

# KASNE ENDOKRINOLOŠKE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKA PRI OTROCIH

Nina Bratanič

## **Izvleček**

Zdravljenje malignih bolezni s kombinacijo kemoterapije in/ali obsevanja po modernih protokolih je znatno izboljšalo preživetje otrok. S tem pa so se pojavili tudi pozni stranski učinki zdravljenja. Zastoj rasti, motnje v delovanju gonad, ščitnice, hipotalamusa in hipofize so najpogostejše endokrine motnje. Ker se pozne posledice zdravljenja lahko pojavijo šele čez leta, sta potrebna redno in dolgotrajno spremljanje in tudi zdravljenje, če je potrebno.

## **Abstract**

*The advent of multimodality therapy and the use of combination chemotherapy has dramatically improved the survival rates of children with cancer. These therapies can be associated with severe delayed toxicities. Growth impairment, gonadal dysfunction, hypothyroidism and panhypopituitarism have all been described as possible endocrine complications of cancer treatment. Because these problems may develop many years after treatment, long-term follow-up is necessary.*

## **Uvod**

Maligne bolezni so pri otrocih redke, vendar predstavljajo do 15. leta starosti najpogostejši vzrok smrti. Zdravimo jih glede na vrsto, razširjenosti bolezni ter starost bolnika kirurško, s kemoterapijo in obsevanjem ali kombinacijami. Z odkrivanjem novih kemoterapevtikov in shem kombiniranega zdravljenja se je preživetje bolnikov z vsemi vrstami raka v otroštvu vidno izboljšalo. Po podatkih iz ZDA se je v zadnjih 20 letih 5-letno preživetje otrok z malignimi boleznimi povzpelo na okoli 60 odstotkov (1). Predvidevajo, da bo leta 2000 vsak tisoči odrasli človek med 20 in 30 letom bolnik z ozdravljeno maligno boleznijo.

Z naraščanjem števila ozdravljenih bolnikov z rakom in daljšanjem preživetja je postalo očitno, da zdravljenje z diferentnimi sredstvi kot sta kemoterapija in ionizirajoče sevanje povzroča tudi različne pozne zaplete. Posledice zdravljenja so tem težje, čim mlajši je otrok v času zdravljenja. Zdravljenje v zgodnjem otroštvu ima lahko posledice šele v obdobju odraščanja, zato je potrebno redno in dolgotrajno spremljanje otrokove rasti in razvoja ter drugih odstopov v kliničnem statusu.

Pozni zapleti zdravljenja malignih bolezni se lahko pojavijo na kateremkoli organu ali organskem sistemu. Za učinke kemoterapije in ionizirajočega sevanja je še posebno občutljiv endokrini sistem, zato so motnje na tem področju

zelo pogoste. Lahko so posledice neposrednega toksičnega učinka kemoterapije in sevanja, motnja v delovanju žeze pa lahko nastane tudi posredno zaradi okvare hipotalamusa ali hipofize. Najpogostejše posledice toksičnih učinkov zdravljenja malignih bolezni so motnje v delovanju spolnih žlez in ščitnice ter hipotalamusa in hipofize.

### **Učinek zdravljenja na otroško rast**

Zdravljenje raka v otroštvu lahko povzroči zastoj v rasti in zmanjša pričakovano končno višino bolnika. Na zastoj v rasti vplivajo različni dejavniki. Nehormonski so: aktivna bolezen, intenzivna kemoterapija in obsevanje, spremljajoče okužbe zaradi zmanjšane obrambne sposobnosti organizma in nezadostna prehrana. Na rast poleg motnje v izločanju ravnega hormona pomembno vpliva tudi pomanjkanje ščitničnih hormonov in zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov.

Ionizirajoče sevanje zelo pomembno prispeva k zastoj rasti prek neposrednih učinkov na rast kosti, mehkih tkiv in krvnih žil. Povzroča okvaro epifiznih hrustancev vretenc in dolgih kosti. Končna višina je odvisna od celokupnega sevanja, velikosti obsevane površine in starosti bolnika v času zdravljenja (2). Najbolj prizadene hitro rastoča tkiva, zato je zastoj v rasti najbolj očiten pri otrocih mlajših od 6 let in v času pubertetnega razvoja. Pri bolnikih z neposrednim obsevanjem hrbtenice je zastoj v rasti še posebno velik. Pogosto se razvije tudi skolioza.

Odkar se poleg radioterapije uporablja za zdravljenje malignih bolezni sistemska kemoterapija, so se odmerki sevanja zmanjšali in s tem tudi število in resnost posledic pri rastočem otroku.

