

Endokrin eltérések tüdőrákban, a kezelés endokrin szövődményei

Mezősi Emese

PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika

A Magyar Tüdőgyógyász Társaság
Továbbképző Tanfolyama

Budapest, 2019. 01. 25-26.

Paraneopláziás szindróma - a kezdetek

- Bronchus tumor ACTH termelésének első leírása - 1928, Brown
- Veserákban hypercalcaemia – a tumor PTH (?) termelése következtében – 1941, Albright
- A primer tumor eltávolítása megszüntette a hypercalcaemiát – 1956, Connor
- SIADH bronchus carcinomában – 1957, Schwartz
- Az ectopiás hormontermelés terminológia megalkotása – 1962, Meador

Brown WH. *Lancet* 1928; 2:1022.

Case Records of the Massachusetts General Hospital: Case 27461. *N Engl J Med* 1941; 225:789-791.

Connor TB és mtsai. *J Clin Invest* 1956; 35:697-701.

Schwartz WB és mtsai. *Am J Med* 1957; 23:529-542.

Meador CK és mtsai. *J Clin Endocrinol Metab* 1962; 22:693-700.

A paraneopláziás hormon szindrómák általános jellemzői

- A hormontermelés ritkán szupprimálható
- A klinikai tünetek általában előrehaladott malignus betegséghez társulnak (kivéve bronchus carcinoid)
- A hormonok nem megfelelő tumormarkerek
- A tumorok egy hasonló peptid elválasztással utánoznak klinikai szindrómákat
- A tumor nem malignus prekursor sejtjében általában kis mennyiségben jelen vannak a kérdéses hormonok – valójában eutopiás szekréció

Tumorok által termelt hormonok

- ANP
- Calcitonin
- ACTH
- CRH
- Endothelin
- Erythropoietin
- FGF₂₃
- GH
- GHRH
- hCG
- hPL
- Insulin
- IGF-II
- LH
- Renin
- Vasopressin
- Hypercalcemiát okozó hormonok
 - calcitriol
 - PTH
 - PTHrP
 - Prostaglandins
 - TNF
- Egyéb bél hormonok
 - Gastrin-releasing peptide
 - Glucose-dependent insulinotropic peptide
 - Motilin
 - Pancreatic polypeptide
 - Somatostatin
 - Substance P
 - VIP

Gyakoribb paraneopláziás szindrómák

- Malignitással társult hypercalcaemia
- SIAD
- Ectopiás Cushing szindróma
- Hypoglycaemia nem szigetsejtes tumorokban
- Ectopiás acromegalia
- hCG túltermelés
- Onkogén oszteomalácia
- Eritropoetin túltermelés

Malignitással társult hypercalcaemia – mely tumorok a leggyakoribbak?

Primer tumor	Esetszám	Ismert metastasis (%)
tüdő	111 (25.0)	62
emlő	87 (19.6)	92
myeloma	43 (9.7)	100
fej-nyak	36 (8.1)	73
vese és húgyúti	35 (7.9)	36
nyelőcső	25 (5.6)	53
Nemi szervek	24 (5.2)	81
ismeretlen	23 (5.2)	—
lymphoma	14 (3.2)	91
vastagbél	8 (1.8)	—
máj, epeút	7 (1.6)	—
bőr	6 (1.4)	—
egyéb	25 (5.6)	—
Összesen	444 (100)	

Milyen gyakori a hypercalcaemia az egyes tumortípusokban?

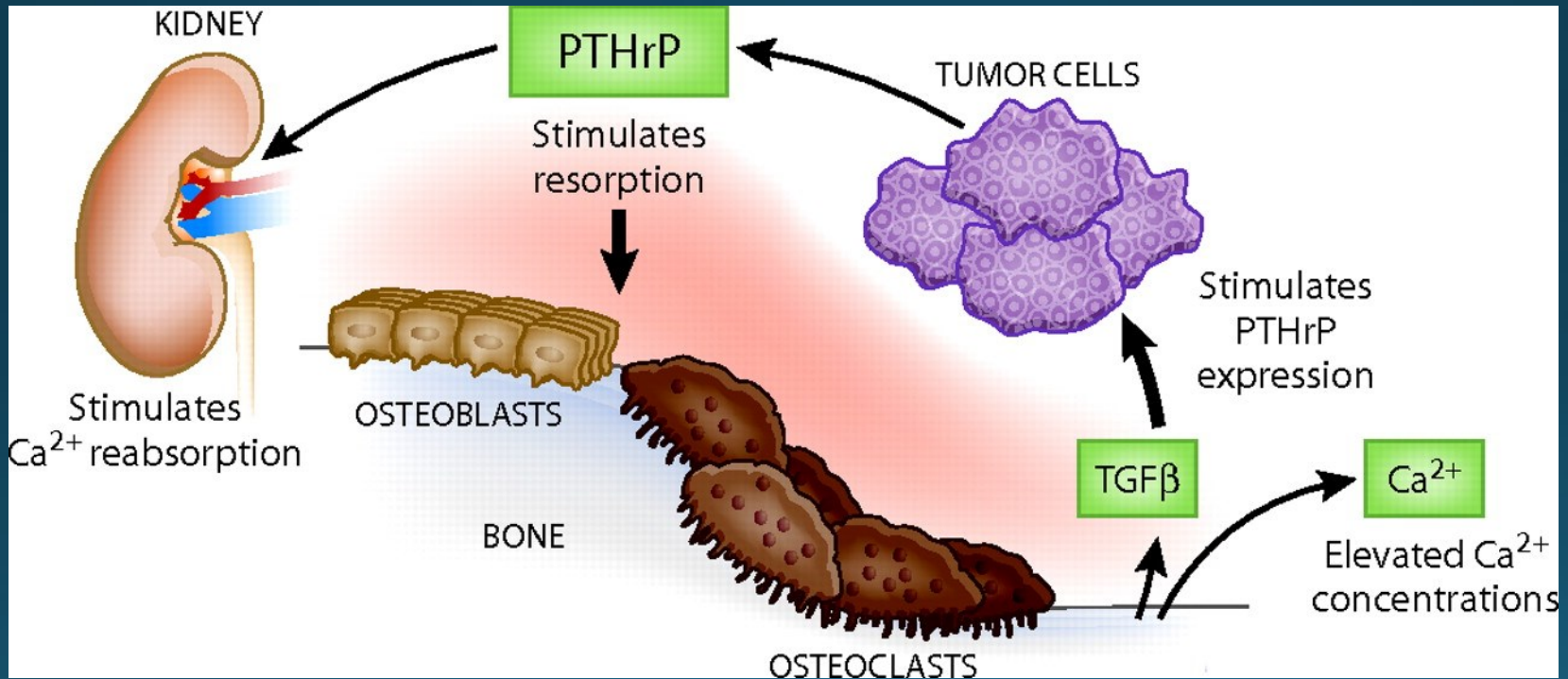
Tumortípus	gyakoriság
Felnőttkori T-sejtes leukemia/lymphoma	50-90%
Tüdőrák	27-37%
Emlőrák	25-30%
Myeloma multiplex	7-30%
Egyéb tumorok	<10%

