






Powikłania endokrynologiczne i metaboliczne terapii chorób nowotworowych układu krwiotwórczego

Endocrine and metabolic complication of treatment haematological malignancies

Michał Litwińczuk¹, Joanna Szydełko², Magdalena Szydełko³,
 Monika Podhorecka⁴, Agnieszka Szymczyk⁵

¹Katedra i Klinika Endokrynologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 4 w Lublinie

²Katedra i Klinika Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

⁴Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁵Zakład Transplantologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Mimo znacznego postępu, jaki się dokonał w terapii chorób nowotworowych układu krwiotwórczego, nadal z leczeniem wiążą się liczne działania niepożądane. Wśród nich istotne miejsce zajmują powikłania endokrynologiczne oraz diabetologiczne, które należą do jednych z częściej obserwowanych. Wynikają one przede wszystkim z ingerencji stosowanego leczenia w funkcjonowanie układu immunologicznego, w rezultacie czego może dochodzić do indukcji procesów o podłożu autoimmunologicznym w obrębie wielu układów, w tym gruczołów dokrewnych. Coraz powszechniejsze stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych, inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego, jak również glikokortykosteroidów o działaniu immunosupresyjnym może prowadzić do rozwoju patologii układu wewnątrzwydzielniczego. Najczęstszymi powikłaniami rozwijającymi się na tle autoimmunizacyjnego zapalenia są zaburzenia funkcji tarczycy, przysadki w zakresie jej przedniego płata, a także, choć niezwykle rzadko, tylnego pod postacią moczówki prostej. Mogą one wystąpić u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych, niezależnie od płci. Niektóre dysfunkcje mają przebieg subkliniczny i są stwierdzane przypadkowo, podczas rutynowych kontroli zarówno w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu. Biorąc pod uwagę niebezpieczeństwo wystąpienia poważnych powikłań endokrynologicznych i diabetologicznych, obecnie zaleca się stałe monitorowanie chorych.

Słowa kluczowe: choroby nowotworowe układu krwiotwórczego, powikłania endokrynologiczne, powikłania diabetologiczne, inhibitory kinaz tyrozynowych, immunoterapia

Hematologia 2020; 11, 3: 113–124

Abstract

Despite the significant progress in the treatment of haematological malignancies and the improvement of treatment efficacy, it is still associated with numerous side effects. Among them, endocrinological and diabetic complications of immunotherapy are of particular importance, and they belong

Adres do korespondencji: Michał Litwińczuk, Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin, tel. +48 81 72 44 668, faks +48 81 724 46 69
 e-mail: mlitwinczuk405@gmail.com

to the most frequently observed, mainly due to the interference of the treatment with functioning of the immune system. As a result, it can lead to the induction of autoimmune processes in many systems, including endocrine glands. The effectiveness of some therapies may also be determined by the occurrence of side effects in the form of autoimmune diseases. Increasing use of tyrosine kinase inhibitors, immune checkpoint inhibitors, as well as glucocorticosteroids exerting immunosuppressive effect, which are applied, leads to the development of various pathologies of the endocrine system. The most common complications developing on the background of autoimmune inflammation are disturbances in the function of thyroid gland, pituitary gland in its anterior lobe, and very rarely in the posterior lobe in the form of diabetes insipidus. The above-mentioned disorders may occur in patients of all ages, regardless of gender. Some dysfunctions are subclinical and are found incidentally during routine check-up, both in the course of the treatment process or after its completion. Taking into account the possibility of serious consequences of the therapy, it is now recommended to periodically control the patients.

Key words: haematological malignancies, endocrine complications, tyrosine kinase inhibitors, immunotherapy

Hematologia 2020; 11, 3: 113–124

Wprowadzenie

Do najważniejszych metod leczenia chorób nowotworowych, mimo postępu, jaki się dokonał w ostatnich latach, nadal zalicza się chemioterapię oraz immunoterapię. Ten rodzaj terapii jest jednak obciążony licznymi powikłaniami, w tym endokrynologicznymi i diabetologicznymi. U 50–55% pacjentów z chorobami onkologicznymi rozpoznaje się endokrynopatie będące następstwem leczenia [1, 2]. Zarówno ostre, jak i odległe powikłania endokrynologiczne oraz metaboliczne stanowią istotny problem kliniczny, który może wpływać na przebieg terapii i dalsze rokowanie [3].

W artykule omówiono najważniejsze grupy leków, ich mechanizmy działania oraz wpływ na funkcjonowanie narządów wydzielania wewnętrznego z uwzględnieniem zaburzeń regulacji osi tropowych przysadki, jak również poszczególnych gruczołów dokrewnych.

Wpływ inhibitorów kinaz tyrozynowych na czynność osi tyreotropowej

Kinazy tyrozynowe są białkami pełniącymi istotną rolę w przebiegu wielu procesów komórkowych, pośrednicząc w regulacji większości dróg transdukcji sygnału. Enzymy te wykazują aktywność modulującą i kontrolującą procesy transkrypcji, metabolizm, różnicowanie i wzrost komórek (w tym patologiczny), a także funkcjonowanie kanałów jonowych oraz działanie receptorów niektórych neurotransmiterów [4]. Kinazy tyrozynowe receptorowe uczestniczą w zainicjowanym

przez zewnątrzkomórkowe czynniki wzrostu oraz peptydowe hormony złożonym szlaku przemian, który, po indukcji cytokinami, antygenami i integrynanami jest kontynuowany przez kinazy tyrozynowe niereceptorowe, stanowiące element struktury białek cytoplazmatycznych. Wskutek aktywacji wyżej wymienionych kinaz dochodzi do inicjowania kaskady białek, czego efektem jest ostatecznie przekazywanie informacji do jądra komórkowego. Ich prawidłowa aktywność odgrywa kluczową rolę we właściwym przebiegu procesów metabolicznych w obrębie wszystkich komórek organizmu [4].

W wyniku mutacji prowadzących do nadekspresji genów kodujących kinazy następuje konstytutywna aktywacja enzymów, w wyniku czego dochodzi do niekontrolowanej proliferacji oraz wzrostu komórek nowotworowych, jak również indukcji procesów angiogenezy i przerzutowania [5].

Kinazy tyrozynowe to enzymy katalizujące przenoszenie grup fosforanowych z trifosforanu adenozyny (ATP, *adenosine triphosphate*) do reszt tyrozynowych w polipeptydach [5]. Ponad 70% znanych do tej pory onkogenów i protoonkogenów koduje kinazy tyrozynowe, a nadekspresja receptorów tych enzymów jest opisywana w przypadku większości podtypów nowotworów. Inhibicja szlaków sygnalizacji, którą uzyskano w wyniku zastosowania analogów ATP, stanowi jeden z istotnych aspektów leczenia chorób nowotworowych [5]. Efekt zahamowania aktywności kinaz osiągnięto poprzez uniemożliwienie wiązania się cząsteczek ATP do miejsc krytycznych tych enzymów, w efekcie prowadząc do zablokowania kaskady przemian metabolicznych, niezbędnej do proliferacji komórek nowotworowych [6].

Równocześnie, uwzględniając szeroki wpływ terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) na opisane wyżej procesy komórkowe, a także brak specyficzności, z ich stosowaniem wiąże się potencjalne ryzyko działań niepożądanych. Największy problem endokrynologiczny, wynikający z terapii opartej na TKI, stanowią zaburzenia funkcji tarczycy pod postacią niedoczynności [6, 7]. W literaturze są opisywane przypadki nasilenia niedoczynności tarczycy u pacjentów ze zdiagnozowaną w przeszłości hipotyreozą, u których stosowano skuteczną terapię substytucyjną lewotyroksyną (LT4, *levothyroxine*) oraz będących w klinicznej i laboratoryjnej eutyreozy przed rozpoczęciem leczenia [7].

Tego typu zaburzenia opisywano w literaturze u chorych leczonych imatynibem, a grupę wysokiego ryzyka stanowili chorzy po tyreoidiektomii z powodu raka tarczycy, bez eutyreozy przed rozpoczęciem leczenia TKI [7]. Patogeneza rozwoju niedoczynności tarczycy w tej grupie pacjentów nie została do tej pory w pełni wyjaśniona, jednak sugeruje się, że znacznie podwyższone wartości hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) ($384\% \pm 228\%$ powyżej górnej granicy normy) oraz obniżenie stężenia wolnej tyroksyny (T4, *free thyroxine*) w osoczu wynikają prawdopodobnie ze zwiększonej aktywności dejodynazy typu 3, która przyspiesza metabolizm T4 oraz częściowo trijodotyroniny (T3, *triiodothyronine*) [8, 9]. Zaburzenia funkcji tarczycy obserwowano u 21–100% chorych już po około 2 tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii TKI. W aktualnych zaleceniach, opartych na empirycznym doświadczeniu klinicznym, rekomenduje się rozważenie podwojenia dawki LT4 na początku terapii imatynibem oraz monitorowanie stężenia TSH co 4 tygodnie do uzyskania eutyreozy, a następnie raz na 2 miesiące [7].