Vendar pa so izkušnje pokazale, da lahko tudi zdravljenje s kemoterapijo pomembno in neodvisno vpliva na rast. Zastoj v rasti je odvisen od intenzivnosti (vrste, kombinacije, celokupne doze kemoterapevtikov) in trajanja zdravljenja (3). Domnevajo, da kemoterapevtiki zavirajo rast kosti neposredno, lahko pa povzročijo motnjo v izločanju ravnega hormona.

Davies s sodelavci je pri bolnikih, zdravljenih zaradi akutne limfoblastne levkemije (ALL) s kemoterapijo in preventivnim obsevanjem glave (ne tudi spinalnega kanala), ugotovil neproporcionalno rast, ki je posledica zastoja rasti hrbtenice in s tem sedne višine (4). Zastoj rasti hrbtenice je posledica krajšega trajanja pubertete pri bolnikih z ALL in toksičnega učinka kemoterapevtikov na rastne hrustance vretenc.

Motnja v izločanju ravnega hormona je najpogostejša posledica obsevanja glave. Pojavlja se pri odmerkih nad 18 grayev (Gy) (5). Čimvečji je odmerek ionizirajočega sevanja, tem večja je verjetnost, da pride do okvare hipotalamusa ali hipofize in krajši je interval med zdravljenjem in nastankom motnje. Največkrat je pomanjkanje ravnega hormona posledica hipotalamične motnje, saj so za okvaro hipofize potrebne zelo visoke doze ionizirajočega sevanja (>50 Gy).

Končna višina bolnikov, zdravljenih zaradi ALL v otroštvu, je pri tistih s profilaktičnim obsevanjem glave značilno nižja kot pri pri bolnikih brez obsevanja (5,

6,7). Zastoj v rasti je večji pri bolnikih, ki so bili obsevani z večjimi odmerki ionizirajočega sevanja (24 Gy) in čimmlajši so bolniki v času zdravljenja (6,7).

Zastoj v rasti postane klinično očiteno najprej 2 leti po obsevanju, zato je potrebno redno in dolgotrajno spremljanje rasti. Višino merimo vsakih 6 do 12 mesecev, meritve beležimo v percentilne krivulje in izračunavamo letne prirastke. Kadar je letni prirastek manjši kot 4 cm ali pa ugotovimo prehanjanje iz višjih na nižje percentilne krivulje, določimo serumske vrednosti ravnega hormona in ravnih faktorjev. Za to uporabljamo različne stimulacijske teste, merimo pa tudi spontano izločanje ravnega hormona v spanju. Za motnjo v izločanju ravnega hormona so značilne nizke bazalne vrednosti, ki po stimulaciji ne porastejo, in nizek serumski nivo ravnih faktorjev.

Po obsevanju glave z visokimi odmerki ionizirajočega sevanja (>35 Gy) zaradi možganskih tumorjev in profilaktičnem obsevanju glave v poteku zdravljenja ALL z nizkimi odmerki (18 do 24 Gy) se pogosto pojavlja prezgodnja puberteta (8,9). Prezgodnjo puberteto opredelimo kot pojav sekundarnih spolnih znakov (rast prsi, poraščenost po spolovilu) pri deklicah pred 8 letom starosti in pri dečkih povečanje testisov in pubično poraščenost pred 9 letom starosti. Prezgodnja puberteta je posledica aktivacije hipotalamo-hipofizno-gonadne osi zaradi hipotalamične motnje. Pri obsevanju glave z nizkimi odmerki se prezgodnja puberteta pojavlja pogosteje pri deklicah, pri visokih odmerkih ni razlike med spoloma (9), česar pa niso ugotavljali vsi avtorji (10). Starost, v kateri se prične puberteta, je odvisna od starosti v času zdravljenja maligne bolezni (9,10). Pri bolnikih s prezgodnjo puberteto po obsevanju glave je pogosto prisotna tudi motnja v izločanju ravnega hormona, ki pa je lahko zaradi povečanega pubertetnega prirastka prikrita. Prezgodnja puberteta in pomanjkanje ravnega hormona vplivata na zastoj rasti in nižjo pričakovano končno višino. Pri bolnikih, pri katerih je zaradi zastoja rasti indicirano zdravljenje z ravnim hormonom prezgodnja puberteta, zaradi vpliva na prezgodnje zapiranje ravnih špranj, skrajša možen čas zdravljenja. Zato je smiselno zdravljenje s kombinacijo ravnega hormona, s katerim rast pospešimo in sintetskimi analogi gonadotropin releasing hormona, s katerimi zavremo pubertetni razvoj in na ta način podaljšamo možnost zdravljenja z ravnim hormonom (11).