Mundy & Martin (1982) 31, No.12, pp. 1247-1277.
Roodman (1997). Cancer, 80, No.8, pp. 1557-1563

A hypercalcaemiáért felelős faktorok malignus betegségekben

Faktor	eredet	Célsejt	csonthatás
PTHrP	tumorsejt	osteoblast	katabolikus és anabolikus
RANKL	osteoblast, tumorsejt	osteoclast	katabolikus
OPG	osteoblast	RANKL	RANKL gátlás
MIP-1alpha	tumorsejt	osteoblast	katabolikus
calcitriol	vese, tumorsejt, makrofág	bél, vesse, osteoblast, osteoclast, mpm fősejt	szérum kalcium emelés
citokinek	T-sejtek	osteoclast	katabolikus
kalcium	csont, vesse, bél	CaR a csont és tumorsejteken	anabolikus és katabolikus

PTHrP – a malignus hypercalcaemia leggyakoribb mechanizmusa



Klasszikus formában szolid tumor, csontmetastasisok nélkül

SIAD (Inappropriate ADH szekréció, Schwartz-Bartter szindróma)

- Hyponatraemia alacsony plasma ozmolaritással
- A vizelet ozmolaritás meghaladja a plazma ozmolaritást
- A vese nátrium kiválasztása >20 mmol/l
- Hypotonia, hypovolaemia és oedemák hiánya
- Normális vese és mellékvese működés

SIAD SCLC-ben

- Tumoros betegekben a második leggyakoribb endokrin szövődmény
- A tumorok közül SCLC-ben a leggyakoribb
- SCLC-ben a betegek 5-15%-ában fordul elő, non-SCLC-ben <1%
- A vasopressin szint az SCLC betegek >50%-ában emelkedett
- Vízterhelés hyponatraemiát válthat ki a tünetmentes betegekben is
- A betegség progressziójával romlik a hyponatraemia is

Ectopiás ACTH termelés

- A Cushing-szindrómás betegek 10-20 %-a
- Malignus tumor vagy bronchus carcinoid áll a háttérben
- Korábbi adatok szerint >50%-ban SCLC okozza
- SCLC-ben 1-3%-ban ismerik fel a klinikai kép alapján

Az ectopiás Cushing-szindróma okai

	Ilias et al	Saeger et al	Mendonca et al	Bhansali et al
N	90	13	8	12
Thymus carcinoid tumora	5	1	3	5
Bronchus carcinoid	35	4	1	3
Appendix carcinoid tumora	1	–	–	–
Neuroendokrin tumor	13	–	–	–
Gastrinoma	6	–	–	–
Kissejtes tüdőrák	3	1	–	–
Phaeochromocytoma	5	1	1	–
Medulláris pajzsmirigy-carcinoma	2	2	1	1
Szigetsejtes carcinoid	1	2	2	1
Pancreas carcinoid tumora	1	2	2	0
Prostatarák	–	1	–	–
Máj carcinoid tumora	–	–	–	1
Colon carcinoid tumora	–	–	–	1
Kevert daganat	1	1	–	–
Okkult tumor	17	–	–	–

