

ENDOKRINOLOŠKE SEKVELE POSLE TERAPIJE MALIGNIH BOLESTI

*Tatjana MILENKOVIĆ, Dragan ZDRAVKOVIĆ,
Katarina MITROVIĆ, Slađana TODOROVIĆ*

Institut za zdravstvenu zaštitu
majke i deteta Srbije
»Dr Vukan Čupić«,
Beograd, Republika Srbija

Tatjana Milenković
Institut za zdravstvenu zaštitu
majke i deteta Srbije
»Dr Vukan Čupić«, 11070 Beograd
Radoja Dakića 8, Srbija
E-pošta: tanjamil@eunet.rs

Tokom poslednjih 30 godina došlo je do izrazitog povećanja broja dece čije je preživljavanje posle maligne bolesti pet ili više godina. Ako se uzmu u obzir sve maligne bolesti, petogodišnje preživljavanje je oko 70%, a za izvesne malignitete kao što je Hodgkinova bolest preko 90%. Procenjuje se da će do 2010. godine jedna od 250 odraslih osoba biti iz grupe onih koji su lečeni od neke maligne bolesti u detinjstvu. Zbog značajno produženog životnog veka, 2/3 lečenih osoba suočava se sa kasnim komplikacijama. Od svih sekvela, najčešće su endokrinološke sa zastupljenošću od 20 do 65%. Endokrinološki poremećaji se manifestuju kao poremećaji funkcije hipotalamo-hipofizne osovine, štitaste žlezde i gonada i mogu godinama da budu diskretni. Klinički se prepoznaju kao zastoj u linearnom rastu, prevremeni ili zakasneli pubertet, poremećaj funkcije štitaste žlezde ili pojave tumora u njoj i kao gojaznost. Da bi se poremećaj prepoznao na vreme i blagovremeno lečio, neophodno je stalno praćenje u fazi remisije, kako u dečijem uzrastu tako i u odraslom dobu. Terapija endokrinoloških poremećaja značajno poboljšava kvalitet života ovih osoba.

Ključne reči: Endokrine sekvele ▪ Maligna bolest ▪ Terapija

Primljeno: 3. 5. 2009.

Prihvaćeno: 15. 5. 2009.

Uvod

Maligne bolesti kod dece i adolescenata su relativno retke. Prema podacima iz literature, u Zapadnoj Evropi i SAD od malignih bolesti godišnje oboli jedno od 650 dece uzrasta do 14 godina. Najčešće zastupljeni maligniteti su leukemije (30%) i to posebno akutna limfoblastna leukemija (ALL), potom tumori centralnog nervnog sistema (25%), embrionalni tumori (15%), limfomi (11%) i tumori kosti i mekih

Pedijatrija danas 2009;5(2):142-152

tkiva (11%). Preostalih 10% čine tumori različitog porekla. Do izrazitog povećanja broja dece čije je preživljavanje pet ili više godina došlo je tokom poslednjih 30 godina XX veka. Ovaj napredak je postignut zahvaljujući formiranju pedijatrijskih onkoloških centara, efikasnijoj hemioterapiji i ciljanoj radioterapiji. Ako se uzmu u obzir sve maligne bolesti, petogodišnje preživljavanje je oko 70%, s tim da je posle ALL 80%, a posle Hodgkinove bolesti preko 90%. Samim tim, i dugogodišnje preživljavanje je, iz godine u godinu, sve veće. Prema procenama zapadnoevropskih autora, do 2010. godine jedna od 250 odraslih osoba biće iz grupe onih koji su lečeni od neke maligne bolesti u detinjstvu (1, 2, 3).

Dve trećine lečenih osoba suočava se sa kasnim komplikacijama koje su posledica same maligne bolesti, primenjene terapije ili oba činioca. Od svih sekvela, najčešće su endokrinološke sa zastupljenošću od 20 do 65% (Slika 1).

Budući da su endokrinološki poremećaji često udruženi, kao i da prisustvo jednog poremećaja ima neposredan uticaj na drugi,

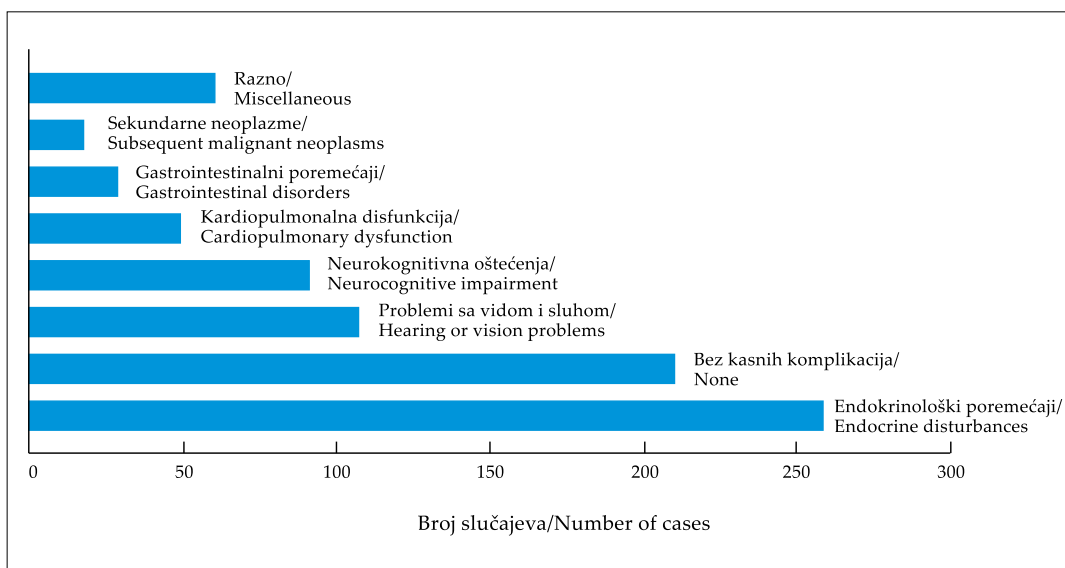
podela poremećaja je arbitrarna (4). Svi oni se mogu podeliti u četiri velike grupe:

- poremećaji linearnog rasta
- disfunkcija hipotalamo-hipofizne osovine
- poremećaji puberteta i funkcije gonada
- poremećaji funkcije i građe štitaste žlezde

Poremećaji rasta

Linearni rast predstavlja centralni događaj u fizičkom razvoju deteta i adolescenta. Da bi dete normalno raslo, neophodna je normalna ishrana, normalno funkcionisanje gastrointestinalnog trakta i jetre, očuvan integritet osovine hormon rasta-insulinu sličan faktor rasta-1 (HR - IGF-1) i ciljnih tkiva. Pored sistema HR-IGF-1, za normalan rast su neophodni i hormoni štitaste žlezde kao i polni hormoni. Jedan ili više poremećaja na bilo kom od ovih organskih sistema neminovno dovodi do poremećaja u rastu deteta.

Usporen linearni rast ili potpuni zastoj u rastu je poremećaj koji je često zastupljen kod dece lečene od maligne bolesti. On je če-



Slika 1 Zastupljenost kasnih komplikacija u grupi od 650 osoba lečenih od maligne bolesti u detinjstvu (2).
Figure 1 Late complications diagnosed in the 650 survivors treated for malignant disorder in childhood (2).

šći i teži kod ženske nego kod muške dece i izraženiji ako je terapija sprovedena u mlađem uzrastu. Etiologija poremećaja rasta je veoma složena, a uzroci se mogu podeliti u neendokrinološke i endokrinološke (1, 3).

Od neendokrinoloških činilaca najveći značaj imaju intenzivna hemioterapija i radioterapija. Osim toga, veliki uticaj na poremećaj rasta ima i sama maligna bolest, rezidualni tumor ili recidiv, ponavljane teške infekcije, anoreksija, povraćanje, malapsorpcija i malnutricija.

U endokrinološke uzroke poremećaja rasta ubrajaju se: nedostatak hormona rasta, pravi prevremeni pubertet, primarni hipotiroidizam i nedostatak IGF-1. Deficit IGF-1 je najređi endokrinološki poremećaj i skoro isključivo se razvija kod dece koja imaju hronični oblik bolesti »kalem protiv domaćina« lokalizovan u jetri. Poremećaji endokrinološkog sistema koji remete normalan rast nastaju kao posledica osnovne bolesti, terapije ili i jednog i drugog zajedno. Jedno dete može da ima veći broj poremećaja, na primer nedostatak hormona rasta i pravi prevremeni pubertet, što otežava pravovremeno prepoznavanje i lečenje poremećaja i ima izražen negativan efekat na krajnji ishod, odnosno visinu u odraslom dobu (5).

Hemioterapija i poremećaj rasta

Negativan uticaj hemioterapije na rast zavisi od intenziteta terapije, odnosno broja i vrste lekova, kumulativne, tj. ukupne doze leka date tokom čitave hemioterapije kao i od trajanja terapije. Mehanizmi dejstva hemioterapije na rast su još uvek nedovoljno proučeni. Ono što se zna je da ova terapija ima direktan negativan uticaj na rast kosti tako što suprimira aktivnost i osteoklasta i osteoblasta kao i da dovodi do poremećaja na nivou osovine HR - IGF-1 (3, 4, 6, 7). Najizraženiji negativan efekat ispoljavaju merkaptopurin, metotreksat i glukokortikoidi.

Zračenje i poremećaj rasta

Efekti zračenja na linearni rast zavise od pojedinačne doze, tj. doze u jednoj frakciji, kumulativne doze, koja se odnosi na celu terapiju, dužine terapije, polja koje je zračeno i uzrasta u kome je terapija sprovedena. Poremećaj rasta je blaži ako je ukupna doza zračenja podeljena u veći broj frakcija, tj. ako terapija traje duže. Neželjeni efekat zračenja je izraženiji ukoliko je dete bilo mlađe u vreme sprovođenja terapije (8).