Drugą grupę pacjentów leczonych TKI stanowią chorzy, u których rozwinęła się niedoczynność tarczycy, ale przed rozpoczęciem terapii nie rozpoznano u nich tego schorzenia. W retrospektywnym badaniu obejmującym 73 chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*) leczonych imatynibem, dazatynibem lub nilotynibem u prawie 45% rozwinęło się jedno lub większa liczba zaburzeń funkcji tarczycy (odpowiednio 25%, 70% i 55%) [10]. W większości przypadków przebiegały one w sposób łagodny i nie było konieczne przerywanie leczenia hematologicznego. Średni czas, jaki upłynął od momentu wdrożenia terapii TKI do pojawienia się zaburzeń ze strony tarczycy, wynosił od 6 do 22 tygodni, a więc następowało to znacznie później niż w przy-

padku pacjentów z niedoczynnością tarczycy w wywiadzie. Niedoczynność tarczycy rozwinęła się u 13% pacjentów leczonych imatynibem, 50% leczonych dazatynibem oraz 22% leczonych nilotynibem. Ponadto u 7% chorych, u których zastosowano nilotynib, rozpoznano autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy z epizodem nadczynności poprzedzającym niedoczynność tarczycy. Mechanizm, w którym wyżej wymieniona grupa leków powoduje hipotyreozę, nie został do końca poznany. Istnieją różne hipotezy, między innymi możliwy jest bezpośredni, szkodliwy wpływ TKI na tyreocyty, hamowanie wychwytu jodu czy też upośledzenie aktywności tyreoperoksydazy (TPO, *thyroid peroxidase*) [7]. Jednak najbardziej prawdopodobnym mechanizmem powodującym rozwój niedoczynności tarczycy, z przejściową fazą nadczynności, jest wpływ TKI na aktywność receptora dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*), czego efektem jest postępująca destrukcja gruczołu tarczowego wynikająca ze zmniejszenia jego unaczynienia [7, 11]. Dokonano również istotnych obserwacji, na podstawie których stwierdzono, że w wyniku stosowania różnych grup leków przeciwnowotworowych, w tym TKI, miano przeciwciał przeciwko hormonom tarczycy, szczególnie skierowanym przeciwko T3, było podobne jak w przypadku pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi (np. z przewlekłym limfocytowym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto) [7]. Obecność przeciwciał w obu klasach (IgG i IgM) może prowadzić do zwiększenia stężenia wolnych hormonów, zaburzając obraz kliniczny [12]. Co interesujące, miano przeciwciał wiążących hormony tarczycy, bardziej znacząco, w porównaniu a przeciwciałami anti-TPO i anti-TG (*anti-thyroglobulin*), korelowało z obrazem klinicznym oraz wynikami badań obrazowych (m.in. badania ultrasonograficzne [USG] gruczołu tarczowego). W związku z tym obecność przeciwciał skierowanych przeciwko hormonom tarczycy może być traktowana jako wczesny marker destrukcji gruczołu tarczowego w przebiegu terapii imatynibem [5]. Obecnie przed rozpoczęciem terapii TKI, nawet u pacjentów z prawidłową funkcją tarczycy przed rozpoczęciem leczenia, rekomenduje się okresową kontrolę stężenia TSH — co 4 tygodnie przez pierwsze 4 miesiące, a następnie co 2–3 miesiące [7, 11].

Powikłania endokrynologiczne inhibitorów punktów uchwytu odpowiedzi odpornościowej

Pierwszy lek z grupy inhibitorów punktów uchwytu odpowiedzi odpornościowej (ICI, *immune*

checkpoint inhibitor) zarejestrowała amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 2011 roku [13]. Od tego czasu skuteczność terapii opartej na ICI potwierdzono w badaniach klinicznych. Jednocześnie, uwzględniając mechanizm działania omawianej grupy leków, uważa się, że skuteczność terapii jest związana z wywoływaniem odpowiedzi układu immunologicznego, która może prowadzić do wystąpienia chorób autoimmunizacyjnych przewodu pokarmowego, skóry czy układu dokrewnego. Do endokrynologicznych działań niepożądanych zalicza się zaburzenia obejmujące procesy zapalne przysadki, nadnerczy oraz cukrzycę typu 1 [14–17]. W dostępnej literaturze opisuje się wystąpienie powikłań endokrynologicznych, w szczególności pod postacią zapalenia przysadki, jak również przypadek dysfunkcji podwzgórza na podłożu autoimmunologicznego zapalenia, po leczeniu z wykorzystaniem przeciwciał przeciw białku zaprogramowanej śmierci komórki 1 (anty-PD-1, *anti-programmed cell death protein 1*) oraz niedoczynności przysadki mózgowej wraz z powiększeniem jej rozmiarów przy terapii z użyciem przeciwciał przeciwko CTLA-4 [17–19]. Opisano 222 przypadki pacjentów z zapaleniem przysadki bądź tylko jej przedniego płata [17]. Mediana wieku chorych wynosiła 61 lat, przy czym większość z nich (65%) stanowili mężczyźni. Przeciwciała przeciwko receptorom CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*), PD-1 oraz ligandowi (PD-L1, *programmed cell death protein 1 ligand*) zastosowano w monoterapii odpowiednio u 12 i 15 pacjentów, przy czym u 7 pacjentów zastosowano terapię skojarzoną przy użyciu obu leków [17]. Średni czas, jaki upłynął od momentu wdrożenia immunoterapii do początku pojawienia się pierwszych niepożądanych objawów klinicznych, wynosił 12 tygodni (min. 3 tyg., maks. 76 tyg). Działania niepożądane związane z zastosowaniem ICI obejmowały głównie niedobór/-ory hormonu/-ów, jak również inne niespecyficzne objawy, takie jak bóle głowy. W badanej grupie jednak nie u wszystkich pacjentów ból wynikał z powiększenia objętości przysadki mózgowej [17]. Wśród 176 pacjentów z udokumentowanymi deficytami hormonalnymi u 36 stwierdzono niedobór jednego hormonu, u 47 niedobór dwóch hormonów, u 14 czterech hormonów, a u 7 aż pięciu hormonów. Wtórna niedoczynność kory nadnerczy i tarczycy rozpoznano odpowiednio u 83% i 77% badanych. Z kolei objawy wtórnego hipogonadyzmu rozwinęły się u 53% pacjentów. Większość chorych (prawie 84%) leczonych ICI wymagała hormonalnej terapii substytucyjnej — jedynie u 4 spośród 220 badanych

nie stosowano tego typu terapii [17]. Osiemnastu pacjentów wymagało rozpoczęcia terapii uzupełniającej niedobory hormonów jeszcze przed rozpoczęciem immunoterapii, natomiast po zastosowaniu ICI liczba pacjentów stosujących terapię substytucyjną zwiększyła się do 24 [17]. Terapia oparta na anty-CTLA-4 oraz PD-1 wiąże się także z ryzykiem rozwoju wielohormonalnej niedoczynności (9 chorych) pod postacią niedoczynności przedniego płata przysadki z towarzyszącym autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy, pierwotną niedoczynnością tarczycy, chorobą Gravesa i Basedowa oraz cukrzycą typu 1 lub samą cukrzycą typu 1 [17].