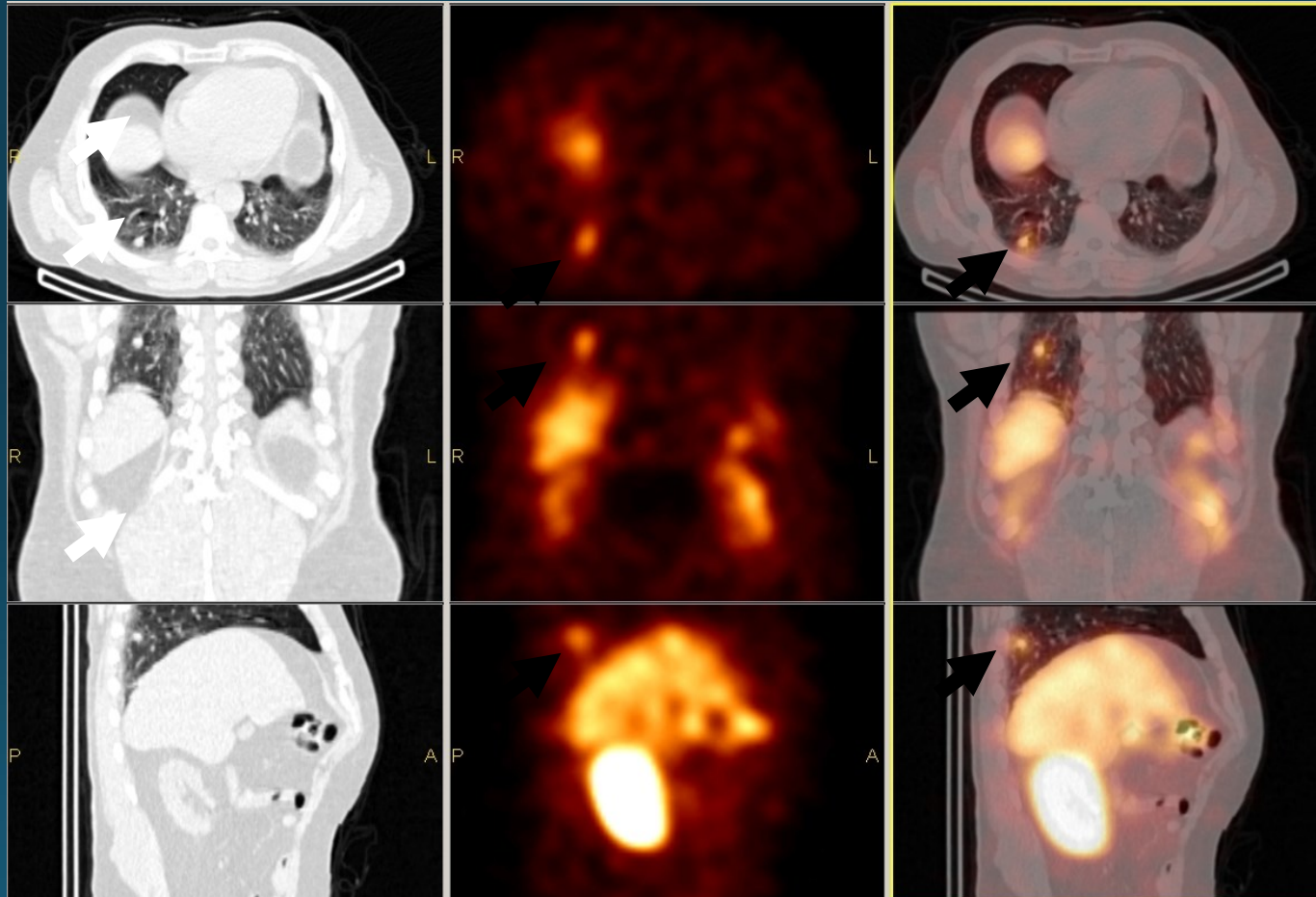
Malignus tumor által okozott paraneoplasziás Cushing szindróma jellegzetességei

- kifejezett hypokalaemia
- hypertonia
- hyperpigmentáció
- fogyás
- anaemia
- elesettség