Ako je zračna terapija takva da se zrači kost, poremećaj rasta je posledica neposrednog oštećenja zone rasta. Ovako se najčešće zrači kičmeni stub, bilo da je to u okviru kraniospinalnog zračenja meduloblastoma i ependimoma ili je to tzv. »rasuto« zračenje kičme u okviru radioterapije Hodgkinove bolesti i Wilmsovog tumora (9). S obzirom na to da se intenzivan rast kičme odvija tek u pubertetu, neproporcionalno nizak rast sa kratkim trupom u odnosu na ekstremitete postaje uočljiv upravo u ovom periodu. Zastoj u rastu posle zračenja dugih kostiju obično nije tako izražen kao kad je u pitanju direktno zračenje kičme (1, 3, 10).

Osim što ima direktan negativan efekat na rast kosti, zračenje glave pre ili kasnije prouzrokuje nedostatak hormona rasta (11, 12). Ukoliko se deficit ispolji u periodu rasta i ne prepoznata na vreme, posledica je nizak rast u odraslom dobu.

Nedostatak hormona rasta

Nedostatak hormona rasta može da nastane kao posledica destrukcije tumorom hipotalamo-hipofizne regije ili kao posledica njegove resekcije. Ovo je slučaj sa germinom i gliomom optičkog nerva. Mnogo češće, nedostatak HR nastaje kao posledica zračenja hipotalamusa ili, ređe, ciljanog zračenja hipofize. Zračenje je deo protokola za lečenje tumora CNS, akutne leukemije, kao i tumora orbite, lica i nazofarinksa (13, 14). Poseban vid zra-

čenja u okviru koga se zrači i glava je zračenje celog tela u sklopu pripreme za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze (TMČH).

Somatotropne ćelije su najosetljivije od svih ćelija adenohipofize (15). Kada će se javiti deficit HR zavisi od doze zračenja: ako je doza kojom je dete zračeno bila veća od 30 Gy (greja), nedostatak se javlja unutar pet godina od završene terapije, a ako je dete primilo kumulativnu dozu 18-24 Gy nedostatak HR se registruje posle 10 i više godina od završene terapije (3, 16).

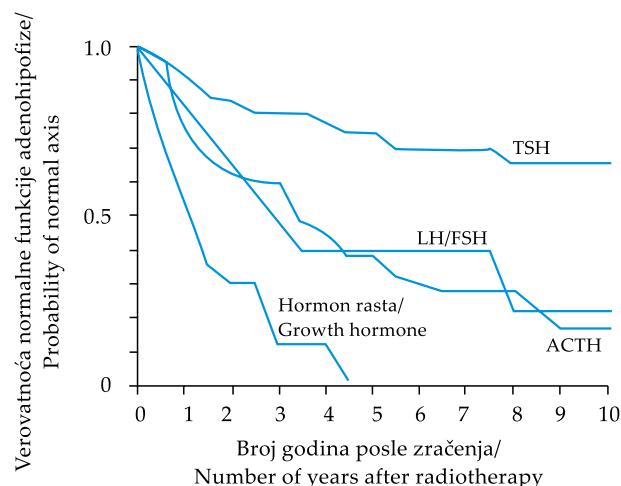
Postavljanje dijagnoze nedostatka HR kod ove dece predstavlja specifičan problem zbog toga što su se provokacioni testovi kao i određivanje IGF-1 pokazali nedovoljno pouzdani (17, 18). Kao bolji pokazatelj, preporučuje se merenje nivoa HR tokom spontane sekrecije u periodu od 12 do 24h. Od svih navedenih, najosetljivija dijagnostička mera je praćenje brzine rasta, tj. precizno merenje telesne visine na redovnim pregledima, kako u domu zdravlja, tako i u bolnici. Dijagnoza nedostatka HR posle operacije tumora CNS ili zračenja glave je definitivna i ne zahteva proveru u odrasloj dobi. (5, 19).

Dobro dokumentovane studije su pokazale da terapija HR nema uticaja na pojavu recidiva i sekundarnih tumora (20, 21, 22). Međutim, pošto do recidiva bolesti najčešće dolazi tokom prve dve godine po završenoj terapiji, postignut je konsenzus da se lečenje HR započne najranije dve godine pošto je završena terapija osnovne bolesti. Terapijski odgovor na HR kod ove grupe bolesnika može da ima neke specifičnosti. Naime, posle zračenja glave često nedostaje period »ubranog rasta« koji se obično viđa na početku terapije HR. Poseban problem predstavlja primena HR kod dece kojoj je zračena kičma. Kičmeni stub slabije raste od dugih kostiju što dovodi do neproporcionalnog rasta. Zbog svega gore navedenog, kao i zbog mogućeg oštećenja ciljnog tkiva, tj. epifiznih zona rasta, odgovor na terapiju HR kod dece

koja su lečena od maligne bolesti je često suboptimalan (1, 3, 16, 23). Terapija HR treba da se nastavi i u odrasloj dobi. Ako se po dostizanju adultne visine terapija prekine, registruje se povećanje masnog tkiva, dislipidemija, osteopenija, smanjena tolerancija na napor i lošiji kvalitet života (24).

Disfunkcija hipotalamo-hipofizne osovine

Kao što je rečeno, zračenje mozga, orbite, lica ili nazofarinksa prouzrokuje različite neuroendokrine poremećaje na nivou hipotalamo-hipofizne osovine. Što je doza zračenja veća, a vreme proteklo od završetka lečenja duže, veća je verovatnoća da će doći do razvoja endokrinološkog poremećaja (shema 1).