## Ščitnica

Primarna hipotiroza je znan zaplet obsevanja glave in vratu. Pogostnost pojavljanja in stopnja okvare sta odvisni od doze ionizirajočega sevanja. Vrh pojavljanja hipotiroze je od 2. do 4. leta po koncu obsevanja, vendar pa se lahko pojavi tudi po več kot 25 letih (12). Dodatni dejavniki tveganja za okvaro ščitnice so nizka starost v času zdravljenja, kemoterapija in uporaba jodnih kontrastnih sredstev.

Hipotiroza je lahko klinično manifestna ali pa kompenzirana (latentna hipotiroza). Pri primarni hipotirozi so ščitnični hormoni v krvi znižani ob povišanem TSH (tiroideo stimulirajoči hormon). Pri latentni hipotirozi je koncentracija ščitničnih hormonov normalna ob povišanem TSH. V obeh primerih TSH ob stimulacijskem testu izrazito poraste. Potrebno je nadomestno zdravljenje s tiroksinom.

Obsevanje ščitnice je povezano tudi s povečanim tveganjem za nastanek benignih in malignih tumorjev ščitnice in avtoimune hipertiroze (12). Tucker in sodelavci so ugotovili, da obstaja pri otrocih z obsevanjem ščitnice, v primerjavi s populacijo zdravih otrok, 53-krat večje tveganje za pojav karcinoma ščitnice. Tveganje je tem večje, čim mlajši je otrok v času zdravljenja in narašča z intervalom od zdravljenja maligne bolezni (13). Zato je potrebno redno spremljati klinični status ščitnice. Vsaj enkrat letno je potrebno določiti ščitnične hormone in TSH, ščitnična protitelesa in tiroglobulin.

Obsevanje glave zaradi možganskih tumorjev, tumorjev obraza in nazofaringsa prizadane tudi hipotalamo-hipofizno os in povzroča sekundarno oz. terciarno hipotirozo. Do nastanka motnje pride šele pri odmerkih ionizirajočega sevanja, ki so večji od 40 Gy. Constine in sodelavci so ugotovili sekundarno ali terciarno hipotirozo pri 65 odstotkov bolnikov, s povprečno dozo 57 Gy (14).

Sekundarna in terciarna hipotiroza nimata izrazitih kliničnih značilnosti. Že samo izrazit porast telesne teže in letargija sta lahko znak dolgotrajne neprepoznane motnje. Pri otrocih se lahko kaže tudi kot zastoj v rasti in zapoznel pubertetni razvoj.

S preiskavami ugotovimo nizek celokupni ali prosti tiroksin v krvi ter normalno bazalno vrednost in porast TSH po stimulaciji.

### **Nadledvičnici**

Motnja v izločanju adrenokortikotropnega hormona (ACTH) in s tem posledična motnja v delovanju nadledvičnic je izredno redka, saj so za njen nastanek potrebni zelo visoki odmerki ionizirajočega sevanja. Pri odmerkih, ki presegajo 50 Gy, je incidenca 18 do 35 odstotkov. Za sekundarni hipokorticism so značilni hipoglikemija na tešče, letargija in razredčitvena hiponatremija.

### **Prolaktin**

Obsevanje glave z visokimi dozami sevanja lahko povzroči tudi povečano izločanje prolaktina, zaradi okvare hipotalamičnih centrov, ki inhibirajo njegovo izločanje. Hiperprolaktinemija je redek zaplet pri otrocih (14). Nanjo moramo pomisliti ob pozni puberteti ali zastoj pubertetnega razvoja, galaktoreji in amenoreji pri ženskah ter zmanjšanem libidu in impotenci pri moških. V tem primeru pride v poštev zdravljenje z dopaminskimi agonisti.

### **Spolne žleze**

Kemoterapija in ionizirajoče sevanje imata izrazit toksični učinek na gonade. Ta je odvisen od načina zdravljenja (kemoterapija, obsevanje, kombinacija), kumulativne doze in trajanja terapije, bolnikovega spola in starosti ter stopnje pubertetnega razvoja. Alkilirajoča sredstva (npr. ciklofosfamid, klorambucil) in kombinacija nitrosouree s prokarbazinom, vinblastinom, citarabinom in cisplatinom so kemoterapevtiki, katerih toksični učinek na gonade je največji.

