih proizvaja hipofiza: ACTH, TSH, folikle stimulirajoči hormon, luteinizirajoči hormon, rastni hormon (GH) in prolaktin.

V diferencialni diagnozi pridejo v poštev primarna AI (nizek kortizol ali neustrezen stimulacijski test s kortizolom in visokim ACTH) in primarni hipotiroidizem (nizek nivo prostega T4 in visok nivo TSH). Z magnetno resonanco lahko potrdimo diagnozo hipofizitisa. Preiskava pogosto pokaže povečanje in otekanje hipofize.

Hipofizitis se zdravi glede na jakost simptomov (Slika 1).



Slika 1: Stopnje hipofizitisa in zdravljenje

## 5. Vpliv sistemskega zdravljenja na plodnost

Sistemsko zdravljenje raka lahko vpliva na plodnost. Vpliv je odvisen od vrste prejetih zdravil (citostatska shema), skupnega odmerka citostatikov in starosti. Sistemsko zdravljenje lahko vpliva na produkcijo spermijev pri moških ter razvoj amenoreje pri ženskah (Tabela 2).

Tabela 2: Tveganje amenoreje in azoospermije

Stopnja tveganja	Vrsta terapije	
	Ženske	Moški
<b>Veliko tveganje:</b> (>80 % tveganje dokončne amenoreje pri ženskah in podaljšane azoospermije pri moških)	-alkilirajoči citostatiki pri transplantaciji kostnega mozga (ciklofosfamid, busulfan, melfalan) -obsevanje na področje, ki zajame jajčnike -CMF, CEF, CAF, TAC x 6 ciklov pri ženskah ≥ 40 let	-obsevanje > 2.5 Gy na moda -klorambucil (1.4 g/m <sup>2</sup> ) -ciklofosfamid (19 g/m <sup>2</sup> ) -prokarbazin (4 g/m <sup>2</sup> ) -melfalan (140 mg/m <sup>2</sup> ) -cisplatin (500 mg/m <sup>2</sup> ) -BCNU (1 g/m <sup>2</sup> ) in CCNU (500 mg/m <sup>2</sup> )
<b>Srednje tveganje:</b> (40% - 60% tveganje dokončne)	-BEACOPP -CMF, CEF, CAF, TAC x	-busulfan (600 mg/kg) -ifosfamid (42 g/m <sup>2</sup> )

amenoreje pri ženskah; možna podaljšana azoospermija pri moških)	6 ciklov pri ženskah starosti 30–39 let -AC x 4 pri ženskah ≥ 40 let  -AC ali EC x 4 → taksani	-BCNU (300 mg/m <sup>2</sup> ) -nitrogen mustard -actinomycin D
<b>Majhno tveganje:</b> (<20% tveganje dokončne amenoreje pri ženskah; začasna azoospermija pri moških)	-ABVD pri ženskah ≤ 32 let -CHOP x 4–6 ciklov -CVP -terapija AML (antraciklini/citarabin) - terapija ALL (več citostatikov) -CMF, CEF, CAF, TAC x 6 ciklov pri ženskah ≤ 30 let -AC x 4 cikle pri ženskah ≤ 40 let	-karboplatin (2 g/m <sup>2</sup> ) -doksorubicin (770 mg/m <sup>2</sup> ) -tiotepa (400 mg/m <sup>2</sup> ) -citozin arabinozid(1 g/m <sup>2</sup> ) -vinblastin (50 g/m <sup>2</sup> ) -vinkristin (8 g/m <sup>2</sup> )
<b>Zelo majhno/brez tveganja</b>	-ABVD pri ženskah < 32 let -metotreksat -fluorouracil -vinkristine -tamoksifen	-amsakine -bleomicin -dakarbazin -daunorubicin -epirubicin -etoposide -fludarabin -fluorouracil -6-merkaptopurin -metotheksat -mitoksantron -tiogvanin -prednison  -interferon-α
<b>Neznano tveganje</b>	-monoklonska protitelesa (trastuzumab, bevacizumab, cetuksimab) -zaviralci tirozin kinaz (erlotinib, imatinib)	-oksaliplatin -Irinotecan -monoklonska protitelesa (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) -zaviralci tirozin kinaz (erlotinib, imatinib)  -taksani