Slika 2 Stepen verovatnoće normalnog funkcionisanja adenohipofize posle zračenja glave (1)

Figure 2 Probability of normal anterior pituitary hormone secretion after cranial irradiation (1)

U većini slučajeva, mesto primarne lezije je hipotalamus, a ne hipofiza kako bi možda moglo da se očekuje (3, 16). Najčešći poremećaji koji se javljaju posle zračenja glave su pravi prevremeni pubertet i nedostatak HR, a

najniža doza koja prouzrokuje ove probleme je oko 18 Gy. Međutim, zračenje glave može da prouzrokuje i brojne druge endokrinološke posledice (25). Stepen i vrsta poremećaja zavise od kumulativne doze:

- ako je doza zračenja 18-24 Gy, razvija se nedostatak HR i hipotalamusna gojaznost,
- ako je doza zračenja 30-40 Gy, javlja se deficit i ostalih hormona adenohipofize (prvo gonadotropina, potom ACTH i na kraju TSH posle 10 ili više godina),
- ako je doza zračenja preko 50 Gy, razvija se i hiperprolaktinemija koja najčešće ne predstavlja veći klinički problem, ali može da se manifestuje kao sekundarna amenoreja ili ređe galaktoreja.

Gojaznost je dobro poznata sekvela terapije malignih bolesti i najčešće se sreće kod dece kojoj je zračena glava zbog akutne leukemije ili tumora mozga (26, 27). Osim zračenja, drugi faktori rizika za gojaznost su ženski pol i terapija deksametazonom. S obzirom na to da nastaje kao posledica oštećenja neuroena hipotalamusa naziva se još i »hipotalamusa« gojaznost ili »šesta endokrinopatija« (1, 28). Hipotalamus kontroliše sekreciju četiri hormonska sistema adenohipofize: hormona rasta, tirostimulirajućeg hormona (TSH), adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i gonadotropnih hormona (FSH i LH). Peti hormon koji je pod kontrolom hipotalamusa je antidiuretski hormon (ADH) koji se sintetisuje u jedrima hipotalamusa. Naziv »šesta endokrinopatija« potiče otuda što je centar za energetska ravnotežu u hipotalamusu šesti regulatorni sistem, a otkriven je poslednji, pre oko 10-ak godina.

Patofiziološki mehanizam ove gojaznosti nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da je lezija na nivou ventromedijalnog hipotalamusa gde se nalazi centar koji reguliše unos hrane i energetska balans. On funkcioniše po sistemu povratne sprege u kome leptin,

ghrelin i insulin čine aferentni put, a eferentni put, koji je krajnje složen, osećaj gladi i sitosti, autonomni, hormonski, termogenetski i motorni efektori. Kod dece sa hipotalamnom gojaznošću, poremećen je i aferentni i eferentni put. Zbog oštećenja, ventromedijalni hipotalamus ne prepoznaje aferentne signale pa su unos hrane kao i njena iskoristljivost, tj. stvaranje depoa masti, povećani. S druge strane, i eferentni impulsi su izmenjeni zbog čega se povećava tonus vagusa koji dalje stimuliše β -ćelije da sekretuju insulin. Krajnji efekat je izražena gojaznost koja ne može da se kontroliše dijetom. U cilju smanjenja sekrecije insulina pokušava se sa primenom okretotida i, u novije vreme, diazoksida (28).

Poremećaji puberteta i funkcija gonada

Poremećaji puberteta posle lečenja maligne bolesti mogu da nastanu i na nivou hipotalamo-hipofizne osovine i na nivou gonada. Centralna oštećenja nastaju zbog zračenja glave, odnosno centara u hipotalamusu. Visoke doze mogu da prouzrokuju i smanjenu i povećanu sekreciju gonadotropina. Međutim, niske doze zračenja (ispod 20 Gy) dovode isključivo do pojave pravog prevremenog puberteta (29). Uzrast u kome se razvija prevremeni pubertet je u direktnoj korelaciji s uzrastom kada je dete lečeno, a u indirektnoj s indeksom telesne mase (30). Pored zračenja, na pojavu pravog prevremenog puberteta utiče i eventualni razvoj hidrocefalusa kao i hipotiroidizam. Pravi prerani pubertet je češći kod ženske nego muške dece i u grupi endokrinoloških poremećaja po učestalosti dolazi odmah iza nedostatka HR. Većina dece sa prevremenim pubertetom ima istovremeno i deficit HR (31). Zbog hipersekrecije polnih hormona, brzina rasta je obično normalna kao i skeletno sazrevanje, što otežava prepoznavanje nedostatka HR (1, 3, 16). Stoga je veoma važno da se prilikom pojave

prvih znakova prevremenog puberteta dete odmah uputi endokrinologu kako bi se na vreme preduzela sva ispitivanja i po potrebi započela terapija. Glavni cilj terapije pravog prevremenog puberteta je postizanje zadovoljavajuće telesne visine u odraslom dobu. Lečenje podrazumeva primenu agonista gonadotropnog rilizing hormona i ima smisla jedino ako se započne pre 8. godine života.

