

## ГИПОПИТУИТАРИЗМ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

*Боброва Е.И.<sup>1</sup>, Павлова М.Г.<sup>1</sup>, Сотников В.М.<sup>2</sup>, Пронин В.С.<sup>1</sup>, Фадеев В.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Кафедра эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”

<sup>2</sup> ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Министерства здравоохранения России

Боброва Е.И. — аспирант кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” МЗ РФ; Павлова М.Г. — канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” МЗ РФ; Сотников В.М. — доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” МЗ РФ; Пронин В.С. — доктор мед. наук, профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” МЗ РФ; Фадеев В.В. — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” МЗ РФ.

### **Hypopituitarism after radiotherapy for childhood malignant tumors**

*Bobrova E.I.<sup>1</sup>, Pavlova M.G.<sup>1</sup>, Sotnikov V.M.<sup>2</sup>, Pronin V.S.<sup>1</sup>, Fadeev V.V.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Endocrinology

<sup>2</sup> Russian Scientific Center of Roentgenradiology

#### **Радиационное воздействие**

В настоящее время краниальное облучение (КО) применяется в комплексной терапии первичных опухолей головного мозга, опухолей гипоталамо-гипофизарной области, назофарингеальных опухолей, опухолей основания черепа, лица и шеи, а также для профилактики нейтропении у больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и при тотальном облучении перед пересадкой костного мозга.

Впервые лучевая терапия (ЛТ) для лечения пациентов с опухолями мозга была предложена Гарвеем Кушингом в 1920-х гг. В 1953 г. Patterson и Farr доложили об успешном опыте лечения 27 пациентов с медуллобластомой при помощи краниоспинального облучения (КСО) [1].

С тех пор существенно изменились и схемы облучения, и аппараты, на которых проводится процедура. Так, на смену гамма-установкам с зарядом радиоактивного кобальта  $Co^{60}$  — источником мегавольтного гамма-излучения энергией 1,25 МэВ — пришли линейные ускорители (генерирующие фотонное и электронное излучение энергией 6–25 МэВ), которые позволяют более избирательно облучать опухоли всех локализаций с существенно меньшим повреждением здоровых тканей. С развитием методов медицинской визуализации (рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронная эмиссионная томография) появилась возмож-

ность трехмерного (3D) моделирования, что позволяет современным радиологам визуализировать анатомические особенности пораженного региона и с большей точностью осуществлять планирование ЛТ, минимизируя возможность повреждения здоровых тканей [2]. Одним из достижений современной радиологии стали новые методы визуализации опухоли в процессе облучения и иммобилизации пациента (стереотаксические техники), что позволяет использовать трехмерную систему координат для точного направления пучка излучения.

Но даже на современном уровне развития радиационной онкологии при проведении КО по поводу опухолей головного мозга неизбежно попадание части здоровых тканей головного мозга в зону облучения, что, при превышении порога толерантности, может привести в дальнейшем к развитию отдаленных последствий облучения. Спектр этих последствий весьма широк: от локальных некрозов ткани мозга и атрофии коры с когнитивными нарушениями до оптической нейропатии и гипопитуитаризма.

По данным H.J. Schneider и соавт. [3], после комплексной терапии опухолей головного мозга у 66% пациентов развиваются гормональные дефициты, из них 38% приходится на гипопитуитаризм, а 18% развиваются в ходе первичного поражения желез внутренней секреции (гонады, щитовидная железа). Наличие гипопитуитаризма является независимым

фактором риска и увеличивает общую смертность облученных пациентов в 2 раза [4]. Этот показатель обусловлен увеличением частоты цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) у больных с гипопитуитаризмом, причем частота ЦВЗ выше у женщин и гипопитуитарных пациентов обоего пола [5]. Степень тяжести постлучевого гипопитуитаризма зависит от нескольких факторов: суммарной дозы и области облучения, возраста пациента на момент лечения, а также длительности наблюдения.