Powszechnie wiadomo, że alemtuzumab — humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-CD52 — powoduje zaburzenia ilościowe i jakościowe subpopulacji limfocytów B i T. W badaniach naukowych potwierdzono także, że alemtuzumab indukuje powstawanie przeciwciał stymulujących przeciwko receptorowi TSH (TSI, *thyroid-stimulating immunoglobulins*) i TPO, prowadząc najczęściej do rozwoju choroby Gravesa i Basedowa [20–22]. Ostatnie doniesienia wskazują, że u podłoża dysfunkcji tarczycy może leżeć obecność przeciwciał blokujących receptor dla TSH (TBA, *thyrotropin receptor antibody*). Obserwacje kliniczne wskazują, że TRAb występują w wywołanej terapią chorobie autoimmunizacyjnej w znacznie wyższym odsetku przypadków (30–50%) niż u chorych z pierwotną niedoczynnością tarczycy (10%) [20]. Podobne powikłania ze strony gruczołu tarczowego wywołują niwolumab i pembrolizumab [17, 23]. Spektrum objawów wywołanych terapią ICI obejmuje zarówno nadczynność tarczycy przebiegającą niekiedy nawet z orbitopatią Gravesa, jak i pierwotną, przejściową i wtórna niedoczynność tarczycy [16]. W badaniu, którym objęto grupę 73 pacjentów, w tym 9 chorych na chłoniaka Hodgkina, 9 chorych na czerniaka skóry oraz 55 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, leczonych niwolumabem, zaburzenia funkcji tarczycy odnotowano u 23% chorych [24]. Ponadto wykazano, że predyspozycja do wystąpienia dysfunkcji tarczycy była najczęściej odnotowywana w przypadku chorych na chłoniaka Hodgkina leczonych niwolumabem (66,7%). U części pacjentów rozwinęła się łagodna tyreotoksykoza, jednak w przeważającej większości zaburzenia te nie wymagały wdrożenia farmakoterapii. W zależności od rodzaju i przebiegu dysfunkcji tarczycy można wyróżnić dwie grupy chorych. Pierwszą z nich stanowią osoby, u których rozwinęła się przejściowa tyreotoksykoza, z następowym przejściem do hipotyreozy, drugą zaś pacjenci z subkliniczną tyreotoksykozą [24].

Większa predyspozycja do wystąpienia zaburzeń funkcji tarczycy w przebiegu terapii niwolumabem u chorych na chłoniaka Hodgkina może być związana z wcześniejszym stosowaniem chemioterapii, radioterapii czy przeciwciał monoklonalnych, które potencjalnie zwiększają ryzyko rozwoju tych powikłań. Do tej pory brakuje jednak szczegółowych i długofalowych badań w grupie pacjentów leczonych wyłącznie z powodu chorób nowotworowych układu krwiotwórczego ze względu na zbyt krótki czas wykorzystywania ICI w praktyce klinicznej [17].

W aktualnych rekomendacjach dotyczących diagnostyki i leczenia powikłań wywołanych terapią ICI zaleca się oznaczenie stężenia TSH przed rozpoczęciem terapii u wszystkich chorych oraz dodatkowo oznaczenie stężenia wolnych hormonów tarczycy w przypadku stwierdzenia jego nieprawidłowych wartości [20, 21, 25]. Uprzednio istniejące dysfunkcje tarczycy nie stanowią przeciwwskazania do wdrożenia leczenia. W takich przypadkach wskazane jest jednak stałe monitorowanie funkcji tarczycy w warunkach ambulatoryjnych. Aktywna orbitopatia tarczycowa stanowi przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii lekami immunomodulującymi. W świetle aktualnych rekomendacji nie zaleca się powszechnego wykonywania rutynowych badań obrazowych, takich jak USG czy scyntygrafia tarczycy przed rozpoczęciem leczenia [20]. Wskazane jest natomiast oznaczenie stężenia TSH po zastosowanej immunoterapii. W przypadku gdy jego wartość mieściła się w zakresie 0,1–0,39 mJm./l, należy skontrolować jego stężenie oraz wartość FT4 po miesiącu [16]. Z kolei w sytuacji, gdy stężenie TSH było obniżone lub wynosiło mniej niż 0,1 mJm./l, a stężenie wolnych hormonów było podwyższone, należy skontrolować stężenia TSH oraz FT4 i FT3 po około 2 tygodniach [20]. Wyjątkiem od powyższej reguły jest terapia alemtuzumabem, w przypadku którego zaleca się stałą kontrolę stężenia TSH co 3 miesiące przez 4 lata. Dalsze monitorowanie parametrów biochemicznych krwi zależy od stanu klinicznego pacjenta oraz wystąpienia objawów mogących sugerować zaburzenia funkcji tarczycy. W sytuacji zaostrzenia nadczynności tarczycy, nietolerancji leczenia, chwiejnego przebiegu choroby zasadniczej gruczołu tarczycowego po immunoterapii należy, w zależności od preferencji, rozważyć wykonanie tyreoidektomii bądź wdrożenie radiojodoterapii (^{131}I) [20]. Nie zaleca się rutynowego oznaczania przeciwciał przeciw-tarczycowych przed wdrożeniem terapii opartej na ICI, należy jednak wziąć pod uwagę, że ryzyko wystąpienia oraz nasilenie powikłań tarczycowych jest istotnie wyższe u pacjentów, u których stwier-

dzono ich obecność [20]. Wskazana jest również stała kontrola pacjentów z obecnymi przeciwciałami anti-TSH-R w celu monitorowania w kierunku ewentualnego rozwoju tyreotoksykozy. W przypadku rozwoju objawów orbitopatii tarczycowej, takich jak diplopia, proptoza albo stanu zapalnego gałek ocznych, należy objąć pacjenta leczeniem specjalistycznym. Wystąpienie niedoczynności tarczycy potwierdzonej w wynikach badań biochemicznych wymaga wdrożenia terapii substytucyjnej LT4. Jeżeli nastąpi samoistna remisja po 12 miesiącach od wdrożenia leczenia LT4, można podjąć próbę jej odstawienia [20].

Innym powikłaniem endokrynologicznym wynikającym ze stosowania ICI jest cukrzyca indukowana lekami [17, 26]. Opisano przypadki cukrzycy typu 1 rozpoznanej na podstawie stanu klinicznego oraz wykładników biochemicznych pod postacią obecności przeciwciał przeciw wyspowym (ICA, *islet cell antibodies*) i kwasicy z obecnością ciał ketonowych, wymagającej natychmiastowego wdrożenia insulinoterapii [17, 26]. Powyższe powikłanie stwierdzano głównie u mężczyzn z metastatycznym czerniakiem, u których stosowano w terapii cząsteczki anti-CTLA-4 i anti-PD-1/PD-L1, brakuje natomiast podobnych obserwacji w przypadku chorych na nowotwory układu krwiotwórczego [17]. W badaniach naukowych potwierdzono, że immunoterapia wiąże się także z predyspozycją do rozwoju cukrzycy typu 2, którą uważa się obecnie za chorobę o etiologii zapalnej [27]. W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 w przebiegu terapii ICI uczestniczą cytokiny, w tym interferon gamma ($\text{INF-}\gamma$), czynnik martwicy nowotworu alfa ($\text{TNF-}\alpha$, *tumor necrosis factor* α) oraz interleukina 2 (IL-2) [27]. W badaniu w grupie 43 pacjentów bez wcześniejszego wywiadu w kierunku cukrzycy typu 2 wykazano istotny wzrost wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c} , *glycated hemoglobin*) po wdrożeniu immunoterapii [27]. Powyższe wyniki badań potwierdzili Mondello i wsp. [25], którzy również zaobserwowali wzrost stężenia HbA_{1c} o ponad 0,4% w trakcie terapii ICI w porównaniu z wartościami wyjściowymi [25]. Dlatego monitorowanie pacjentów leczonych ICI w kierunku ewentualnych zaburzeń gospodarki węglowodanowej pod postacią stanu przedcukrzycowego czy cukrzycy wydaje się celowe.

Ostatnią grupę powikłań związanych z immunoterapią, które odnotowywano najrzadziej, stanowią pierwotna niedoczynność kory nadnerczy, adrenokortykotropino (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*)-zależny zespół Cushinga, pierwotna niedoczynność przytarczyc i moczówka prosta [16]. Objawy związane z ACTH-zależnym zespołem

Cushinga rozwijały się średnio po 12 tygodniach od wdrożenia terapii skojarzonej ipilimumabem i niwolumabem u chorych na czerniaka, następnie objawy ustępowały, prowadząc do rozwoju hipokortyzolemii [11]. W literaturze opisywano zarówno przypadki wystąpienia wtórnej, jak i pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy na podłożu autoimmunizacji u 0,3–1,5% chorych leczonych anty-PD-1 (pembrolizumabem, niwolumabem)/PD-L1 (awelumabem, durwalumabem i atezolizumabem) [26, 28]. Ponadto w przypadku pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem po 6 tygodniach od podania pierwszej dawki rozwijała się pierwotna niedoczynność przytarczyc [17]. Pełnoobjawowy hipoparatyroidyzm, będący powikłaniem terapii ICI, opisano również u pacjenta stosującego leczenie złożone z ipilimumabu oraz niwolumabu po półtoramiesięcznej terapii [29]. W świetle aktualnych doniesień naukowych, w celu monitorowania funkcji i ewentualnych zmian dotyczących gruczołów dokrewnych, zachodzących wskutek stosowanej immunoterapii, należy rozważyć wykonanie kontrolnych oznaczeń stężeń ACTH, kortyzolu, hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*), hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*), testosteronu, estrogeny, prolaktyny (PRL), hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), glukozy oraz wykonanie badań obrazowych, szczególnie rezonansu magnetycznego układu podwzgórzowo-przysadkowego [30].