Bronchus carcinoid által okozott ectopiás Cushing szindróma

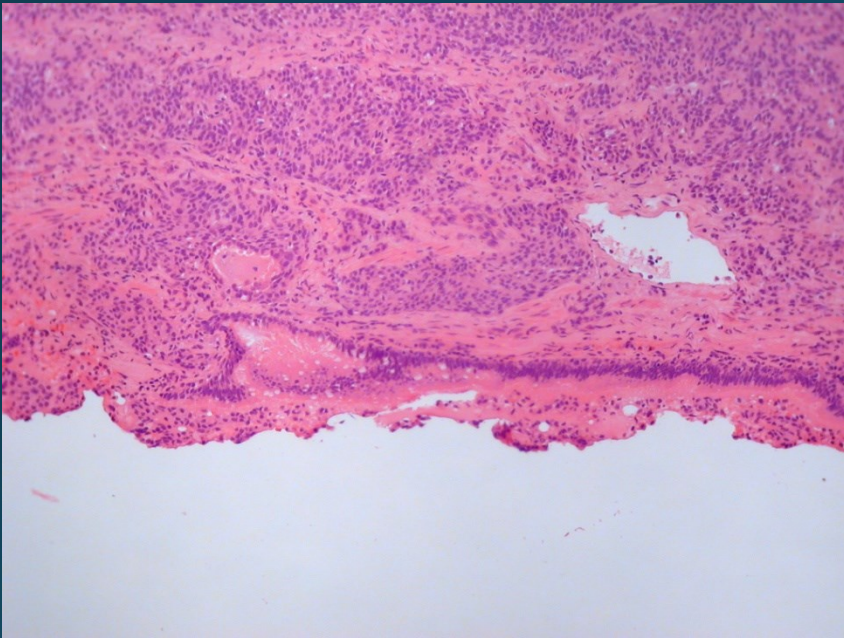


Ectopiás Cushing szindróma - ^{111}In -octreotide scintigraphia

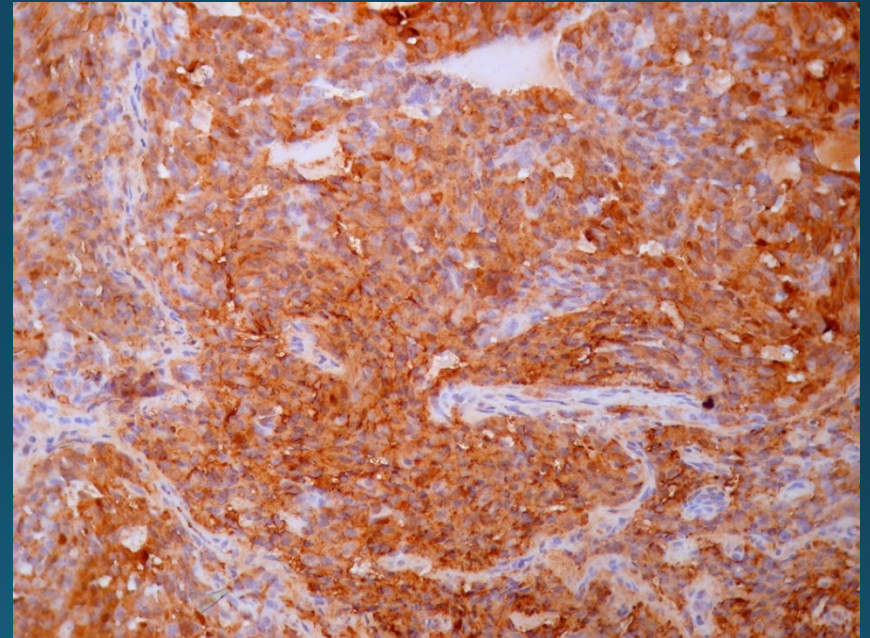


122 MBq ^{111}In -Octreotide (Octreoscan) i.v. után 48 órával

Bronchusból kiinduló carcinoid



HE festés



ACTH immunohisztokémia

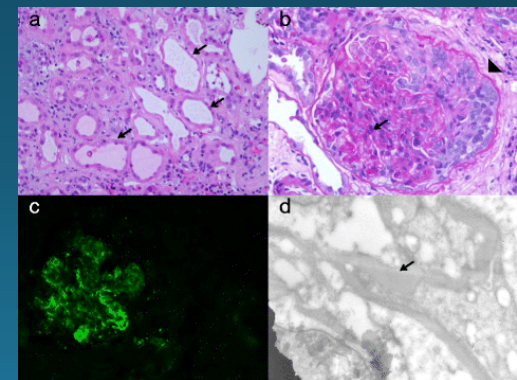
Endokrin eltérések tüdőrákban - összefoglalás

- Tüdőrák esetén a paraneopláziás szindróma gyakori
- Hyperkalcaemia, SIAD és ACTH termelés is előfordul
- A hormonális eltérések súlyossága általában tumortömeg függő és leginkább az alapbetegség kezelésére reagál, a tüneti kezelés lehetőségei korlátozottak
- Bronchus carcinoidoknál a kis tumorméret ellenére súlyos ACTH túltermelés lehet, amely számos diagnosztikai problémát vet fel

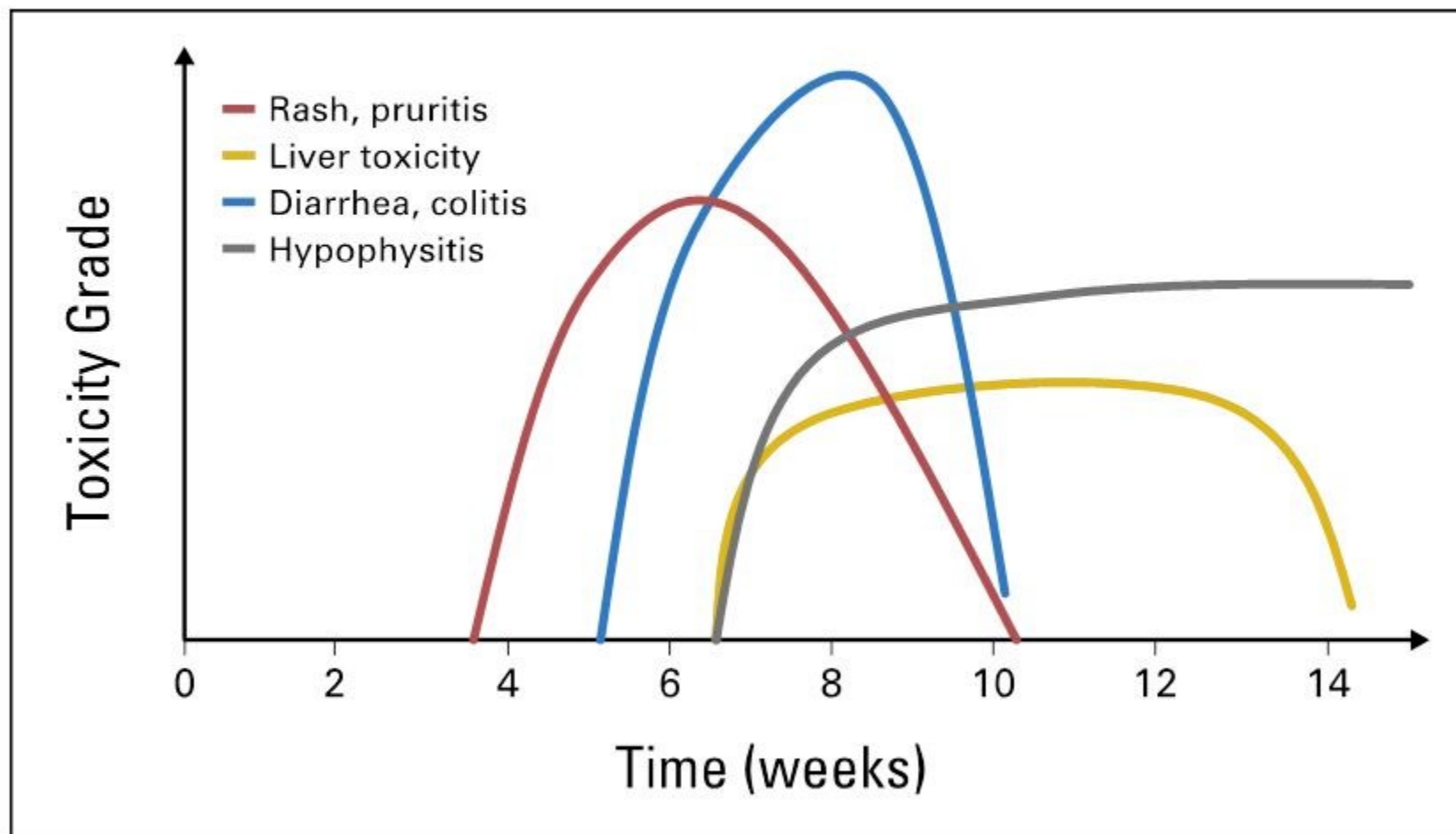
Immun ellenőrző pont gátlók – anti-CTLA₄ antitestek: ipilimumab, tremelimumab PD-1 gátlók: nivolumab, pembrolizumab PD-1L antitestek: atezolizumab, durvalumab, avelumab