Gonade oštećuje i radioterapija i hemioterapija. Gonade se zrače ciljano kada se u njima nalazi tumor. Takođe, gonade bivaju ozračene i kada se nađu u polju koje se zrači kao što je to u slučaju zračenja kičme ili abdomena. Osim toga, brojni citostatici kao što su alkilišući agensi, preparati nitrozouree, cisplatin i etopozid su izrazito toksični za gonade (Tabela 1). Poremećaj može da se ispolji kao endokrina ili germinativna disfunkcija, a vrlo često je prisutno oštećenje i jedne i druge funkcije (1, 3, 5, 32).

Oštećenje funkcija testisa

Oštećenje Leydigovih ćelija prouzrokovano hemioterapijom je relativno retko s obzirom

na to da su ove ćelije rezistentne na najveći broj citostatika. Ako do disfunkcije i dođe, ona je najčešće subklinička i prepoznaje se isključivo na osnovu povišenog nivoa luteinizujućeg hormona (LH). Nivo testosterona je po pravilu u fiziološkim granicama i dečaci najčešće prolaze kroz normalan pubertet. Koncentracija testosterona u odraslom dobu je takođe najčešće normalna (5).

U poređenju sa citostaticima, zračenje ima mnogo izraženiji toksični efekat na Leydigove ćelije. Gubitak endokrine funkcije testisa zbog zračenja je u direktnoj korelaciji sa primljenom dozom, a u obrnutoj s uzrastom u kome je zračna terapija sprovedena. Većina odraslih muškaraca koji su zračeni sa manje od 20 Gy ima normalnu sekreciju testosterona, mada je nivo LH često povišen što ukazuje na subkliničku leziju Leydigovih ćelija. Međutim, ako doza zračenja pređe 24 Gy, rizik od poremećaja funkcije Leydigovih ćelija je veoma veliki i najveći broj ovih mladića i odraslih ljudi mora da dobija supstitucionu terapiju testosteronom (3, 5, 16, 32).

Za razliku od Leydigovih ćelija, germinativne ćelije su veoma osetljive na toksično

Tabela 1 Citostatici koji su posebno toksični za gonade

Table 1 Chemotherapeutic agents associated with germ cell damage

Alkilišući agensi/Alkylating agents
Ciklofosamid/Cyclophosphamide
Ifosamid/Ifosfamide
Busulfan/Busulfane
Melfalan/Melphalan
Prokarbazin/Procarbazine
Tiotepa/Thiotepa
Nitrozourea/Nitrosoureas
BCNU (Karmustin)/BCNU (Carmustine)
CCNU (Lomustin) / CCNU (Lomustine)
Cisplatin/Cisplatin
Etopozid/Etoposide

dejstvo i hemioterapije i radioterapije i njihovo oštećenje posle završene terapije maligne bolesti je veoma često (33). Citostatici koji najčešće dovode do poremećaja u spermatogenezi su navedeni u Tabeli 1. Štetno dejstvo je tim izraženije što je osoba u vreme hemioterapije bila starija, odnosno, germinativne ćelije mlađih dečaka su otpornije na citostatike od germinativnih ćelija starijih dečaka i mladih odraslih osoba. Ukoliko je kumulativna doza ciklofosfamida koju je dete primilo veća od 20 g/m² telesne površine, rizik od oligospermije, azospermije i neplodnosti je veoma veliki. Čak 40 do 60% mladih odraslih muškaraca koji su lečeni od maligne bolesti imaju smanjen fertilitet (3, 5, 16, 32).

Zračenje takođe ima veoma štetan efekat na germinativne ćelije. Doza od samo 0,15 Gy prouzrokuje poremećaj spermatogeneze. Poremećaj je prolaznog karaktera ako je ukupna doza zračenja 1-2 Gy. Međutim, ako je doza veća od 2 do 3 Gy, obnavljanje procesa spermatogeneze se veoma retko dešava.

Kod osoba kod kojih postoji poremećaj fertiliteta, testisi su obično malog volumena, nivo folikulostimulišućeg hormona (FSH) u serumu je povišen, a inhibina B snižen. Međutim, jedini pouzdani pokazatelj plodnosti je analiza spermograma (3, 32).

Oštećenje funkcija ovarijuma

Za razliku od testisa kod koga je najčešće očuvana endokrina, a oštećena germinativna funkcija, insuficijenciju ovarijuma, koja se razvija posle terapije maligne bolesti, odlikuje udruženost poremećaja i jedne i druge funkcije. To je posledica strukturne i funkcionalne povezanosti između ćelija unutar folikula.

U periodu prepuberteta ovarijum je relativno rezistentan na toksično dejstvo citostatika. Zbog toga se kod većine prepubertetskih devojčica i adolescentkinja, posle inicijalne lezije, funkcija jajnika relativno brzo oporavi. Najtoksičnije dejstvo imaju alkilirajući agen-

si i njihova primena može i više godina po završenoj terapiji da prouzrokuje disfunkciju jajnika (34). Na sreću, u najvećem broju slučajeva funkcija jajnika se, pre ili kasnije, normalizuje. Iz tog razloga, čak i ako devojka dobija supstitucionu estrogensko-progestionsku terapiju, preporuka je da se ona prekida svake 2-3 godine kako bi se proverilo da li je došlo do oporavka funkcije jajnika. Neke od ovih žena kasnije ulaze u ranu menopauzu koja nastupi u drugoj ili trećoj deceniji života (1, 3, 5, 16, 35, 36).