Говоря о схеме облучения, следует отметить, что мы имеем дело с несколькими параметрами: во-первых, суммарная очаговая доза (СОД), которая характеризует общую лучевую нагрузку, во-вторых, разовая очаговая доза (РОД – доза за 1 сеанс облучения), время между сеансами облучения (фракциями), за которые клетка способна частично восстановить сублетальные лучевые повреждения, и общая длительность курса ЛТ.

В целом ряде работ показана зависимость между СОД и степенью гормонального дефицита. При использовании малых доз облучения (18–22 Гр), применяемых у больных с ОЛЛ в качестве профилактики нейролейкоза, чаще всего развивается изолированный дефицит соматотропного гормона (СТГ-дефицит). Пангипопитуитаризм развивается при использовании суммарных доз >45 Гр, или разовых доз >1,8 Гр. С увеличением как суммарной, так и разовой дозы риск развития гипопитуитаризма пропорционально увеличивается и при 60 Гр (дозы, применяемые при лечении краниофарингиом) почти в 90% случаев развивается пангипопитуитаризм [6].

В свою очередь тяжесть пангипопитуитаризма зависит не только от суммарной, но и от разовой дозы. Для уменьшения воздействия на здоровые ткани большинство схем облучения не используют разовую дозу более 2 Гр при ежедневном ритме облучения. Увеличение разовой дозы более 2 Гр (при такой же суммарной дозе) вызывает большее лучевое повреждение как ткани опухоли, так и здоровой ткани [7].

Стандартной схемой, используемой при лечении опухолей головного мозга, является облучение в суммарной дозе 54–60 Гр в течение 5–6 недель. В последние годы в связи с экономическими проблемами применяются и режимы с увеличением РОД до 3–7 Гр и снижением СОД до 45–28 Гр, эквивалентные по биологическому эффекту стандартной схеме [41, 42].

В то же время степень лучевого повреждения зависит от типа ткани и клеток, подвергаемых лучевому воздействию. В радиобиологии есть особый термин “радиочувствительность”, характеризующий вероятность лучевых повреждений различных видов клеток и тканей после воздействия определенных доз ионизирующего облучения.

Гипоталамус более радиочувствителен, чем гипофиз. При дозах КО менее 50 Гр речь идет именно о гипоталамическом уровне поражения [8]. Большие дозы (>60 Гр), применяемые при лечении назофарингеальных опухолей и опухолей основания черепа, вызывают поражение всех типов клеток передней доли гипофиза, приводя к быстрому развитию множественного гормонального дефицита [8, 9, 10].

Объективные доказательства прямого поражения нейронов показаны в работе Z. Hochberg и соавт. [11], которые изучали выживаемость клеток аденогипофиза и секрецию СТГ на культуре клеток ткани гипофиза крысы, подвергаемой лучевому воздействию. Наиболее чувствительными к облучению оказались стоматотрофы: их поражение наступало при однократном облучении в дозе 3 Гр. В то же время максимальную устойчивость продемонстрировали гонадотрофы и тиреотрофы, поражение которых началось при дозе 10 Гр. В дальнейших исследованиях были проанализированы изменения гипофизарных гормонов. Снижение уровня СТГ и пролактина было отмечено более чем в 90% случаев после завершения облучения. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) оставался неизменным в течение 8 нед, после чего постепенно снижался к 20-й неделе. Уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) изменялись медленнее всего и подвергались изменениям только при воздействии высоких доз облучения [11].

Многие клинические исследования [12, 14, 15, 16] подтвердили, что соматотропная функция гипофиза наиболее чувствительна к лучевому воздействию (изолированный СТГ-дефицит возникает при КО в дозе 18 Гр), затем идет гонадотропная, кортикотропная и наиболее устойчивая – тиреотропная функция гипофиза.

Степень выраженности клинических проявлений гипопитуитаризма также нарастает по мере увеличения дозы облучения. Дозы 18–24 Гр вызывают нейросекреторную дисфункцию у 30% пациентов (выявляется только по результатам функциональных проб), избыточный вес, преждевременное половое развитие (только у девочек), дозы 30–40 Гр – изолированную недостаточность ГР, а при дозе более 40–50 Гр развивается множественная недостаточность гормонов передней доли гипофиза [17].