Wpływ stosowania glikokortykosteroidów na wystąpienie powikłań endokrynologicznych

Glikokortykosteroidoterapia (GKS), ze względu na stosowane ponadfizjologicznych dawek steroidów u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, jest obarczona powikłaniami w postaci supresji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej [31]. Rensen i wsp. [31] poddali obserwacji 10 dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*), bez zaburzeń w zakresie osi korytkotropowej przed rozpoczęciem terapii. Po 28 dniach terapii deksametazonem w dawce 6 mg/m²/dobę wyniki badań biochemicznych u wszystkich pacjentów potwierdzały niedoczynność kory nadnerczy. U 3 chorych cechy niedoczynności kory nadnerczy utrzymywały się 4 tygodnie, natomiast u wszystkich badanych po 8 tygodniach powróciła prawidłowa czynność kory nadnerczy [31]. W innym badaniu, do którego także włączono dzieci cho-

re na ALL, w leczeniu (oprócz chemioterapii) stosowano przez 35 kolejnych dni prednizolon w dawce 60 mg/m²/dobę zmniejszanej w ciągu 9 dni, a następnie przez 21 dni w reindukcji deksametazon w dawce 10 mg/m²/dobę także stopniowo redukowanej. Po zakończonej terapii u 70% badanych stwierdzono przejściową, trwającą przez pierwszy tydzień obserwacji niedoczynność kory nadnerczy. U 6 badanych biochemiczne cechy niedoczynności kory nadnerczy pozostawały obecne po 3 tygodniach od zakończenia leczenia, a u 4 chorych po 7 tygodniach. Odnotowano także przypadki utrzymującej się niedoczynności kory nadnerczy przez 10 tygodni (n = 1), 11 tygodni (n = 2), a nawet 19 tygodni (n = 1) od zakończenia steroidoterapii [31]. W większości badań, prowadzonych w grupach pediatrycznych pacjentów z rozpoznaniem ALL, leczonych różnymi preparatami GKS, potwierdzono brak istotnych różnic w zakresie czasu trwania dysfunkcji kory nadnerczy. Wyniki tylko jednego z nich wskazują na szybszy powrót prawidłowej funkcji kory nadnerczy u pacjentów leczonych prednizonem w porównaniu z grupą leczoną deksametazonem [31]. Supresja osi korytkotropowej u omówionej wyżej grupy pacjentów skutkowałą nieodpowiednią do stanu klinicznego substytucją hydrokortyzonem, ze względu na dodatkowe zapotrzebowanie związane ze współwystępowaniem infekcji bądź sytuacji stresowych. Wciąż brakuje ujednoczonych standardów terapeutycznych w przypadku jatrogennej, wtórnej niedoczynności kory nadnerczy u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego [31].

Powikłania endokrynologiczne u chorych po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych

Z procedurą transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*), choć od lat jest powszechnie stosowana w leczeniu chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, wiąże się wysokie ryzyko (20–50%) rozwoju wczesnych i późnych powikłań ze strony układu wewnątrzwydzielniczego [32–34]. Zdecydowaną większość dotychczas udokumentowanych i opisanych przypadków dysfunkcji układu dokrewnego dotyczy populacji pediatrycznej, natomiast wciąż istnieje niewiele długofalowych badań odnoszących się do grupy osób dorosłych. Do czynników ryzyka wystąpienia powikłań endokrynologicznych należą wiek w chwili HSCT, zastosowany schemat chemioterapii kondycjonującej, a także napromieniania całego ciała (TBI, *total*

body irradiation) oraz rozwój choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*) [35, 36].

Wyniki badań dowodzą, że wystąpienie powikłań endokrynologicznych dotyczy w większości pacjentów poddanych uprzednio TBI. Brakuje natomiast badań wyjaśniających, w jakim stopniu zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wpływa na funkcję układu dokrewnego u biorców [32, 33, 37].

Najczęstszym przewlekłym powikłaniem HSCT są zaburzenia funkcji gonad, które stwierdza się u ponad 2/3 biorców. Przedwczesne wygasanie funkcji jajników (POF, *premature ovarian failure*) obserwuje się u 44–100% kobiet po HSCT, jednak rzeczywista częstość występowania tego zaburzenia jest trudna do oszacowania z powodu wielu zmiennych, które należy wziąć pod uwagę (m.in. wiek, wskazania do transplantacji, wcześniejsze leczenie hematologiczne) [38]. Powrót prawidłowej funkcji gonad obserwuje się rzadko i zależy on w głównej mierze od wieku, dlatego też częściej jest opisywany u młodych kobiet. Wpływ leków cytotoksycznych oraz promieniowania na funkcję gonad zależy od dawki [39]. Oszacowano, że dawka promieniowania prowadząca do uszkodzenia około 50% ludzkich oocytów jest mniejsza niż 4 Gy, a prawie wszystkie leki przeciwnowotworowe, w tym alkilujące, wywierają gonadotoksyczny wpływ zależny od dawki, oddziałując nie tylko bezpośrednio na oocyty, ale również na podporowe komórki ziarniste [33, 40]. Na podstawie badania przeprowadzonego przez Somali i wsp. [40] w grupie 41 kobiet poddanych HSCT (wiek $30,9 \pm 9,03$ roku), u których w kondycjonowaniu zastosowano busulfan (w dawce 16 mg/kg mc.) i cyklofosfamid (w dawce 120 mg/kg mc.), wykazano, że hipogonadyzm hipergonadotropowy z podwyższonymi podstawowymi stężeniami FSH i LH, zmniejszoną objętością jajników i brakiem widocznych pęcherzyków jajnikowych w badaniu USG występuje u 97% badanych. W grupie pacjentek po allogenicznym HSCT (allo-HSCT) niewydolność funkcji jajników zdiagnozowano u wszystkich badanych (19 osób) i u żadnej z nich w ciągu 3-letniej obserwacji nie doszło do spontanicznego powrotu menstruacji. Z kolei spośród 22 pacjentek, które poddano autologicznemu HSCT (auto-HSCT), u 91% rozwinęło się POF, jednak w tym przypadku u 20% kobiet doszło do samoistnego powrotu cykli miesięcznych, co pozwala stwierdzić, że wyższy odsetek trwałych uszkodzeń gonad obserwuje się w związku z allo-HSCT [40]. Także w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*), poddanych allo-

-HSCT kilka lat po przeszczepieniu stwierdzono zaburzenia funkcji gonad pod postacią hipogonadyzmu hipergonadotropowego z brakiem występowania menstruacji u 100% badanych. Zaledwie u 6% z nich obserwowano opóźniony powrót czynności gonad. Sanders i wsp. [41] wykazali, że TBI było głównym czynnikiem istotnie wpływającym na ryzyko wystąpienia dysfunkcji jajników, a — co najważniejsze — zarówno TBI, jak i zaawansowany wiek pacjentki w momencie HSCT znacznie zmniejszały prawdopodobieństwo przywrócenia prawidłowej funkcji jajników. Ponadto po podaniu dużych dawek cyklofosfamidu (200 mg/kg mc.) przywrócenie funkcji jajników obserwowano u młodszych kobiet, natomiast po zastosowaniu wysokodawkowanej chemioterapii opartej na cyklofosfamidzie skojarzonej z TBI powrót prawidłowej czynności gonad obserwowano jedynie u młodych kobiet [41]. Dane literaturowe wskazują, że w przypadku tego typu terapii przywrócenie funkcji jajników następuje u 10–14% kobiet. Zastosowanie TBI po okresie dojrzewania prawie zawsze prowadzi do niewydolności gonad, natomiast jego wdrożenie przed okresem dojrzewania wiąże się z mniejszą gonadotoksycznością, a aż 40–60% chorych wchodzi samoistnie w okres pokwitania [38].

Odnutowywano również istotne różnice w wielkości jajników — w przypadku chorych po allo-HSCT objętość gonad jest mniejsza. W tej grupie badanych uwagę zwracały również obniżone stężenia 17- β -estradiolu oraz δ -4-androstendionu, natomiast w przypadku chorych po auto-HSCT odnotowano jedynie obniżenie stężenia 17- β -estradiolu. Ponadto stwierdzono obniżenie stężenia androgenów we krwi obwodowej i zahamowanie czynności nadnerczy, które wiązało się ze stosowaniem leczenia immunosupresyjnego [32].