Izuzetak od ovog pravila čine devojčice koje u pripremi za TMČH primaju visoke doze busulfana, melfalana, tiotepe i alkilišućih agenasa. U tom slučaju, rizik od nastanka trajne insuficijencije ovarijuma je vrlo veliki (35).

Uticao zračenja na ovarijume je sličan uticaju citostatika, tj. ovarijum polno zrele osobe je mnogo osetljiviji od ovarijuma devojčice pre puberteta. Tako, dok doza od 6 Gy prouzrokuje ireverzibilno oštećenje ovarijuma kod žene starije od 40 godina, kod većine devojčica do trajne insuficijencije jajnika dolazi tek kada je doza zračenja 10-20 Gy (37). Ovarijumi se nalaze u polju zračenja uvek kada se zrači trbuh, karlica ili kičma. Rizik od primarne insuficijencije gonada je naročito veliki ako su oba ovarijuma u terapijskom polju (1, 3, 5, 38).

Oštećenje dojke zračenjem

Dobro je poznato da u svim uzrasnim grupama zračenje dojke nosi rizik od razvoja karcinoma dojke, čak i kada je ta doza manja od 1 Gy. Osim toga, zračenje u prepubertetskom uzrastu može da dovede do slabog razvoja tkiva dojke u vreme puberteta što kasnije zahteva korektivnu hiruršku intervenciju (1).

Poremećaji funkcije i građe štitaste žlezde

Za razliku od drugih endokrinih žlezda koje su u većoj ili manjoj meri osetljive i na he-

mioterapiju i na radioterapiju, poremećaji štitaste žlezde nastaju isključivo kao posledica zračenja. Svi poremećaji se mogu svrstati u tri grupe: primarni hipotiroidizam, hipertiroidizam i neoplazme (1, 3, 5, 16).

Primarni hipotiroidizam je najčešći poremećaj funkcije štitaste žlezde. Često se registruje posle zračenja vrata i grudnog koša zbog Hodgkinove bolesti, zračenja glave zbog tumora u CNS ili zračenja celog tela u sklopu pripreme za TMČH (38). Primarni hipotiroidizam se javlja i posle terapije neuroblastoma radioaktivnim izotopom I131-MIBG. Učestalost poremećaja je u direktnoj korelaciji sa kumulativnom dozom zračenja i dužinom praćenja. Poseban rizik postoji kod osoba ženskog pola koje su u vreme zračenja bile starije od 15 godina. Hipotiroidizam može da se razvije i 25 godina posle završetka terapije zbog čega se osobe koje su zračene u predelu štitaste žlezde prate doživotno (3, 5, 32).

Kod dece koja su imala zračenje i glave i kičme, odnosno i hipotalamusa i štitaste žlezde može doći do razvoja primarnog i sekundarnog hipotiroidizma u isto vreme, tzv. mešanog hipotiroidizma. Laboratorijski se registruje tiroksin koji je na donjoj granici normale ili lako ispod nje uz TSH koji je blago povišen. Za potvrdu dijagnoze sekundarnog hipotiroidizma potrebno je da se meri spontana sekrecija TSH u periodu od 14 do 18h i od 22 do 04h. Odsustvo porasta nivoa TSH iznad 50% govori u prilog sekundarnog hipotiroidizma (39, 40).

Hipertiroidizam je mnogo ređi od hipotiroidizma. Kod dece se najčešće javlja posle terapije Hodgkinove bolesti, i to 8 puta češće nego u opštoj populaciji. U najvećem riziku za hipertiroidizam su oni čija je kumulativna doza zračenja u predelu vrata iznosila više od 35 Gy. Drugi, mnogo ređi uzrok hipertiroidizma je autoimunska bolest štitaste žlezde nastala posle alogene TMČH. Poremećaj nastaje kao posledica transplantacije abnormalnih klonova T i B limfocita donora i zapravo

je oblik bolesti »kalem protiv domaćina« (3, 5, 32).

Kao posledica zračenja, u štitastoj žlezdi može doći do razvoja benignih i malignih tumora. Najveći rizik postoji kod onih koji su u vreme zračenja bili mlađi od pet godina i onih koji su lečeni dozom manjom od 20 Gy, mada je povećan rizik od oboljevanja prisutan kod svih kojima je zračena regija štitaste žlezde. Benigni nodusi su posebno česti kod osoba ženskog pola i obično se javljaju posle latentnog perioda od 10 i više godina. Posle hirurške resekcije nodusa, postoji velika tendencija ka recidiviranju. Karcinomi štitaste žlezde su i do 18 puta češći u ovoj grupi nego u opštoj populaciji. Poseban rizik je prisutan kod osoba koje su imale kraniospinalno zračenje ili zračenje celog tela. Karcinomi štitaste žlezde su uglavnom dobro diferentovani i stoga imaju odličnu prognozu (1, 3, 5, 16).