Legsúlyosabb nemkívánatos hatásai az immun-mediált hatásmechanizmusból eredő

- ❖ Pneumonitis
- ❖ Bőrreakciók
- ❖ Colitis
- ❖ Hepatitis
- ❖ Nephritis
- ❖ Endocrinopathiák
- ❖ Uveitis
- ❖ Myositis, myocarditis
- ❖ Pancreatitis
- ❖ Encephalitis



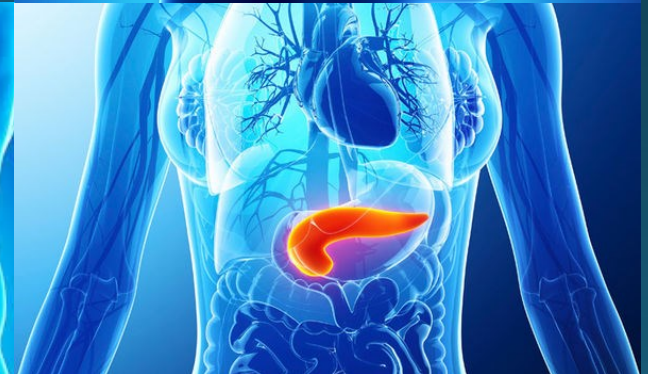
Kinetics of Immune Related Adverse Effects



Weber JS et al. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691-2697.

Immun-mediált endokrin eltérések

- ❖ Thyreoiditis
- ❖ Hypothyreosis
- ❖ Hyperthyreosis
- ❖ Hypophysitis
- ❖ Hypophysis elégtelenség
- ❖ Mellékvese elégtelenség
- ❖ Diabetes mellitus



Mellékhatás profil

	3 mg/kg nivolumab (%) N=2578	3 mg/kg ipilimumab+ 1 mg/kg nivolumab (%) N=448
fáradtság	30	46
bőrkiütés	17	52
viszketés	13	36
hasmenés	13	43
hányinger	12	26
láz		19
étvágytalanság		16
hypothyreosis		16
colitis		15
hányás		14
Hasi fájdalom		13
Ízületi fájdalom		13
fejfájás		11
nehézlégzés		10

Endokrin mellékhatások

	Nivolumab vagy pembrolizumab monoterápia	Ipilimumabbal kombinált nivolumab
Nagyon gyakori		hypothyreosis
Gyakori	hypothyreosis, hyperthyreosis	mellékvese-elégtelenség, hypopituitarismus, hypophysitis, hyperthyreosis, thyreoiditis
Nem gyakori	mellékvese-elégtelenség, hypopituitarismus, hypophysitis, thyreoiditis, diabetes mellitus	diabeteses ketoacidosis, diabetes mellitus
Ritka	diabeteses ketoacidosis	

Az immunmediált endocrinopathiák NCI CTCAE beosztása

	1. fokozat	2. fokozat	3. fokozat	4. fokozat
hypophysitis	tünetmentes vagy enyhe tünetek	Enyhe/ mérsékelt tünetek	Súlyos tünetek	Életveszélyes állapot
adrenalis				
thyreoiditis	Csak megfigyelés szükséges	Gyógyszeres beavatkozás szükséges	Kórházi kezelés szükséges	Azonnali beavatkozás szükséges
insulitis				

Endokrin mellékhatások fokozat szerint – nivolumab monoterápia

N=2578	Összes	1. fokozat	2. fokozat	3. fokozat	4. fokozat
pajzsmirigy	248 (9,6%)	107	139	2	0
hypophysis	14 (0,5%)	1	6	6	1
mellékvese	15 (0,6)	1	9	5	0
diabetes	6 (0,2%)	0	3	3	0

Jelentkezés medián időtartama: 2,8 hónap (tartomány: 0,3–29,1).
A mellékhatás 117 betegnél (42,9%) múlt el.
A megszűnésig eltelt időtartam a 0,4 és 144,1 hét tartományba esett.

Endokrin mellékhatások fokozat szerint – pembrolizumab terápia

N=4439	Összes	1. fokozat	2. fokozat	3. fokozat	4. fokozat
pajzsmirigy	582 (13,1%)	222	349	11	0
hypophysis	21 (0,5%)	2	6	12	1

	Jelentkezés ideje (hó)	Fennállás ideje (hó)	Kezelés leállítása	reverzibilis
hyperthyreosis	1,4	2	2	110 (76 %)
hypothyreosis	3,5	-	1	86 (20 %)
hypophysitis	3,7	3,3	6	8 (38 %)

Endokrin mellékhatások fokozat szerint – nivolumab+ipilimumab kombinált kezelés

N=448	Összes	1. fokozat	2. fokozat	3. fokozat	4. fokozat
pajzsmirigy	113 (25,2%)	42	65	6	0
hypophysis	40(8,9%)	0	28	12	0
mellékvese	14 (3,1)	0	7	6	1
diabetes	5 (1,1%)	1	1	1	2

Jelentkezés medián időtartama: 1,9 hónap (tartomány: 0,0–28,1).
A mellékhatás 64 betegnél (45,4%) múlt el.
A megszűnésig eltelt időtartam a 0,4 és 155,4 hét tartományba esett.

Endokrin betegségek tünetei

- Fokozódó fáradtság
- Szokatlan vagy újkeletű fejfájás
- Gyors hízás vagy fogyás
- A hangulat és a viselkedés változása
- Hajhullás
- Széklethabitus változás
- A hőérzékelés megváltozása
- Polyuria és polydipsia
- Hypotonia

Diagnosztikai nehézségek

- Nem specifikusak a tünetek
- Hasonló tüneteket okoz a malignus betegség progressziója
- Felmerül agyi áttét lehetősége
- Fertőző betegség kizárása (pl. sick euthyreoid szindróma)
- Ha alternatív etiológia nem kerül azonosításra, az endokrin betegségek okozta panaszokat vagy tüneteket immunrendszeri eredetűnek kell tartani