При дальнейшем анализе работ в этой области стало очевидным, что для систематизации и сопоставления данных различных исследований необходимо ввести некий параметр, который бы включал в себя все три компонента ответа ткани на облучение. M. Schmiegelow и соавт. [18] предложили использовать термин “биологически эффективная доза” (БЭД), формула расчета которой включает в себя

суммарную общую дозу, фракционную дозу и величину  $\alpha/\beta$ , характеризующую зависимость лучевого повреждения ткани от величины дозы. С помощью БЭД мы можем сравнивать различные режимы фракционирования и предсказывать эффект данной схемы облучения гипоталамо-гипофизарной области.

### Влияние возраста

Вопрос о влиянии возраста на лучевое поражение гипоталамо-гипофизарной области остается дискуссионным [19, 20]. У детей, получивших профилактическое облучение головного мозга по поводу острого лимфобластного лейкоза в раннем возрасте, чаще выявляется СТГ-недостаточность, чем у тех, кто получал облучение в старшем возрасте [21].

При обследовании 166 больных в возрасте от 6 до 80 лет, которые получали облучение по поводу опухолей головы и шеи, оказалось, что у пациентов в возрасте до 15 лет СТГ-дефицит выявлялся значительно чаще, чем у взрослых [22]. В то же время в старшей возрастной группе чаще выявлялась АКТГ- и ЛГ-недостаточность. В исследовании А. Аghа и соавт. [22] гипопитуитаризм диагностирован у 41% взрослых пациентов после облучения по поводу внегипофизарных опухолей головного мозга. В этой работе частота СТГ-дефицита (32%) была меньше, чем ранее описано у детей (58%) [20].

В то же время дефицит АКТГ (21%), ТТГ (9%) и гонадотропинов (27%) встречался более часто или с той же частотой, что и у пациентов, получивших облучение в детском возрасте. Однако целый ряд других исследователей не выявили связи между возрастом на момент облучения и степенью выраженности гормональных нарушений [6, 9]. Многие исследования [23, 24, 25], выполненные в отдаленные сроки после ЛТ, показывают, что частота поражения гипоталамо-гипофизарной системы пропорционально возрастает по мере увеличения времени после ЛТ, свидетельствуя о постепенном развитии индуцированных облучением изменений. Скорость развития дефицита гормонов также зависит от дозы облучения: более высокие дозы связаны с более быстрым развитием нарушений [26]. Поэтому работы, проводимые вскоре после завершения ЛТ, могут недооценивать частоту возникновения эндокринных расстройств [27].

Среди возможных факторов риска, увеличивающих вероятность развития гипопитуитаризма, следует упомянуть поражение гипоталамо-гипофизарной системы другой патологией. Это может быть инвазия самой опухоли или поражение при проведении нейрохирургической операции, паранеопластические синдромы.

Важные данные были получены в крупном проспективном исследовании S.J. Laughton и соавт. [28], целью которого было оценить 4-летний кумулятивный коэффициент заболеваемости (CI – средний риск заболеть для члена группы в течение данного периода) для ТТГ-, АКТГ-, СТГ-дефицитов, а также выявить влияние дозы облучения, полученной гипоталамо-гипофизарной областью, на степень выраженности этих нарушений. В исследование были включены 94 пациента с вновь диагностированными эмбриональными опухолями головного мозга, наблюдавшиеся в клинике больницы St. Jude с 1996 по 2003 г. Эти пациенты согласно прогнозу их заболевания были разделены на 2 основные группы: группа среднего риска ( $n = 53$ ), группа высокого риска ( $n = 35$ ). Схемы ЛТ, которые получили пациенты в этих группах, представлены в таблице.