Drugi poremećaji

Poseban vid poremećaja koji se sreće kod dece i mladih posle TMČH je insulinska rezistencija i hiperinsulinemija. Kod izvesnog broja dolazi do poremećaja tolerancije na glukozu i dijabetesa melitusa tipa 2. Dislipidemija i hiperlipidemija se registruje i kod dece koja nisu gojazna (41, 42, 43). Ono što dovodi do poremećaja je zračenje celog tela, budući da deca koja u pripremi za transplantaciju nisu zračena, nemaju ove poremećaje. Takođe, kod transplantirane dece postoji povećan rizik za razvoj vaskularne bolesti i makrovaskularnih komplikacija kao što su cerebrovaskularni insult, hipertenzija i proteinurija (44).

Zaključak

Posle terapije malignih bolesti najčešće su endokrinološke sekvele sa učestalošću od 20 do 65%. Zračenje i hemioterapija prouzrokuju jednu ili više udruženih disfunkcija endokrinog sistema koje su često subkliničkog

karaktera. Poremećaj može da se ispolji u bilo kom trenutku od završetka terapije, s tim što se mnogi ispoljavaju i posle nekoliko decenija remisije. Blagovremeno prepoznavanje poremećaja omogućava optimalan terapijski pristup i uspeh terapije. Terapija endokrinoloških poremećaja je najčešće supstituciona i bez neželjenih dejstava. Pacijenti je obično dobro prihvataju jer se jednostavno sprovodi i ima veliki pozitivan uticaj na poboljšanje kvaliteta

života. Neophodno je da sva deca u fazi remisije budu trajno praćena od strane tima koji čini hematolog i pedijatar u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Endokrinolog se uključuje onog trenutka kada se poremećaj prvi put registruje. S obzirom da se brojni endokrinološki poremećaji razvijaju tek u odrasloj dobi, osobe lečene od malignih bolesti treba stimulisati da imaju stalni kontakt sa timom koji prati pojavu kasnih komplikacija.

Literatura

- Wallace H. Late endocrine effects of cancer treatment in childhood. 2nd ed. Edinburgh: Pharmacia & Upjohn: 1998.
- Sklar CA. Overview of the effects of cancer therapies: the nature, scale and breadth of the problem. *Acta Paediatr.* 1999;433:1-4.
- Skar C. Endocrine complications of the successful treatment of neoplastic diseases in childhood. *GGH.* 2001;17:37-42.
- Rose S. Endocrinopathies after childhood cancer. *Endocrinologist.* 2003;13:488-95.
- Gleeson HK, Shalet SM. Endocrine complications of neoplastic diseases in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13:346-51.
- Roman J, Villaizan CJ, Garcia-Foncillas J, Salvador J, Sierrasesumaga L. Growth and growth hormone secretion in children with cancer treated chemotherapy. *J Pediatr.* 1997;131:105-12.
- Ogilvy-Stuart A, Shalet SM. Effect of chemotherapy on growth. *Acta Paediatr.* 1995;Suppl 411:52-6.
- Duffner PK. Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. *Neurologist.* 2004;10:293-310.
- Wallace WHB, Shalet SM, Morris-Jones PH. Effect of abdominal irradiation on growth in boys treated for a Wilms' tumour. *Med Pediatr Oncol.* 1990;44:1-6.
- Clayton PE, Shalet SM, Price AD. Growth response to growth hormone therapy following craniospinal irradiation. *Eur J Pediatr.* 1988;147:597-601.
- Wells RJ, Foster MB, D'Ercole J, McMillan CW. The impact of cranial irradiation on the growth of children with acute lymphocytic leukaemia. *Am J Dis Child.* 1983;137:37-9.
- Ahmed SR, Shalet SM, Beardwell CG. The effect of cranial irradiation on growth hormone secretion. *Acta Paediatr Scand.* 1986;75:255-60.
- Spoudeas HA, Hindmarsh PC, Matthews DR, Brook CG. Evolution of growth hormone neurosecretory disturbance after cranial irradiation for childhood brain tumours: a prospective study. *J Endocrinol.* 1996;150:329-42.
- Goddard AG, Harris SJ, Plowman PN, Savage MO, Kingston JE. Growth hormone deficiency following radiotherapy for orbital and parameningeal sarcomas. *Pediatr Hematol Oncol.* 1999;16:23-33.
- Brennan BMD, Rahim A, Mackie EM. Growth hormone status in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Clin Endo.* 1998;48:777-83.
- Sklar CA. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44:489-503.
- Weinzimer SA, Homon SA, Ferry RJ, Moshang T. Serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration do not accurately predict growth hormone deficiency in children with brain tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51:339-45.
- Lisselt CA, Saleem S, Rahim A, Brennon BM, Shalet SM. The impact of irradiation on growth hormone responsiveness to provocative agents is stimulus dependent: results in 161 individuals with