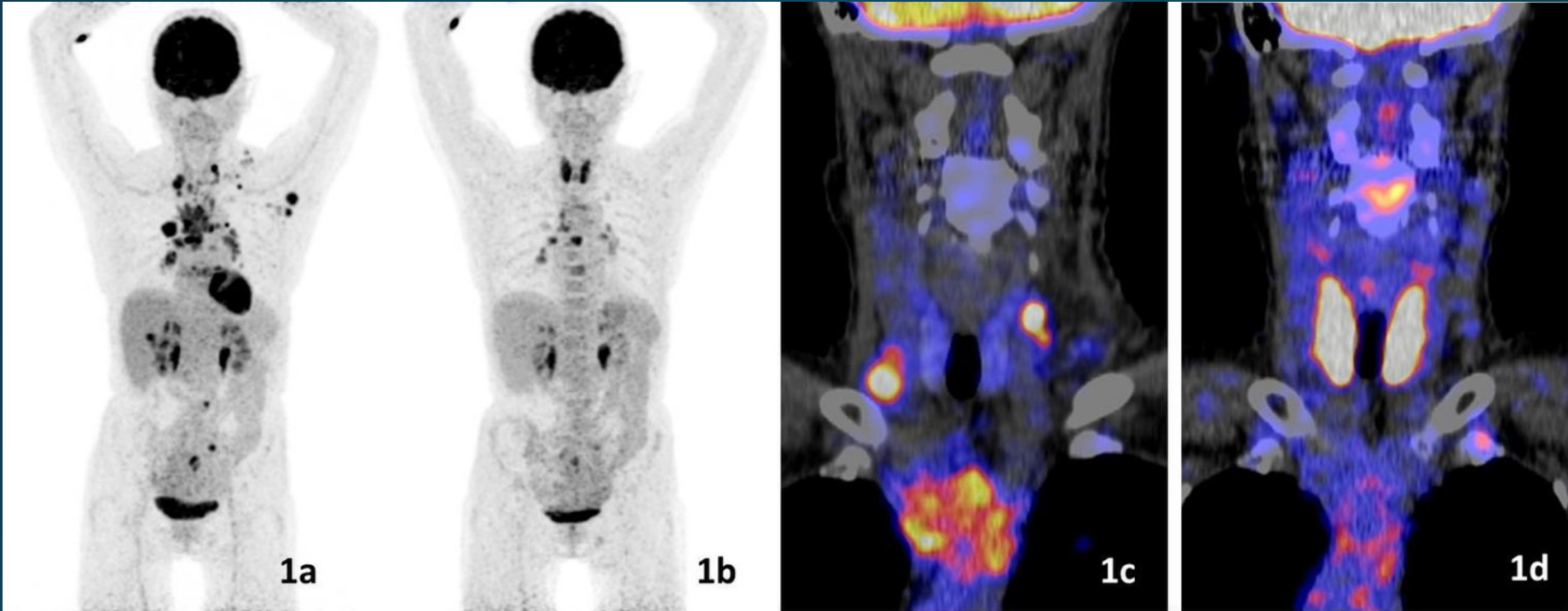
Endocrinopathiák laboratóriumi diagnosztikája

Érintett szerv	Vizsgálatok
pajzsmirigy	TSH, fT ₄ , anti-TPO, anti-Tg
hypophysis	TSH, fT ₄ , ACTH, cortisol, FSH, LH, testosteron (férfi), E ₂ (nő), prolactin, GH, IGF-I, se osmol, vizelet osmol
mellékvese	ACTH, cortisol, Na, K, renin
pancreas	Glu, HgbA _{1c} , C-peptid, anti-GAD

Endokrinopathiák képalkotó diagnosztikája

Érintett szerv	Vizsgálatok
pajzsmirigy	UH, Tc scan
hypophysis	MR
mellékvese	CT
pancreas	UH, CT

63 éves nőbeteg, NSCLC miatt nivolumab kezelés



- a) Coronal maximum intensity projection (MIP) FDG-PET at baseline: increased uptake in the primary lung tumour and in lymph nodes (hilar, mediastinal, supraclavicular regions, left axilla), bone and liver metastases.
- b) Coronal MIP FDG-PET at six weeks: increased uptake in the thyroid gland and regression in lung tumour and lymph node metastases.
- c) Fused coronal FDG-PET/CT image baseline: increased uptake in lymph node metastases in the neck region.
- d) Fused coronal FDG-PET/CT image at six weeks: no uptake anymore in the lymph nodes, but increased uptake in the thyroid gland.

Az immun check-point inhibitorok alkalmazása immunmediált endocrinopathiák esetén

- Általános szempontok
 - Gr. 1 PD₁-gátló kezelés folytatása
 - Gr. 2-3 PD₁-gátló kezelés átmeneti felfüggesztése
 - Gr. 4 PD₁-gátló kezelés leállítása

Immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelése

mellékhatás	2. fokozat	3-4. fokozat
pneumonitis	1 mg/kg/nap Medrol	2-4 mg/kg/nap Medrol
colitis	0,5-1 mg/kg/nap Medrol	1-2 mg/kg/nap Medrol
hepatitis	0,5-1 mg/kg/nap Medrol	1-2 mg/kg/nap Medrol
nephritis	0,5-1 mg/kg/nap Medrol	1-2 mg/kg/nap Medrol
bőrreakció	0,5-1 mg/kg/nap Medrol	1-2 mg/kg/nap Medrol