Opisane dysfunkcje gonad, zwłaszcza jeśli HSCT przeprowadzono u chorej w wieku rozrodczym, niosą ze sobą istotne implikacje kliniczne i psychologiczne. Nawet jeśli dochodzi do powrotu prawidłowych cykli miesięczkowych, to nie jest to równoznaczne z prawidłową funkcją gonad i pewnym rokowaniem co do płodności w przyszłości. Niektórzy autorzy sugerują, aby oprócz podstawowego panelu hormonalnego oznaczać stężenie hormonu anty-Müllerowskiego (AMH, *anti-Müllerian hormone*) [38]. W badaniach wykazano, że nawet u 90% chorych stwierdza się obniżoną wartość AMH, a więc i rezerwy jajnikowej. mimo że nie obserwowano zaburzeń miesiączkowania. Ponadto AMH jest przydatnym markerem funkcji gonad u pacjentek przed okresem pokwitania po HSCT oraz przyjmujących dwuskładnikową

hormonalną terapię zastępczą (HTZ) — estrogenowo-progesteronową [42].

U większości chorych konieczne jest wdrożenie HTZ, którą należy rozpocząć po uzyskaniu rekonstytucji hematologicznej [38, 40, 43]. Preparaty estrogenowo-progesteronowe mogą jednak nasilać zaburzenia czynności wątroby u pacjentek z GvHD. Najkorzystniejszym, udokumentowanym schematem HTZ jest cykliczne, sekwencyjne stosowanie estradiolu (2 mg/d.) z dydrogesteronem (10 mg przez 14 dni/mies.). Zaletami tego typu preparatów są prosta aplikacja, korzystny profil bezpieczeństwa oraz ustąpienie objawów ze strony układu moczowo-płciowego i korzystne efekty psychologiczne [44]. Zaleca się równocześnie przerwę w stosowaniu wyżej wymienionej terapii na okres 2–3 miesiące i monitorowanie funkcji osi gonadotropowej [33].

Nie bez znaczenia pozostaje również wpływ omawianych terapii na funkcje gonad męskich. Zarówno leki cytostaticzne, jak i TBI wywierają działanie gonadotoksyczne na nabłonek komórek rozrodczych i komórki Leydiga jąder zarówno u dzieci, młodych osób przed okresem pokwitania, jak i u dorosłych [37]. Zaobserwowano bowiem zależność między spadkiem stężenia testosteronu a wtórnym wzrostem stężenia FSH u pacjentów po auto- i allo-HSCT. U pacjentów leczonych wysokodawkowaną chemioterapią i pojedynczą frakcją TBI w dawce 7,5 Gy obserwowano niekiedy powrót stężenia FSH do górnej granicy normy. Wykazano, że prawidłowy proces spermatogenezy u chorych, u których zastosowano TBI, występuje rzadko. W literaturze przedmiotu opisywano także utrzymujące się podwyższone stężenia FSH i LH u większości mężczyzn po HSCT, niezależnie od stosowania TBI [33]. U wszystkich pacjentów po HSCT stwierdzano nieprawidłowości w badaniu nasienia na podłożu dysfunkcji spermatogenezy, a u około 90% mężczyzn — aplazję zarodkową z azoospermia. Jednak jedynie w 85% przypadków odnotowano wzrost stężenia FSH, co wskazuje, że zaburzenia procesów spermatogenezy nie idą w parze z zaburzeniami dotyczącymi stężenia FSH [33]. Do potencjalnych przyczyn oligozoospermii/azoospermii u pacjentów po HSCT, u których nie wystąpił wzrost stężenia FSH, można zaliczyć częściowe uszkodzenie osi podwzgórze–przysadka w wyniku zastosowania wysokodawkowanej chemioterapii i/lub TBI, czego efektem jest upośledzone uwalnianie gonadotropin, częściowe lub całkowite zahamowanie spermatogenezy lub zróżnicowanego stopnia niedrożność nasieniowodów [33]. Tauchmanová i wsp. [44] wykazali, że

u mężczyzn poddanych HSCT zastosowanie TBI wiązało się z istotnie wyższym stężeniem FSH, co może wskazywać na silne działanie gonadotoksyczne napromieniania. U chorych, u których rozpoznano GvHD, istotnie częściej opisywano oligospermie niż u pacjentów zdrowych [44]. W przypadku mężczyzn wiek odgrywał mniejszą rolę niż w przypadku kobiet pod względem podatności na rozwój niewydolności gonad, natomiast takie czynniki, jak rozpoznanie kliniczne, rodzaj chemioterapii i/lub czas jej trwania, wpływają decydująco na przebieg spermatogenezy [33].

Komórki Leydiga wykazują mniejszą wrażliwość na gonadotoksyczne działanie chemioterapii i napromieniania [37, 41]. Spadek stężenia testosteronu w surowicy po HSCT przeważnie ma charakter przemijający i ustępuje kilka tygodni po transplantacji, dlatego rzadko jest wskazana substytucja testosteronu [33]. Funkcja komórek Leydiga pozostaje zachowana zarówno w przypadku zastosowania kondycjonowania opartego na TBI, jak i wysokodawkowanej chemioterapii [32, 37, 45]. Stężenie testosteronu jest natomiast obniżone średnio o 30% do roku po HSCT, jednak w ocenie długofalowej produkcja testosteronu nie uległa zaburzeniu, a u chorych nie obserwuje się regresji drugorzędowych cech płciowych. U chorych z ostrą i przewlekłą postacią GvHD stężenie testosteronu było niższe niż w grupie, w której to powikłanie nie wystąpiło. Prawdopodobnie wynika to z hamującego wpływu GKS na oś podwzgórze–przysadka–gonady poprzez blokowanie hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) [44]. Glikokortykosteroidy mogą również hamować nadnerczowe źródło androgenów. Brakuje natomiast wyczerpujących badań dotyczących wpływu nowych leków immunosupresyjnych, takich jak takrolimus i mykofenolan mofetilu, na czynność gonad [33].

W związku z silnym potencjałem gonadotoksycznym procedury HSCT trwają badania dotyczące metod obniżających ryzyko dysfunkcji jajników oraz szans na zapłodnienie, zajście w ciążę i jej utrzymanie. Co prawda zaproponowano stosowanie agonistów GnRH w celu zmniejszenia toksyczności chemioterapii, jednak wciąż istnieje wiele wątpliwości co do ich skuteczności. Obecnie uważa się, że największą szansę niesie ze sobą kriokonserwacja plemników i komórek jajowych [33].

Kolejnym powikłaniem endokrynologicznym HSCT jest wtórna niedoczynność kory nadnerczy wynikająca z zahamowania osi podwzgórze–przysadka–nadnercza w wyniku stosowania dużych dawek GKS [33]. Orio i wsp. [33] na podstawie

badania wielośrodkowego, przeprowadzonego w grupie chorych po allo-HSCT, u których stosowano TBI, wykazali długotrwałą niedoczynność kory nadnerczy, jednak inni badacze rzadko stwierdzali trwale obniżenie stężenia kortyzolu w osoczu chorych po HSCT — zmiany najczęściej były odwracalne [33]. Shalet i wsp. [46] do diagnostyki funkcjonowania osi kortykotropowej u chorych po HSCT wykorzystali test z zastosowaniem metyraponemu, stwierdzając niepełny wzrost stężenia metabolitu kortyzolu, 11-deoksykortyzolu, u 19 spośród 78 pacjentów, świadczący pośrednio o zaburzeniach podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowych. W kolejnym badaniu nie potwierdzono jednak uzyskanych wyników [46]. Zaburzenia osi kortykotropowej mogą występować u chorych po HSCT, ale prawdopodobieństwo, że wynikają one z zastosowania TBI, jest niewielkie. Bardziej znaczące działania niepożądane w postaci zahamowania osi podwzgórze–przysadka–nadnercza wynikają ze stosowania wysokodawkowej steroidoterapii [46].

Pacjenci z długo utrzymującą się przewlekłą postacią GvHD, u których leczenie GKS zostaje nagle przerwane (np. z powodu poważnych zakażeń), należą do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia ostrego przełomu nadnerczowego. W każdym przypadku podejrzenia niedoczynności kory nadnerczy związanego z leczeniem dużymi dawkami i/lub przewlekłą terapią GKS należy przeprowadzić test stymulacyjny z syntetyczną kortykotropiną (ACTH), aby wykluczyć nawet niewielkiego stopnia dysfunkcję osi adrenokortykotropowej [43, 47].

U chorych po HSCT rozpoznaje się również dysfunkcje tarczycy o szerokim spektrum zaburzeń — od przebiegających subklinicznie, w tym utrzymujący się zespół niskiej T3, przewlekłe zapalenie tarczycy, subkliniczną niedoczynność lub nadczynność tarczycy, po nowotwory tarczycy, a nawet raka gruczołu tarczowego, występujące u około 30% chorych po HSCT [48].