- radiation damage to the somatotrophic axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:663-8.
19. GH Research Society on childhood and adolescent growth hormone deficiency. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990-3.
 20. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3136-41.
 21. Sklar CA. Growth hormone treatment: cancer risk. *Horm Res.* 2004; 62(Suppl 3):30-4.
 22. Swerdlow AJ, Reddingius RE, Higgins CD. Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4444-9.
 23. Brownstein CM, Mertens AC, Mitby PA. Factors that affect final height and change in height standard deviation scores in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4422-7.
 24. Vahl N, Juul A, Jorgensen JOL. Continuation of growth hormone (GH) replacement in GH-deficient patients during transition from childhood to adulthood: a two year placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1874-81.
 25. Constine LS, Woolf PD, Cann D. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med.* 1993;328:87-94.
 26. Davies HA, Didcock E, Didi M, Ogilvy-Stuart A, Wales JKH, Shalet SM. Growth, puberty and obesity after treatment for leukaemia. *Acta Paediatr* 1995; Suppl 411:45-50.
 27. Odame I, Reilly JJ, Gibson BES, Donaldson MDC. Patterns of obesity in boys and girls after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child.* 1994;71:147-9.
 28. Lustig HR. Hypothalamic obesity: the sixth cranial endocrinopathy. *Endocrinologist.* 2002;12:210-7.
 29. Adan L, Sainte-Rose C, Souberbielle JC. Adult height after growth hormone (GH) treatment in GH deficiency due to cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol.* 2000;34:14-9.
 30. Oberfield SE, Soranno D, Nirenberg A, Heller G, Allen JC, David R et al. Age at onset of puberty following high-dose central nervous system radiation therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:589-92.
 31. Cara JF, Kreiter ML, Rosenfeld RL. Height prognosis of children with true precocious puberty and growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1992;120:709-16.
 32. Wallace WHB, Blacklay A, Eiser C, Davies H, Hawkins M, Levitt GA et al. Developing strategies for long term follow up of survivors of childhood cancer. *BMJ.* 2001; 323:271-4.
 33. Dubey P, Wilson G, Mather KK. Recovery of sperm production following radiation therapy for Hodgkin's disease after induction chemotherapy with mitoxantrone, vincristine, vinblastine, and prednisone (NOVP). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:609-17.
 34. Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR, Austin DF et al. Early menopause in long term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:788-93.
 35. Laufer MR, Emans SJ. Gynecologic issues in young women with chronic disease. In: Emans SJ, Laufer MR, Goldstein PD, eds. *Pediatric and Adolescent Gynecology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2005. p. 893-937.
 36. Papadakis V, Vlachopapadopoulou E, Van Syckle, Ganshaw L, Kalmanti M, Tan C et al. Gonadal function in young patients successfully treated for Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol.* 1999;32:366-72.
 37. Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Med Pediatr Oncol.* 1999;33:2-8.
 38. Sklar C, Whitton J, Mertens A. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3227-32.
 39. Rose S, Wagner L. Late endocrine effects after brain tumor. *Highlights* 2006; 14:3-29, Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4472-9.
 40. Rose SR, et al. Cranial irradiation and central hypothyroidism. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12:97-104.

41. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidemia as late effects after bone marrow transplantation in childhood. *Lancet*. 2000;356:993-7.
42. Lorini R, Cortona L, Scaramuzza A. Hyperinsulinemia in children and adolescents after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:873-7.
43. Traggiai C, Stanhope R, Nussey S, Leiper AD. Diabetes mellitus after bone marrow transplantation during childhood. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40:128-9.
44. Tahrani A, Cramp C, Moulik P. The development of non-insulin-dependent diabetes after total-body irradiation and bone marrow transplantation in adolescence: a case report and literature review. *Pediatr Diabet*. 2006;7:173-5.

Summary

ENDOCRINE CONSEQUENCES OF CANCER TREATMENT

*Tatjana MILENKOVIĆ, Dragan ZDRAVKOVIĆ,
Katarina MITROVIĆ, Slađana TODOROVIĆ*

Institute for Mother and Child Health Care of Serbia
»Dr Vukan Čupić«, Belgrade, Republic of Serbia

Over the past 30 years, there has been a striking improvement in the number of children who survive five or more years after malignancies. The current five year overall survival rate for childhood cancers exceeds 70%, and greater than 90% for children diagnosed with Hodgkin's disease. It is estimated that by the year 2010, one in 250 adults will be a survivor of childhood cancer. Because of the remarkable improvement in survival, approximately two thirds of cancer survivors develop late complications. Endocrine disturbances have been documented in 20% to 65% of survivors and frequently occur as late effects of cancer therapy. Endocrine disorders are presented as hypothalamic-pituitary dysfunction, thyroid disorders and gonadal dysfunction. The damage is often subtle and abnormalities may remain subclinical for years. A variety of clinical presentations may result from complications of treatment including short stature, precocious or delayed puberty, thyroid dysfunction or tumour of the thyroid as well as obesity. To achieve early diagnosis and timely therapy, long term follow up during remission is necessary. The quality of life of cancer survivors is significantly improved by the treatment of endocrine disorders.

Key words: Endocrine consequences ■ Malignant disease ■ Therapy

Received: May 3, 2009

Accepted: May 15, 2009