Все пациенты в течение 4 лет проходили ежегодное обследование. Согласно результатам этого исследования риск развития через 4 года СТГ-дефицита составил  $93 \pm 4\%$ , АКТГ-дефицита –  $38 \pm 6\%$ , ТТГ-дефицита –  $23 \pm 4\%$ , первичного гипотиреоза –  $65 \pm 7\%$ . Эти данные диктуют необходимость ежегодного и пожизненного обследования пациентов на предмет выявления отдаленных последствий лечения. Природа прогрессирования гормонального дефицита объясняется теми патофизиологическими механизмами, которые ведут к вторичной атрофии клеток аденогипофиза и гипоталамуса [29].

### Патофизиология

Патофизиология лучевого поражения остается плохо изученной: большая часть заключений сделана на основании клинических наблюдений и незначительная часть – на результатах исследований на экспериментальных животных. P.U. Chieng и соавт. [30] пришли к выводу о том, что прямое облучение гипоталамо-гипофизарной оси уменьшает кровоток в гипоталамусе и это является основной причиной

Схемы лучевой терапии, применяемые в группе среднего и высокого риска [28]

Область облучения	Группа среднего риска	Группа высокого риска
Краниоспинальное облучение	23,4 Гр	М/М1 36 Гр М2/М3 36–39,6 Гр
Буст на ложе опухоли	55,8 Гр	55,8 Гр
Буст на заднюю черепную ямку	36,0 Гр	–

развития гипоталамо-гипофизарных нарушений после проведения КО. При исследовании кровотока в динамике стало понятно, что его уровень не имел статистически достоверной разницы между 6 мес и 5 годами с момента получения облучения, что в свою очередь не объясняет нарастание явлений недостаточности тропных функций.

Дальнейшие исследования [31] показали, что противоопухолевое действие облучения связано с повреждением структуры ДНК. Причем это повреждение происходит как прямо, посредством нарушения конфигурации молекулы ДНК, так и опосредованно, через образование свободных радикалов.

Радиационное воздействие может как индуцировать немедленный апоптоз клеток, так и привести к сублетальным повреждениям, которые ограничивают способность клетки к делению и останавливают рост злокачественной опухоли. Гипоталамо-гипофизарная система представлена медленно обновляемыми тканями, поэтому, получив сублетальную дозу облучения, клетки погибают не сразу, а лишь вступив в фазу митоза [32].

Этим и объясняется нарастание со временем степени гормонального дефицита. Кроме того, ионизирующее облучение приводит к дегенеративным изменениям в клетках глии [33], что ведет к снижению ее трофического воздействия на нейроны гипоталамуса и других отделов ЦНС и запускает процесс их демиелинизации.

Одним из важных компонентов патофизиологических изменений после лучевой терапии является развитие дегенеративных изменений в сосудах облученной области: гибель эндотелия, увеличение проницаемости и истончение базальной мембраны, усиление активности фибробластов [35]. Эти процессы приводят к облитерации мелких сосудов с последующим некрозом облученной ткани.

Вышеуказанные патофизиологические пути приводят к вторичной атрофии клеток гипофиза в результате недостатка гипоталамических рилизинг-гормонов и/или трофических факторов, особенно после интенсивного облучения (которое с большой вероятностью оказывает повреждающее действие на гипоталамус).

Последнее подтверждается тем фактом, что у части пациентов с исходно повышенным уровнем пролактина отмечается постепенное снижение его уровня с увеличением периода наблюдения [36].

Гипоталамическое повреждение не обязательно проявляется в уменьшении высвобождения трофических факторов, но может привести к уменьшению гипоталамического резерва и снижению адекватной стимуляции в ответ на дефицит гормонов аденогипофиза. Таким образом, применение ЛТ небольшо-

ми дозами, которые, как правило, вызывают лишь изолированную СТГ-недостаточность у пациентов с внегипофизарными опухолями мозга, может существенно усилить тяжесть гормонального дефицита, если гипоталамо-гипофизарный резерв поврежден опухолью или предшествующим оперативным вмешательством [27, 36]. Вот почему распространенность гормонального дефицита после КО в дозе 30–50 Гр у пациентов, прооперированных по поводу аденомы гипофиза, такая же, как у пациентов, получивших интенсивное облучение (50–70 Гр) в составе комплексного лечения внегипофизарных опухолей головного мозга [9].