Przemijającą subkliniczną nadczynność tarczycy rozpoznano u 15% pacjentów w okresie od 12 do 18 miesięcy po allo-HSCT [48]. Niedzielska i wsp. [49] dokonali analizy powikłań dotyczących funkcji tarczycy u chorych po auto- i allo-HSCT. Niedoczynność tarczycy rozpoznano u 5 pacjentów (w tym u 3 po allo-HSCT i 2 po auto-HSCT), którzy wymagali wdrożenia substytucji lewotyroksyną. U żadnego z pacjentów nie rozwinęła się natomiast nadczynność tarczycy. W retrospektywnym badaniu Farhadfar i wsp. [50], w którym przeanalizowano dane 259 chorych po allo-HSCT, dysfunkcja tarczycy była obecna u 79 badanych — w tym rozpoznano 89% przypadków subklinicznej niedoczynności tar-

czy i 8% przypadków pierwotnej niedoczynności tarczycy, natomiast jawną niedoczynnością tarczycy rozpoznano u 6 badanych, a u 2 nadczynność tarczycy, w tym w jednym przypadku subkliniczną. Większość z opisywanych dysfunkcji tarczycy wystąpiła po pierwszym roku od HSCT — zwykle w ciągu pierwszych 6 miesięcy (szczyt zachorowań ok. 100 dni po HSCT) [50, 51]. Co interesujące, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zależności od rodzaju transplantacji, wieku, płci, rozpoznania czy występowania GvHD [50]. Znacząco częściej nieprawidłowości funkcjonowania osi tyreotropowej występowały u pacjentów po allo-HSCT, u których stosowano TBI [50]. Podobne zaburzenia funkcji tarczycy mogą występować u chorych po auto-HSCT, jednak w tej grupie pacjentów przemijająca subkliniczna nadczynność tarczycy ma łagodniejszy przebieg kliniczny. Niejednorodny, hipoechogeniczny obraz USG gruczołu tarczowego opisuje się u 30% pacjentów po HSCT z subkliniczną nadczynnością tarczycy. Może on sugerować przewlekłe tło autoimmunizacyjne i może mu towarzyszyć (rzadko) niewielki wzrost stężenia autoprzeciwciał [52, 53]. Z kolei u chorych ocenianych 2–10 lat po HSCT stwierdzono biochemiczne i ultrasonograficzne wykładniki przewlekłego zapalenia tarczycy z prawidłową jej czynnością. Brak pełnej zgodności między wynikami czynnościowymi i ultrasonograficznymi oraz obecnością lub brakiem autoprzeciwciał tarczycowych, szczególnie u pacjentów po allo-HSCT, może wynikać z immunologicznych skutków immunosupresji [54]. Przejściowa nadczynność tarczycy u chorych po HSCT zwykle przebiegała bezobjawowo, zwłaszcza u pacjentów po auto-HSCT, i nie wymagała leczenia. W związku z opisanymi wyżej zaburzeniami zarówno pacjenci z przemijającą nadczynnością tarczycy, jak i ci z objawami zapalenia tarczycy i prawidłową czynnością tarczycy powinni być monitorowani co 3–4 miesiące po HSCT w kierunku ewentualnego wystąpienia niedoczynności tarczycy. Zaleca się, aby badania kontrolne wykonywać aż do normalizacji stężenia hormonów tarczycy [54].

Ryzyko rozwoju nowotworów tarczycy wzrasta u chorych z podwyższonym stężeniem TSH, dlatego u pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy stosuje się leczenie substytucyjne lewotyroksyną w celu jego normalizacji [55]. W grupie pacjentów po HSCT, u których rozpoznano raka tarczycy, dysfunkcję tarczycy stwierdzono tylko w nielicznych przypadkach, co sugeruje, że badania laboratoryjne nie mają znaczenia predykcyjnego wystąpienia raka u pacjentów po HSCT [56]. U chorych po HSCT, u których tę procedurę

przeprowadzono w dzieciństwie i w kondycjonowaniu poddano ich TBI, częstość zaburzeń w obrazie USG, które po weryfikacji histopatologicznej pozwoliły na rozpoznanie raka tarczycy, wynosiła około 8%. Wskazuje to na potrzebę wykonywania nie tylko testów czynnościowych służących ocenie funkcji osi tyreotropowej, ale także monitorowania za pomocą obrazowania USG tarczycy, a następnie biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (FNAB, *fine-needle aspiration biopsy*) guzków tarczycy, w razie potrzeby co 1–3 lata po HSCT [55, 57]. Omawiane wyżej powikłania stanowią szeroko poruszany temat w przypadku pacjentów pediatrycznych, niewiele jest natomiast doniesień dotyczących osób dorosłych.

Zaburzenia metaboliczne, zwłaszcza gospodarki węglowodanowej, u chorych po HSCT istotnie zwiększają ryzyko zgonu [58]. Dlatego ustalenie właściwego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego stanowi podstawowy warunek w optymalizacji prewencji i leczenia powikłań HSCT. Leki immunosupresyjne zmniejszają insulinowrażliwość i mogą powodować pogorszenie kontroli glikemii, o czym należy pamiętać zwłaszcza w przypadku stosowaniu inhibitorów kalcyneuryny [58]. Również zastosowanie GKS może powodować pogorszenie wyrównania metabolicznego cukrzycy poprzez zmniejszenie obwodowego wychwytu glukozy oraz stymulację glukoneogenezy i glikogenolizy [58]. Charakterystycznym zjawiskiem towarzyszącym terapii opartej na GKS jest zwiększenie glikemii poposiłkowych przy prawidłowych stężeniach glukozy na czczo. Efekt wzrostu glikemii w surowicy krwi utrzymuje się dłużej, nawet do 20,9 h, w przypadku leczenia deksametazonem (przedłużone działanie) i 12–16 h w przypadku leczenia prednizonem i jego metyloowaną pochodną [58]. Także zastosowanie TBI może generować cukrzycę (unikalną, mogącą stanowić odrębną jednostkę kliniczną — cukrzycę po HSCT, jednakże dotychczas niesklasyfikowaną w ten sposób), a także inne zaburzenia pod postacią nieprawidłowego metabolizmu glukozy (IGM, *impaired glucose metabolism*) [59]. Najważniejszą rolę w występowaniu zaburzeń metabolicznych u chorych poddanych TBI przypisuje się insulinoporności [59]. Istnieje wiele hipotez dotyczących tego zagadnienia, w tym podkreśla się znaczenie uogólnionego procesu zapalnego powstającego w wyniku oddziaływania energii promieniowania. W innych hipotezach wskazuje się na nieprawidłową redystrybucję tkanki tłuszczowej, spowodowaną niedoborem GH, który może być skutkiem oddziaływania TBI na ośrodkowy układ nerwowy i układ hormonalny [59]. Jednak, aby w pełni wyjaśnić patomechanizm powyższych zaburzeń, niezbęd-

ne są dalsze badania prospektywne w tym kierunku. Chorzy po HSCT powinni podlegać stałej kontroli diabetologicznej — zaleca się wykonywanie badań kontrolnych, w tym oznaczanie stężenia HbA_{1c} [59].

U chorych po HSCT częściej niż w populacji ogólnej rozwija się osteoporoza [60]. Zarówno leczenie hematologiczne (w tym TBI), jak i związane z nim powikłania mogą prowadzić do zahamowania sekrecji GH, jak również gonadotropin, mających znaczenie w mineralizacji osteoidu i przyrostach masy kostnej [60]. Dlatego u wszystkich chorych z niską lub graniczną gęstością mineralną kości należy wdrożyć profilaktykę pod postacią zaprzestania palenia papierosów, wdrożenia adekwatnej aktywności fizycznej (wykonywanie ćwiczeń oporowych) oraz suplementacji wapnia i witaminy D. Hormonalna terapia zastępcza i/lub zastosowanie GH u wybranych chorych oraz zastosowanie bisfosfonianów może przynieść korzystny efekt, jednak wciąż brakuje danych z wieloletnich obserwacji klinicznych służących ocenie efektów powyższych terapii, zwłaszcza w grupie pacjentów z chorobami hematologicznymi [60].

Podsumowanie

Diagnostyka i terapia powikłań endokrynologicznych leczenia hematologicznego stanowią ważne zagadnienia kliniczne. Mając na uwadze nie do końca poznany mechanizm, w jakim powstają niektóre działania niepożądane, niespecyficzność objawów wielu z nich i częste pomijanie oceny endokrynologicznej w trakcie wizyt kontrolnych, konieczne są dalsze badania dotyczące tego zagadnienia.