Znano je, da kemoterapija in radioterapija povzročata okvaro gonad pri odraslih moških. Dolgo je prevladovalo mnenje, da so gonade v obdobju pred pričetkom pubertete zaščitene pred toksičnimi učinki kemo- in radioterapije. Vendar

se je izkazalo, da do okvare gonad lahko pride tudi že v predpubertetnem obdobju (15). Pri odraslih z lezijo gonad ugotovimo v krvi povišane gonadotropine in nizke vrednosti spolnih hormonov. Pri otrocih v predpubertetnem obdobju so vrednosti gonadotropinov in spolnih hormonov nizke, ker še ni bilo predhodne aktivacije hipotalamo-hipofizne osi.

## Testisi

V testisih odraslih moških nastajajo v semenskih kanalčkih semenčice (spermatogeneza), Leydigove celice, ki se nahajajo v intersticiju, pa sintetizirajo testosteron, ki vpliva na razvoj sekundarnih spolnih znakov. Okvaro germinalnega tkiva testisov (germinalna aplazija) s posledično oligo- (manj kot 20 milijonov spermijev v 1 ml) in azospermijo (manj kot 100 spermijev v 1 ml) lahko povzročijo že zelo nizki odmerki ionizirajočega sevanja (100cGy). Klinično jo enostavno dokažemo z merjenjem volumna testisov s Praderjevim orhidometrom ali ultrazvočno preiskavo testisov. Pri odraslih bolnikih z oligo- ali azospermijo je volumen testisov manjši od 15 ml, v krvi je povišan folikle stimulirajoči hormon (FSH) (16). Okvara je lahko reverzibilna, s prehodno oligospermijo in minimalno povišano vrednostjo FSH. Število spermijev se najhitreje normalizira približno v 3 mesecih po končanem zdravljenju, lahko pa oligo- ali azospermija traja tudi več let. Do ireverzibilne okvare germinalnega tkiva pride že, kadar je gonada obsevana z odmerkom v velikosti 600 cGy. Okvara gonad je pri frakcioniranem obsevanju večja v primerjavi z enkratnim visokim odmerkom, kar je ravno obratno kot pri drugih organskih sistemih.

Radioterapija neposredno poškoduje tudi Leydigove celice in s tem tvorbo in izločanje testosterona, kar se kaže z odsotnostjo ali zapoznelim pubertetnim razvojem, slabo razvitimi sekundarnimi spolnimi znaki ter nizkimi vrednostmi testosterona ob povišanem luteinizirajočem hormonu (LH). Po stimulaciji testisov s horionskim gonadotropinom testosteron ne poraste. Shalet in sodelavci so ugotovili, da obsevanje testisov zaradi relapsa ALL z odmerki 24 do 25 Gy povzroča ireverzibilno okvaro Leydigovih celic testisov (17). Zato je potrebno spremljanje razvoja in v primeru, da se sekundarni spolni znaki ne pojavijo, v starosti 12 do 13 let pričeti nadomestno zdravljenje s testosteronom. Tudi normalni pubertetni razvoj, normalna raven serumskega testosterona in povišana bazalna vrednosti LH z visokim porastom po stimulaciji (hiperekscitabilnost), kažejo na lezijo Leydigovih celic. Pri teh bolnikih ponavadi nadomestno zdravljenje ni potrebno, potrebno pa je spremljanje.

Odrasli bolniki s Hodgkinovo boleznijo (HB), ki prejmejo vseh 6 ciklov kemoterapije MOPP, imajo azospermijo in so praviloma sterilni. Tudi zdravljenje HB v predpubertetnem obdobju povzroči okvaro germinalnega tkiva in motnjo spermatogeneze, kar dokazuje, da testis tudi v predpubertetnem obdobju, ko še ni aktiven, ni zaščiten pred škodljivimi učinki kemoterapije (15). Tudi zdravljenje drugih vrst raka s kombinacijo kemoterapije in obsevanja pogosto okvarja germinalne (73 odstotkov) in tudi Leydigove celice (46 odstotkov) (15). Okvara je največkrat ireverzibilna. Kadar je reverzibilna, se spermatogeneza povrne najkasneje v 2 do 4 letih.

## Ovariji

Ovariji deklic v predpubertetnem obdobju in adolescenci so manj občutljivi za toksične učinke kemoterapije in obsevanja kot gonade odraslih žena in moških. Njihovo okvaro povzročajo največkrat visoki odmerki ionizirajočega sevanja, lahko pa tudi visoki odmerki alkilirajočih sredstev. Motnje v delovanju gonad se pogosteje pojavljajo pri ženskah po 40. letu starosti (18).

Odsotnost sekundarnih spolnih znakov in zapoznena puberteta, primarna ali sekundarna amenoreja, motnje menstrualnega ciklusa, sterilnost, zgodnja menopavza in posledična osteoporozna so klinične značilnosti okvare gonad pri ženskah v različnih starostnih obdobjih.