CMF ciklofosfamid, methotreksat, fluorouracil, CEF ciklofosfamid, epirubicin, fluorouracil, CAF ciklofosfamid, doksorubicin, fluorouracil, TAC docetaksel, doksorubicin, ciklofosfamid, BEACOPP doksorubicin, belomicin, vinkristin, etoposid, ciklofosfamid, prokrbazine, BCNU karmustine, CCNU lomustin, AC doksorubicin, ciklofosfamid, EC epirubicin, ciklofosfamid, ABVD doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin, CHOP ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristine, prednison, CVP ciklofosfamid, vincristin, prednison, AML akutna mieloična levkemija, ALL akutna limfocitna levkemija

Kriokonzervacija sperme pred pričetkom zdravljenja je uveljavljen postopek za ohranitev plodne sposobnosti pri moških, predvsem pri bolnikih z rakom mod in limfomi. Bolnika je potrebno seznaniti o možnem vplivu zdravljenja na plodnost in napotiti k reproduktivnemu ginekologu za postopek kriokonzervacije. Odmrznjeno seme se uporabi za oploditev v postopku intrauterine inseminacije (vbrizganje semena neposredno v maternico partnerke ali pa v postopku zunajtelesne oploditve (IVF).

Metode za ohranjanje plodne sposobnosti pri ženskah vključujejo shranjevanje zarodkov, shranjevanje jajčnih celic, shranjevanje in presaditev tkiva jajčnika. Za bolnice, ki potrebujejo takojšnjo kemoterapijo,

je shranjevanje tkiva jajčnika ter kasnejša presaditev tkiva v medenično votlino (ortotopna presaditev) ali zunaj nje (heterotopna presaditev) edina možnost za ohranitev lastnih gamet.

V sklop ohranjanja plodne sposobnosti pri ženskah spadajo načrt zdravljenja in ocena tveganja za nastanek neplodnosti, seznanitev bolnice s tveganjem za izgubo ali zmanjšanje plodne sposobnosti, posvetovanje o možnostih ohranitve plodnosti z reproduktivnimi ginekologi in embriologi. Sledi skupna odločitev bolnika, onkologa, ginekologa in embriologa o najprimernejšem varnem postopku ohranjanja plodnosti glede na: prognozo bolezni, starost, način zdravljenja in željo bolnika.

Vloga medikamentozne ovarijske supresije kot zaščite jajčnikov med kemoterapijo pri dopolnilnem zdravljenju raka dojk ni povsem razjasnjena. Lahko se uporabi kot zaščita jajčnikov, vendar nikoli kot nadomestilo ostalim metodam za ohranjanje plodne sposobnosti.

## 6. Zaključek

Endokrine neželene učinke je treba nemudoma diagnosticirati in zdraviti, saj zmanjšajo kakovost življenja, lahko pa so tudi življenje ogrožujoči. Pomembna je edukacija bolnikov, saj zgodnja razpoznavna spodbudi zgodnjo diagnozo in zdravljenje. V večini primerov je mogoče endokrine neželene učinke ustrezno obvladati.

## Literatura

- Puliani G, Appetecchia M. Endocrine Toxicities of Antineoplastic Therapy. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 14;13(2):294.
- Raschi E, Fusaroli M, Massari F, Mollica V, Repaci A, Ardizzoni A, Poluzzi E, Pagotto U, Di Dalmazi G. The Changing Face of Drug-induced Adrenal Insufficiency in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul 14;107(8):e3107-e3114.
- Barnabei A, Senes P, Scoppola A, Chiefari A, Iannantuono GM, Appetecchia M, Torino F. Endocrine Toxicities of Antineoplastic Therapy: The Adrenal Topic. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 25;14(3):593.
- Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(21):1572. S
- Boucai L, Salas-Lucia F, Krishnamoorthy GP, Sherman E, Rudin CM, Drilon A, Bianco AC, Fagin JA. Selpercatinib-Induced Hypothyroidism Through Off-Target Inhibition of Type 2 Iodothyronine Deiodinase. *JCO Precis Oncol*. 2022;6:e2100496.
- Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolaney SM. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173.
- Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med*. 1987;316(13):764.
- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, *et al.* Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016; 14: 1.