Piśmiennictwo

- Gebauer J, Higham C, Langer T, et al. Long-term endocrine and metabolic consequences of cancer treatment: a systematic review. *Endocr Rev.* 2019; 40(3): 711–767, doi: [10.1210/er.2018-00092](https://doi.org/10.1210/er.2018-00092), indexed in Pubmed: [30476004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30476004/).
- Dickens E, Benjamin S, Karavitaki N, Karpe F, Grossman A. Adult haematology long term follow-up guideline — endocrine sequelae. Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust 2016. <http://nssg.oxford-haematology.org.uk/oxford/long-term-follow-up/H-99-adult-haematology-long-term-follow-up-guideline-endocrine-sequelae.pdf> (September 28, 2020).
- Vetter ML, Kaul S, Iqbal N. Tyrosine kinase inhibitors and the thyroid as both an unintended and an intended target. *Endocr Pract.* 2008; 14(5): 618–624, doi: [10.4158/EP.14.5.618](https://doi.org/10.4158/EP.14.5.618), indexed in Pubmed: [18753108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18753108/).
- Sobańska K, Szalek E, Kamińska A, et al. Tyrosine kinase inhibitors in anticancer therapy. *Farm Współ.* 2011; 4: 185–190.

5. Król A, Gawlik T, Jarząb B. Endocrine complications of cancer immunotherapy. *Endokrynol Pol.* 2018; 69(6): 722–733, doi: [10.5603/EPa.2018.0073](https://doi.org/10.5603/EPa.2018.0073), indexed in Pubmed: [30618030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30618030/).
6. Bakerywala S, Schwarcz MD, Goldberg MD, et al. Nilotinib-associated destructive thyroiditis. *Case Rep Endocrinol.* 2015; 2015: 736092, doi: [10.1155/2015/736092](https://doi.org/10.1155/2015/736092), indexed in Pubmed: [26064704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26064704/).
7. Hamnvik OPR, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(21): 1572–1587, doi: [10.1093/jnci/djr373](https://doi.org/10.1093/jnci/djr373), indexed in Pubmed: [22010182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22010182/).
8. de Groot JW, Zonnenberg BA, Plukker JTM, et al. Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 78(4): 433–438, doi: [10.1016/j.clpt.2005.06.010](https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.06.010), indexed in Pubmed: [16198662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198662/).
9. Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, et al. Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(8): 3758–3762, doi: [10.1210/jc.2009-2507](https://doi.org/10.1210/jc.2009-2507), indexed in Pubmed: [20484486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20484486/).
10. Kim TD, Schwarz M, Nogai H, et al. Thyroid dysfunction caused by second-generation tyrosine kinase inhibitors in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Thyroid.* 2010; 20(11): 1209–1214, doi: [10.1089/thy.2010.0251](https://doi.org/10.1089/thy.2010.0251), indexed in Pubmed: [20929406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20929406/).
11. Wolter P, Stefan C, Decallonne B, et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer.* 2008; 99(3): 448–454, doi: [10.1038/sj.bjc.6604497](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604497), indexed in Pubmed: [18665181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18665181/).
12. Mondello P, Mian M, Pitini V, et al. Thyroid hormone autoantibodies: are they a better marker to detect early thyroid damage in patients with hematologic cancers receiving tyrosine kinase inhibitor or immunoregulatory drug treatments? *Curr Oncol.* 2016; 23(3): e165–e170, doi: [10.3747/co.23.3026](https://doi.org/10.3747/co.23.3026), indexed in Pubmed: [27330353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27330353/).
13. Ntali G, Kassi E, Alevizaki M. Endocrine sequelae of immune checkpoint inhibitors. *Hormones (Athens).* 2017; 16(4): 341–350, doi: [10.14310/horm.2002.1754](https://doi.org/10.14310/horm.2002.1754), indexed in Pubmed: [29518754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29518754/).
14. Marciniak M, Nowak A, Filip A. Przeciwciała o działaniu immunomodulacyjnym w terapii nowotworów. *Nowotwory. J Oncol.* 2015; 65(1): 42–47, doi: [10.5603/njo.2015.0005](https://doi.org/10.5603/njo.2015.0005).
15. Sakamuri D, Glitza IC, Betancourt Cuellar SL, et al. Phase I dose-escalation study of anti-CTLA-4 antibody ipilimumab and lenalidomide in Patients with advanced cancers. *Mol Cancer Ther.* 2018; 17(3): 671–676, doi: [10.1158/1535-7163.MCT-17-0673](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0673), indexed in Pubmed: [29237802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29237802/).
16. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019; 5: 1, doi: [10.1186/s40842-018-0073-4](https://doi.org/10.1186/s40842-018-0073-4), indexed in Pubmed: [30693099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30693099/).
17. Villarreal J, Townes D, Vrablik M, et al. A case of drug-induced severe endocrinopathies: what providers in the emergency department need to know. *Adv Emerg Nurs J.* 2018; 40(1): 16–20, doi: [10.1097/TME.000000000000173](https://doi.org/10.1097/TME.000000000000173), indexed in Pubmed: [29384770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29384770/).
18. Zhao Y, Yang W, Huang Y, et al. Evolving roles for targeting CTLA-4 in cancer immunotherapy. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 47(2): 721–734, doi: [10.1159/000490025](https://doi.org/10.1159/000490025), indexed in Pubmed: [29794465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29794465/).
19. Tshuma N, Glynn N, Evanson J, et al. Hypophysitis and severe hypothalamic dysfunction associated with anti-programmed cell death ligand 1 antibody treatment. *Eur J Cancer.* 2018; 104: 247–249, doi: [10.1016/j.ejca.2018.09.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.09.016), indexed in Pubmed: [30377030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30377030/).
20. Muller I, Moran C, Lecumberri B, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the management of thyroid dysfunction following immune reconstitution therapy. *Eur Thyroid J.* 2019; 8(4): 173–185, doi: [10.1159/000500881](https://doi.org/10.1159/000500881), indexed in Pubmed: [31602359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31602359/).
21. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolane SM, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocr Rev.* 2019; 40(1): 17–65, doi: [10.1210/er.2018-00006](https://doi.org/10.1210/er.2018-00006), indexed in Pubmed: [30184160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30184160/).
22. Guaraldi F, La Selva R, Samà MT, et al. Characterization and implications of thyroid dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors in real-life clinical practice: a long-term prospective study from a referral institution. *J Endocrinol Invest.* 2018; 41(5): 549–556, doi: [10.1007/s40618-017-0772-1](https://doi.org/10.1007/s40618-017-0772-1), indexed in Pubmed: [29043574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29043574/).
23. Raschi E, Mazzarella A, Antonazzo IC, et al. Toxicities with immune checkpoint inhibitors: emerging priorities from disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *Target Oncol.* 2019; 14(2): 205–221, doi: [10.1007/s11523-019-00632-w](https://doi.org/10.1007/s11523-019-00632-w), indexed in Pubmed: [30927173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30927173/).
24. Peiró I, Palmero R, Iglesias P, et al. Thyroid dysfunction induced by nivolumab: searching for disease patterns and outcomes. *Endocrine.* 2019; 64(3): 605–613, doi: [10.1007/s12020-019-01871-7](https://doi.org/10.1007/s12020-019-01871-7), indexed in Pubmed: [30805887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30805887/).
25. Mondello P, Mian M, Pitini V, et al. Thyroid hormone autoantibodies: are they a better marker to detect early thyroid damage in patients with hematologic cancers receiving tyrosine kinase inhibitor or immunoregulatory drug treatments? *Curr Oncol.* 2016; 23(3): e165–e170, doi: [10.3747/co.23.3026](https://doi.org/10.3747/co.23.3026), indexed in Pubmed: [27330353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27330353/).
26. Torino F, Corsello SM, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol.* 2016; 28(4): 278–287, doi: [10.1097/CCO.0000000000000293](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000293), indexed in Pubmed: [27136136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27136136/).
27. Gauci ML, Boudou P, Squara PA, et al. PATIO group. Checkpoint inhibitor treatment induces an increase in HbA1c in nondiabetic patients. *Melanoma Res.* 2019; 29(3): 328–332, doi: [10.1097/CMR.0000000000000585](https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000585), indexed in Pubmed: [30817442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30817442/).
28. Iglesias P. Cancer immunotherapy-induced endocrinopathies: clinical behavior and therapeutic approach. *Eur J Intern Med.* 2018; 47: 6–13, doi: [10.1016/j.ejim.2017.08.019](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.08.019), indexed in Pubmed: [28826822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826822/).
29. Agrawal L, Bacal A, Jain S, et al. Immune checkpoint inhibitors and endocrine side effects, a narrative review. *Postgrad Med.* 2020; 132(2): 206–214, doi: [10.1080/00325481.2019.1709344](https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1709344), indexed in Pubmed: [31876444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31876444/).
30. Lomax AJ, McNeil C. Acute management of autoimmune toxicity in cancer patients on immunotherapy: Common toxicities and the approach for the emergency physician. *Emerg Med Australas.* 2017; 29(2): 245–251, doi: [10.1111/1742-6723.12718](https://doi.org/10.1111/1742-6723.12718), indexed in Pubmed: [28093870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28093870/).
31. Rensen N, Gemke RJ, van Dalen EC, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11: CD008727, doi: [10.1002/14651858.CD008727.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008727.pub4), indexed in Pubmed: [29106702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29106702/).
32. Tauchmanová L, Sellaeri C, Rosa GDe, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer.* 2002; 95(5): 1076–1084, doi: [10.1002/cncr.10773](https://doi.org/10.1002/cncr.10773), indexed in Pubmed: [12209694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12209694/).