Nivololumab alkalmazási előírás

Tünetekkel járó hypothyreosis	A kezelést el kell halasztani vagy életveszélyes esetben végleg abba kell hagyni. Szükség esetén pajzsmirigy-hormon pótlást kell kezdeni. A megfelelő hormonpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a pajzsmirigyműködés monitorozását folytatni kell.
Tünetekkel járó hyperthyreosis	A kezelést el kell halasztani vagy életveszélyes esetben végleg abba kell hagyni. Szükség esetén antithyroid gyógyszer adását kell kezdeni. Ha a pajzsmirigy akut gyulladására van gyanú, 1–2 mg/kg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását is mérlegelni kell. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a kezelést szükség esetén újra el lehet kezdeni.
Tünetekkel járó mellékvese-elégtelenség	Tüneteket okozó 2. fokozatú mellékvese-elégtelenség esetén a kezelést el kell halasztani. 3. vagy 4. fokozatú mellékvese-elégtelenség esetén a kezelést végleg abba kell hagyni. Szükség esetén fiziológiás kortikoszteroid-pótlást kell kezdeni. A megfelelő kortikoszteroid-pótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a mellékveseműködés és a hormonszintek monitorozását folytatni kell.
Tünetekkel járó hypophysitis	2. vagy 3. fokozatú hypophysitis esetén a kezelést el kell halasztani. Ha az agyalapi mirigy akut gyulladására van gyanú, 1–2 mg/kg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását is mérlegelni kell. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a kezelést szükség esetén újra el lehet kezdeni. 4. fokozatú hypophysitis esetén a kezelést végleg abba kell hagyni. A megfelelő hormonpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében az agyalapimirigy-működés és a hormonszintek monitorozását folytatni kell.
Tünetekkel járó diabetes	Tüneteket okozó diabetes esetén a kezelést el kell halasztani. Életveszélyes diabetes esetén a kezelést végleg abba kell hagyni. Szükség esetén inzulinpótlást kell kezdeni. A megfelelő inzulinpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a vércukorszint monitorozását folytatni kell.

Pembrolizumab alkalmazási előírás

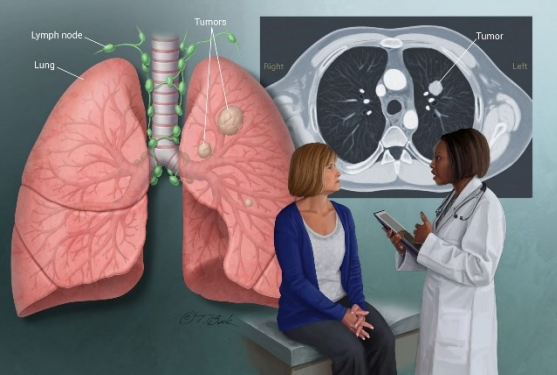
Endokrin betegségek	Szimptómás hypophysitis 1-es típusú diabetes ≥ 3 . fokozatú hyperglykaemiával (glükóz >250 mg/dl vagy >13,9 mmol/l) vagy társult ketoacidosis. ≥ 3 . fokozatú hyperthyreosis	Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig* Azoknál a betegeknél, akiknél a 3. vagy a 4. fokozatú endocrinopathia 2. vagy ennél alacsonyabb fokozatúra javult, és hormonpótlással kontrollált, (amennyiben ez indokolt), fontolóra vehető a pembrolizumab-kezelés folytatása a kortikoszteroid adagjának fokozatos csökkentését követően, ha erre szükség van. Egyéb esetben a kezelést le kell állítani. A hypothyreosis kezelhető hormonpótló terápiával a kezelés megszakítása nélkül.
---------------------	---	--

Egyéb szempontok az endocrinopathiák kezelésében

- A hypothyreosis jól kezelhető betegség, nem szükséges a tumor ellenes kezelés felfüggesztése és immunszuppresszív kezelés
- A hyperthyreosist szinte mindig subacut thyreoiditis okozza (Tc scanen nincs izotóp felvétel!), amely nem reagál thyreosztatikus kezelésre – spontán lecseng és átmegy hypothyreosisba. Csak tüneti kezelés jön szóba, nem szükséges a tumor ellenes kezelés felfüggesztése
- Primer mellékvese elégtelenség esetén mindig kell glucocorticoid+ mineralocorticoid pótlás (Cortef+Astonin-H). Kérdéses a kezelés felfüggesztése
- Hypophysitis esetén valóban szóba jöhet immunszuppresszív dózisú glucocorticoid kezelés, elsősorban a fejfájás és a chiasma kompresszió lehetősége miatt. Hormonpótló kezelések itt is szükségesek.
- Ha inzulin hiányos a diabetes, inzulint kell adni!

A hypophysis elégtelenség tünetei és kezelése

hiányzó hormon	Panaszok és tünetek	Vizsgálati leletek	Kezelés
ACTH	Krónikus: fáradékonyság, fogyás, hányinger, izomfájdalom, hangulati zavarok, memóriazavar Akut: gyengeség, szédülés, hányinger, hányás, keringési elégtelenség, shock	Hypotensio, hypoglycaemia, anaemia, lymphocytosis, eosinophilia, anorexia	hydrocortison 15-25 mg/nap 2-3 részletben, legalább 50% reggel hydrocortison 200-400 mg/nap iv.
TSH	Kimerültség, fázékonyság, bőrszárazság, obstipáció, hajhullás, rekedtség, csökkent libido, csökkent kognitív teljesítmény, memóriazavar, depressio, ingerlékenység, menstruációs zavar	Hízás, bradycardia, hypotonia, myopathia, megnyúlt reflexidő	L-thyroxin $1,5 \pm 0,3$ ug/kg/nap reggel
FSH/LH	Nő: oligo/amenorrhoea, csökkent libido, infertilitás, gyengeség, depressio Férfi: csökkent libido, impotencia, infertilitás, gyengeség, hangulatzavar, a testszőrzet kihullása	Osteoporosis, emlő atrófia, finom ráncok csökkent izomtömeg, osteoporosis, anaemia, here atrófia, finom ráncok	konjugált ösztrogén/progeszteron tesztoszteron gél 50 mg/nap, tesztoszteron injekció 1000 mg/3 hó, im.
GH	csökkent izomtömeg és izomerő, viscerális obesitas, fáradékonyság, rossz közérzet, figyelem és memóriazavar, csökkent életminőség	Testösszetétel változás, dyslipidaemia, osteoporosis, felgyorsult atherosclerosis	humán rekombináns növekedési hormon 0,2-1 mg/nap sc.
prolaktin	Nő: nem tud szoptatni		
ADH	Polyuria, polidypsia	Alacsony vizelet osmolaritas, polyuria	desmopressin 1-2x10-20 ug orrspray, 2x0,1-0,2 mg tabl



Esetismertetés 1.