Клинические последствия гипопитуитаризма варьируют в зависимости от возраста и пола пациента, а также длительности наблюдения. Симптомы эндокринных нарушений у таких больных могут быть стертыми, что приводит к недооценке имеющихся нарушений. W. Arlt и соавт. [37], обследуя 31 взрослого больного, получавшего комплексное или комбинированное лечение по поводу опухолей ЦНС, локализованных вне гипоталамо-гипофизарной области, выявили, что при клиническом обследовании у них не выявлялись какие-либо признаки гормональных нарушений. Однако по сравнению с контрольной группой большинство пациентов предъявляли такие неспецифические жалобы как прибавка в весе, утомляемость, сонливость, непереносимость холода. У половины больных отмечались нарушения половой функции (снижение либидо, олиго- или аменорея у женщин, эректильная дисфункция у мужчин). Средняя концентрация св. Т<sub>4</sub> была значительно ниже, чем в контрольной группе. У мужчин концентрация тестостерона достоверно ниже, чем в контрольной группе, и ниже нормы у 42% больных. Итак, у 24/31 больных было отмечено какое-либо эндокринное нарушение и у одного больного – пангипопитуитаризм. Хотя все больные регулярно обследовались у терапевта и онколога, до данного обследования ни у кого не выявлялись эндокринные расстройства [40].

Анализ последствий ЛТ затрудняет то, что в большинстве работ анализируются данные одномоментных и ретроспективных, а не проспективных исследований, причем в основном это смешанные серии по диагнозам, схемам лечения и т.д. [34]. Большинство работ анализируют эндокринные последствия ЛТ при различных нозологических формах, например, включают в себя и опухоли мозга (средняя СОД на область задней черепной ямки (ЗЧЯ) – 55 Гр, КСО – 35 Гр), и ОЛЛ, при лечении которого используется доза 18–24 Гр, и карциному носоглотки, при лечении которой используется доза 70 Гр.

Спектр клинических проявлений эндокринных нарушений у пациентов, перенесших КО и КСО, весьма широк. Как уже говорилось выше, нарушения могут быть вызваны как поражением гипоталамо-гипофизарной системы, так и непосредственным поражением железы внутренней секреции. Следовательно, отставание в росте пациентов ( $-1,5\text{ SD} - -2,5\text{ SD}$ ), перенесших лучевое лечение по поводу опухолей мозга и ОЛЛ, связано как с радиационным поражением соматотрофов гипофиза и дальнейшим развитием СТГ-дефицита, так и с поражением спинальных точек роста в ходе спинального облучения. Распространенность СТГ-дефицита у пациентов, пролеченных по поводу опухолей ЗЧЯ, составляет 60–100%, у пациентов, получивших профилактическое облучение в рамках лечения ОЛЛ, – 30% (выявляется только у детей) [38].

Поражение гипофиза приводит к дефициту гонадотропинов (вторичный гипогонадизм), а также снижению ингибирующего влияния гипоталамуса на гонады и развитию преждевременного пубертата у пациентов обоих полов. Распространенность данной патологии у пациентов после лечения опухолей ЗЧЯ составляет 20–30%, в то время как у пациентов после лечения ОЛЛ преждевременное наступление пубертата наблюдается лишь у девочек в 5–10% случаев [40]. Следует также упомянуть о первичном поражении гонад, которое является следствием как применяемой химиотерапии, так и токсического воздействия облучения [39].

Большие дозы облучения, применяемые в лечении опухолей ЗЧЯ, ведут к поражению кортико- и тиреотрофов гипофиза с развитием в дальнейшем вторичной надпочечниковой недостаточности (распространенность – 3%) и центрального гипотиреоза (3–9%) [28].