33. Orio F, Muscogiuri G, Palomba S, et al. Endocrinopathies after allogeneic and autologous transplantation of hematopoietic stem cells. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 282147, doi: [10.1155/2014/282147](https://doi.org/10.1155/2014/282147), indexed in Pubmed: [24883377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24883377/).
34. Brennan B, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol*. 2002; 118(1): 58–66, doi: [10.1046/j.1365-2141.2002.03527.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03527.x), indexed in Pubmed: [12100128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12100128/).
35. Wędrychowicz A, Zygmunt-Górska A, Wojtyś J, et al. Endocrine complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood — case report and review of literature. *Pediatr Endocrinol*. 2012; 11(4): 67–79.
36. Hilgendorf I, Greinix H, Halter JP, et al. Long-term follow-up after allogeneic stem cell transplantation. *Dtsch Arztebl Int*. 2015; 112(4): 51–58, doi: [10.3238/arztebl.2015.0051](https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0051), indexed in Pubmed: [25797423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25797423/).
37. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007; 36(4): 983–98; ix, doi: [10.1016/j.ecl.2007.07.002](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.07.002), indexed in Pubmed: [17983932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17983932/).
38. Jadoul P, Donnez J. How does bone marrow transplantation affect ovarian function and fertility? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012; 24(3): 164–171, doi: [10.1097/GCO.0b013e328353bb57](https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e328353bb57), indexed in Pubmed: [22510853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22510853/).
39. Paviglianti A. Endocrine and metabolic disorders after hematopoietic cell transplantation. *Turk J Haematol*. 2020; 37(2): 111–115, doi: [10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0248](https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0248), indexed in Pubmed: [31876135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31876135/).
40. Somali M, Mpatakioas V, Avramides A, et al. Function of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation for hematological diseases. *Gynecol Endocrinol*. 2005; 21(1): 18–26, doi: [10.1080/09513590500099255](https://doi.org/10.1080/09513590500099255), indexed in Pubmed: [16048797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16048797/).
41. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol*. 1988; 6(5): 813–818, doi: [10.1200/jco.1988.6.5.813](https://doi.org/10.1200/jco.1988.6.5.813), indexed in Pubmed: [3130466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3130466/).
42. Wędrychowicz A, Wojtyś J, Starzyk J. Anti-Muellerian hormone (AMH) as only possible marker in the assessment of ovarian function and reserve after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in prepubertal girls, young females with composed hypogonadism and females receiving hormonal replacement therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52(2): 313–316, doi: [10.1038/bmt.2016.273](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.273), indexed in Pubmed: [27841859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27841859/).
43. Schimmer AD, Quatermain M, Imrie K, et al. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1998; 16(7): 2359–2363, doi: [10.1200/JCO.1998.16.7.2359](https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.7.2359), indexed in Pubmed: [9667251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9667251/).
44. Tauchmanová L, Selleri C, De Rosa G, et al. Endocrine disorders during the first year after autologous stem-cell transplant. *Am J Med*. 2005; 118(6): 664–670, doi: [10.1016/j.amjmed.2005.02.009](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.02.009), indexed in Pubmed: [15922699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15922699/).
45. Sklar CA, Robison LL, Nesbit ME, et al. Effects of radiation on testicular function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1990; 8(12): 1981–1987, doi: [10.1200/JCO.1990.8.12.1981](https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.12.1981), indexed in Pubmed: [2121911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2121911/).
46. Shalet SM, Didi M, Ogilvy-Stuart AL, et al. Growth and endocrine function after bone marrow transplantation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 42(4): 333–339, doi: [10.1111/j.1365-2265.1995.tb02640.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb02640.x), indexed in Pubmed: [7750186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7750186/).
47. Savas-Erdeve S, Berberoglu M, Siklar Z, et al. Primary adrenal insufficiency in a child after busulfan and cyclophosphamide-based conditioning for hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011; 24(9-10): 853–855, doi: [10.1515/jpem.2011.131](https://doi.org/10.1515/jpem.2011.131), indexed in Pubmed: [22145493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22145493/).
48. Tauchmanova L, Colao A, Selleri C, et al. Thyroid dysfunction after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Am J Med*. 2006; 119(6): e5–e6, doi: [10.1016/j.amjmed.2005.09.017](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.017), indexed in Pubmed: [16750951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750951/).
49. Niedzielska E, Wójcik D, Barg E, et al. [Evaluation of selected endocrine complications in patients treated with auto- and allohaematopoietic stem cell transplantation]. *Med Wieku Rozwoj*. 2008; 12(3): 761–766, indexed in Pubmed: [19305027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19305027/).
50. Farhadfar N, Stan MN, Shah P, et al. Thyroid dysfunction in adult hematopoietic cell transplant survivors: risks and outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2018; 53(8): 977–982, doi: [10.1038/s41409-018-0109-5](https://doi.org/10.1038/s41409-018-0109-5), indexed in Pubmed: [29410547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29410547/).
51. Kami M, Tanaka Y, Chiba S, et al. Thyroid function after bone marrow transplantation: possible association between immune-mediated thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Transplantation*. 2001; 71(3): 406–411, doi: [10.1097/00007890-200102150-00012](https://doi.org/10.1097/00007890-200102150-00012), indexed in Pubmed: [11233902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11233902/).
52. Paydas S. Autoimmune thyroid dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36(3): 277, doi: [10.1038/sj.bmt.1705051](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705051), indexed in Pubmed: [15968289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15968289/).
53. Au WY, Lie AK, Kung AW, et al. Thyrotoxic periodic paralysis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2005; 129(1): 160–161, doi: [10.1111/j.1365-2141.2005.05447.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05447.x), indexed in Pubmed: [15801973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15801973/).
54. Feng YH, Su BA, Lin CY, et al. Hyperthyroidism as a latent complication of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2008; 88(2): 237–239, doi: [10.1007/s12185-008-0096-1](https://doi.org/10.1007/s12185-008-0096-1), indexed in Pubmed: [18470598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18470598/).
55. Rivas M, Santisteban P. TSH-activated signaling pathways in thyroid tumorigenesis. *Mol Cell Endocrinol*. 2003; 213(1): 31–45, doi: [10.1016/j.mce.2003.10.029](https://doi.org/10.1016/j.mce.2003.10.029), indexed in Pubmed: [15062572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15062572/).
56. Cohen A, Békássy AN, Gaiero A, et al. EBMT Paediatric and Late Effects Working Parties. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41 Suppl 2: S43–S48, doi: [10.1038/bmt.2008.54](https://doi.org/10.1038/bmt.2008.54), indexed in Pubmed: [18545244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18545244/).
57. Vivanco M, Dalle JH, Alberti C, et al. Malignant and benign thyroid nodules after total body irradiation preceding hematopoietic cell transplantation during childhood. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167(2): 225–233, doi: [10.1530/EJE-12-0073](https://doi.org/10.1530/EJE-12-0073), indexed in Pubmed: [22619350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22619350/).
58. Fuji S, Rovó A, Ohashi K, et al. How do I manage hyperglycemia/post-transplant diabetes mellitus after allogeneic HSCT. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51(8): 1041–1049, doi: [10.1038/bmt.2016.81](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.81), indexed in Pubmed: [27042848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27042848/).
59. Poonsombudlert K, Limpruttidham N. Total Body Irradiation and Risk of Diabetes Mellitus; A Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(3): 885–891, doi: [10.31557/APJCP.2019.20.3.885](https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.3.885), indexed in Pubmed: [30912408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30912408/).
60. Sklar C, Boulad F, Small T, et al. Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation. *Front Biosci*. 2001; 6: G17–G22, doi: [10.2741/a714](https://doi.org/10.2741/a714), indexed in Pubmed: [11487479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11487479/).