- 1950-ben született nőbeteg
- 2014 feb.: jobb oldal NSCLC (4-es stádium); Kemoterápiát, irradiációt, majd erlotinib kezelést, majd újabb kemoterápiát kapott
- 2016 feb.: **Nivolumab**
- Gy: Nebivolol 2x5 mg, Lisonorm 1x1, Valsartan 160 mg, Rilmenidin e1, Apadex, Noclaud, SP54, Ventolin
- 03.22.: A 3. injekció márc. 18 **TSH:0,01, FT4:68,09**. Izzadékos, remeg, hasmenése van, típusos hyperthyreosis
- 03.30.: **Autoantitestek erősen pozitívak, TC scan-en nincsen izotópfelvétel. UH-n a pajzsmirigy duzzadt, echoszegény, fokozottan érezett.** Thyreoiditis zajlik.
- 04. 15: **TSH: 36,1; FT4: 6,05**
- 06. 10. **TSH: 32,78**; FT4: 19,7; FT3: 4,91; (75 ug Letrox mellett)
- Nov: TSH: 0,947 mU/l; FT4: 25,02 pmol/l; FT3: 4,67 (125 ug Letrox mellett)



Esetismertetés 2.

- 1945-ben született férfi
- 2015.06.: Cc. planocell. pulm. (T₁N₃M₁, IV. std.); Met. ad Igl. colli l.u.; Met. ad vertebrae Th. XII. et L. I.
 - St. p. kemoth. CARBO-GEM III/2. ciklus (utolsó 2015.10.13.)
 - St. p. neutropeniam CTC grade₃ et St. p. thrombocytopeniam CTC grade₄
 - TCT suspensio
 - Anaemia Gr 1., (2015 óta), Hypertonia (1996 óta), NIDDM (2007 óta)
 - St. p. Th. Zoledronsav
- **NIVOLUMAB:**
 - 3. kezelés előtt: **TSH: 0,012 mU/l, FT₄: 48,78 pmol/l**
 - 7. kezelés előtt TSH normalizálódott, TSH: 2,82 mU/l
 - 9. kezelés előtt **TSH: 67,86 mU/L; FT₄: 3,69 pmol/L**

Esetismertetés 3.



- 1956-ban született férfi
- St.p. M. Hodgkin 1991. - CR
- St.p. splenectomia 1991.
- St.p. kemoth. 6x et irrad. mediastini 1991
- St. p. kemoth. 1994., 1996 - CR
- COPD Gold II.
- Hypertonia
- Diabetes mellitus

- Cc. planocellulare pulm. lobi sup. I.d. T₄N₂M₀, Std. III/B. 2017.02.
- St.p. vena cava superior stent implant. 2017.03.
- Met. ad Igl. hili I.d. et mediastini. Lymphadenomegalia axillae I.s.
- St. p. kemoth.CBP-Gem. II. (2017.03.23.- 2017.05.04.)
- **Th. nivolumab (97-164 044/2017, 2017.07.03.-tól) ut. 12. ciklus 2018.05.16.**
- **Hypophysitis. Abscessus pulm. lobi sup I.d. Bronchitis purulenta 2017.05.**
- St.p. sten impl. in bronchus I.d. et intermedius 2017.05.31.
- Utolsó megjelenés 2018.09.26. Alveolitis miatt az Opdivo-t nem folytatjuk.

Esteismertetés 3.



- 2017.10.09. TSH: 0,787(D) mU/l;
- 2017.11.20. **TSH: 0.097(D~L) mU/l**; FT₄: 21.92 pmol/l; **FT₃: 7.43(H) pmol/l**;
- 2018.01.29. **TSH: 6,750(U~H) mU/l**; **FT₄: 11,44(D~L) pmol/l**;
- 2018.02.22: 2018.01.23.-i mellkas CT-n a jobb oldali centrális térfoglaló folyamat nagysága jelentősen csökkent. Jelenleg állapotrosszabbodás miatt vesszük fel. Utóbbi héten 5 kg-ot fogyott. Étvágytalan, többször hányingere volt. Szája szárad. 3 napja nincs széklete, hasa nem puffad. Láza mostanában nem volt. Fájdalomra nem panaszkodik. Fejfájás, szédülés, látászavar nincs. Lába nem dagad. Fulladás nincs.
- **CORT: 16,2(L) nmol/l**; T. Cortef 2x10 mg indul.
- LH: 8,6(H) U/l; TEST: 13,00 nmol/l;
- 2018. 03.13. Medrol 40 mg
- 2018.03.28. Medrol 68 mg, majd fokozatos leépítés
- 2018.05.29 09:26 - **LH: 15,3(U~H) U/l**; **FSH: 25,40(U~H) U/l**; **TEST: 6,40(D~L) nmol/l**; **CORT: 82,4(U~L) nmol/l**; **ACTH: <10 pg/ml**
- 2018.06.04. Koponya és sella MR: Egyértelmű hypophysitisre, metastasisra utaló jel nem látszik

A tüdőrák kezelésének endokrin szövődményei - összefoglalás

- Az endokrin szervek működése jól pótolható, életveszélyes állapot csak akkor alakulhat ki, ha késik a diagnózis
- Az immunszuppresszív dózisú glucocorticoid kezelés az alapbetegség szempontjából kedvezőtlen, a daganat progressziójához vezet
- Ezért alaposan mérlegelendő a tumor ellenes kezelés elhagyása és az immunszuppresszív kezelés
- Kivételt képez a hypophysitis, amikor a fejfájás és látászavar, potenciális látásvesztés az életminőséget alapvetően rontja
- Az endokrin eltérések reverzibilis jellege a betegek közel felében elméleti szempontból is kiemelt jelentőségű
- Szükség lenne azon betegek azonosítására, akinél
 - Nagyobb arányban várható endokrin működészavar
 - A kezelés felfüggesztésére reverzibilis az eltérés