Как и среди пациентов, пролеченных по поводу ОЛЛ в детстве, так и среди пациентов, перенесших опухоли мозга, присутствует высокий риск развития ожирения [38]. Механизм развития такого ожирения является мультифакториальным, включая гипотиреоз и гипоталамическое ожирение. Кроме того, повышен риск остеопении, особенно после КСО.

Примером эндокринного нарушения, возникающего как в результате первичного радиационного поражения железы, так и гипоталамо-гипофизарной оси, является **гипотиреоз**. Распространенность этой патологии варьирует (по данным различных авторов) и составляет 40–60% у пациентов, получивших КСО, и около 6–7% у пациентов после КО. Причем после КО речь идет, как правило, о субклинических формах (изолированное повышение ТТГ при нормальном значении св.  $T_4$ ), в то время как после КСО доля манифестного гипотиреоза значительно возрастает.

Таким образом, нейроэндокринные нарушения могут быть следствием облучения головного мозга, которое применяется при лечении опухолей головного мозга и некоторых заболеваний костного мозга. У взрослых КО приводит к необратимому и прогрессирующему поражению гипофиза, которое проявляется в нарушении роста, функции щитовидной железы и надпочечников, половой функции и фертильности, значительному ухудшению качества жизни. Регулярное исследование функции гипофиза необходимо для своевременной диагностики выпадения тропных функций и начала заместительной терапии.

### Список литературы

1. *Rutka JT, Hoffman HJ.* Medulloblastoma: a historical perspective and overview. *J Neurooncol.* 1996;29(1):1-7.
2. *Hoffman KE, Yock TI.* Radiation therapy for pediatric central nervous system tumors. *J Child Neurol.* 2009;24(11):1387-1396.
3. *Schneider HJ, Rovere S, Corneli G et al.* Endocrine dysfunction in patients operated on for non-pituitary intracranial tumors. *Eur J Endocrinol.* 2006;15:559-566.
4. *Brada M, Ashley S, Ford D et al.* Cerebrovascular mortality in patients with pituitary adenoma. *Clin Endocrinol.* 2002;5: 713-717.
5. *Tomlinson JW, Holden N, Hills RK et al.* Association between premature mortality and hypopituitarism. *West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Lancet.* 2001;357:425-431.
6. *Gleeson HK, Shalet SM.* The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocrine-Related Cancer.* 2004;11:589-602.
7. *Withers HR.* Biology of radiation oncology; in Tobias JS, Thomas PRM (eds): *Current Radiation Oncology.* London, Edward Arnold, 1994;1:5-23.
8. *Pai HH, Thornton A, Katznelson L et al.* Hypothalamic pituitary function following high-dose conformal radiotherapy to the base of skull: demonstration of a dose-effect relationship using dose-volume histogram analysis. *J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 49:1079-1092.
9. *Samaan NA, Vieto R, Schultz PN et al.* Hypothalamic, pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8:1857-1867.
10. *Chen MS, Lin FJ, Huang MJ et al.* Prospective hormone study of hypothalamic-pituitary function in patients with nasopharyngeal carcinoma after high dose irradiation. *Jpn J Clin Oncol.* 1989;19:265-270.
11. *Hochberg Z, Kuten A, Hertz P et al.* The effect of single-dose radiation on cell survival and growth hormone secretion by rat anterior pituitary cells. *Radiat Res.* 1983;94:508-512.
12. *Constine LS, Woolf PD, Cann D et al.* Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med.* 1993; 328:87-94.
13. *Clayton PE, Shalet SM.* Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1991;118: 226-228.
14. *Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG et al.* Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol Oxf.* 1989; 31:363-373.