Za oceno delovanja gonad je potrebna natančna anamneza o menstrualnem ciklusu, klinični pregled, določitev bazalnih vrednosti gonadotropinov in estradiola 8. dan (6. do 10) ciklusa ter ultrazvočni pregled maternice in jajčnikov za oceno velikosti, prisotnosti foliklov v jajčnikih in endometrija v maternici.

Da bi preprečili škodljive učinke kemoterapije in sevanja, moramo uporabiti čim manjše še učinkovite odmerke, jajčnike čim bolj zaščititi (zasloni) ali predstaviti iz obsevalnega polja, če je to mogoče.

Kadar v starosti, ko normalno pričakujemo puberteto, ni razvoja sekundarnih spolnih znakov, je potrebno nadomestno zdravljenje z estrogeni. Dozo estrogenov postopoma večamo, tako da bolnicam omogočimo tudi normalno rast in pričakovano končno višino.

## Sekundarni, terciarni hipogonadizem

Posledica obsevanje glave z visokimi odmerki ionizirajočega sevanja zaradi možganskih tumorjev lahko povzroči motnjo hipotalamo-hipofizne osi in s tem tudi izločanja gonadotropinov (LH, FSH). Posledica je sekundarni ali terciarni hipogonadizem, ki je po pogostosti pojavljanja takoj za motnjo v izločanju rastnega hormona. Pri odmerkih večjih od 50Gy se pomanjkanje gonadotropinov pojavlja v 20 do 50 odstotkih. Klinično se kaže kot odsotnost pubertete, primarna ali sekundarna amenoreja. V krvi ugotovimo nizke vrednosti LH, FSH in spolnih hormonov. V času pričakovanega pričetka pubertete je potrebno nadomestno zdravljenje s spolnimi hormoni. V primeru sterilnosti se za stimulacijo ovulacije pri ženskah in spermatogeneze pri moških uporabljajo gonadotropini.

## Zaključek

Iz domačih in tujih izkušenj pri zdravljenju malignih bolezni sledi, da je po uspešnem zdravljenju s kemoterapijo, obsevanjem ali kombinacijo obeh potrebno dolgotrajno in redno spremljanje rasti, razvoja in tudi delovanja žlez z notranjim izločanjem po smiselno sestavljenih protokolih. Nujno je sledenje ščitnice zaradi možnosti vznika sekundarnih novotvorb.

## Literatura

1. Young JL, Gloeckler L, Silveberg E et al. Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986;58:598.
2. Papadakis V, Tan C, Heller G, Sklar C. Growth and final height after treatment for childhood Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:172-6.
3. Clayton PE, Morris-Jones PH, Shalet SM, Price DA. Growth in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1988;1:460-2.
4. Davies HA, Didcock E, Didi M, Ogilvy-Stuart A, Wales JKH, Shalet SM. Disproportionate short stature after cranial irradiation and combination chemotherapy for leukaemia. *Arch Dis Child* 1994;70:472-5.
5. Stubberfield TG, Byrne GC, Jones TW. Growth and growth hormone secretion after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995;17:167-71.
6. Sklar C, Mertens A, Walter A et al. Final height after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr* 1993;123:59-64.
7. Katz JA, Pollick BH, Jacaruso D, Morad A. Final attained height in patients successfully treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1993;123:546-52.
8. Leiper AD, Stanhope R, Kitching P, Chessells JM. Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1987; 62:1107-12.
9. Ogilvy-Stuart al, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1282-6.
10. Oberfield SE, Soranno D, Nirenberg A et al. Age at onset of puberty following high-dose central nervous system radiation therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150:589-92.
11. Saggese G, Cesaretti G, Barsanti S, Rossi A. Combination treatment with growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogs in short normal girls. *J Pediatr* 1995;126:468-73.
12. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325:599-605.
13. Tucker MA, Morris Jones PH, Boice JD et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. *Cancer Res* 1991;51:2885-8.
14. Constone LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328:87-94.
15. Mustieles C, Munoz A, Alonso M et al. Male gonadal function after chemotherapy in survivors of childhood malignancy. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:347-51.
16. Müller HL, Klinkhammer-Schalke M, Seelbach-Göbel, Hartman AA, Kühl J. Gonadal function of young adults after therapy of malignancies during childhood and adolescence. *Eur J Pediatr* 1996;155:763-9.
17. Shalet SM, Horner A, Ahmed SR, Morris-Jones PH. Leydig cell damage after testicular irradiation for lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1985;13:65-68.
18. Stillman RJ, Schiff I, Schinfeld J. Reproductive and gonadal function in the female after therapy for childhood malignancy. *Obstet Gynecol.* 1982;37:385-93.