15. Lam KS, Tse VK, Wang C et al. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function – a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. Q J Med. 1991;78: 165-176.
16. Duffner PK, Cohen ME, Voorhess ML et al. Long-term effects of cranial irradiation on endocrine function in children with brain tumors. A prospective study. Cancer. 1985;56:2189-2193.
17. Endocrinopathy after childhood cancer treatment / volume editors, W.H.B. Wallace, C.J.H. Kelnarp.; cm. – (Endocrine development, ISSN 1421-7082; v. 15)
18. Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS et al. Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: growth hormonedeficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study. J Clin Endocrinol. 2000;53:191-197.
19. Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH et al. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. Arch Dis Child. 1992; 67:1107-1110.
20. Littley MD, Shalet SM, Morgenstern GR, Deakin DP. Endocrine and reproductive dysfunction following fractionated total body irradiation in adults. Q J Med. 1991;78:265-274.
21. Brauner R, Czernichow P, Rappaport R. Greater susceptibility to hypothalamopituitary irradiation in younger children with acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr. 1986;108:332.
22. Agha A, Sherlock M, Brennan S et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:6355-6360.
23. Lam KSL, Tse VKS, Wang C et al. Early effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function. J Clin Endocrinol Metab. 1987;64:418-424.
24. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG et al. Radiation and hypothalamic-pituitary function. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1990;4:147-175.
25. Clayton PE, Cowel CT. Safety issues in children and adolescents during growth hormone therapy – a review. Growth Horm IGF Res. 2000;10(6):306-317.
26. Shalet SM, Beardwell CG, Morris Jones PH et al. Growth hormone deficiency after treatment of acute leukemia in children. Arch Dis Child. 1976;51:489-494.
27. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG et al. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. Q J Med. 1989;262:145-160.
28. Laughton SJ, Merchant TE, Sklar CA et al. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and highdose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 trial. J Clin Oncol. 2008;26(7):1112-1118.
29. Toogood AA. Endocrine consequences of brain irradiation. Growth. Hormone and IGF Research. 2004;14(Suppl A):S118-S124.
30. Chieng PU, Huang TS, Chang CC et al. Reduced hypothalamic blood flow after radiation treatment of nasopharyngealcancer: SPECT studies in 34 patients. Am J Neuroradiol. 1991;12:661-665.
31. Belka C, Budach W, Kortmann RD, Bamberg M. Radiation-induced CNS toxicity – molecular and cellular mechanisms. Br J Cancer. 2001;85:1233-1239.
32. Dewey WC, Bedford JS. Radiobiologic principles. In Textbook of Radiation On-cology. Eds SA Leibel & TL Phillips. Philadelphia: WB Saunders & Company, 1998;3-25.
33. Tofilon PJ, Fike JR. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. Radiation Research. 2000;153:357-370.
34. Spoudeas HA, Hindmarsh PC, Matthews DR et al. Evolution of growth hormone neurosecretory disturbance after cranial irradiation for childhood brain tumours: a prospective study. J Endocrinol. 1996;150(2):329-342.
35. Nishioka H, Ito H, Haraoka J, Hirano A. Histological changes in the hypofunctional pituitary gland following conventional radiotherapy for adenoma. Histopathology. 2001;38:561-566.
36. Rush S, Cooper PR. Symptom resolution, tumor control, and side effects following postoperative radiotherapy for pituitary macroadenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37:1031-1034.
37. Arlt W. HUMBea. Frequent and frequently overlooked: treatment induced endocrine dysfunction in adult long-term survivors of primary brain tumors. Neurology. 1997;49:498-506.
38. Goldman S, Turner CD. Late effects of treatment for brain tumors. Springer, 2009. ISBN 978-0-387-77102-1.
39. Wallace WHB, Kelnar CJH (eds). Endocrinopathy after Childhood Cancer Treatment. Endocr Dev. Basel, Karger. 2009;15:1-24.
40. Мазеркина НА. Эндокринные нарушения после комплексного лечения злокачественных опухолей хиазмально-селлярной области и задней черепной ямки: дисс. ... д-ра мед. наук. Москва, 2007.
41. Hulshof MC, Schimmel EC, Bosch DA et al. Hypofractionation in glioblastoma multiforme. Radiotherapy and Oncology. 2000;54(2): 143-148.
42. Измайлов ТР, Паньшин ГА, Даценко ПВ. Роль функционального состояния и классов РРА в выборе режима фракционирования при лечении глиом высокой степени злокачественности. Вопросы онкологии. 2012;58(3):369-373.