

ENDOKRINOLOŠKE POSLJEDICE LIJEČENJA MALIGNOMA U DJECE - TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

GORDANA STIPANČIĆ*

U posljednjih tridesetak godina napredak u terapiji malignih bolesti povećao je postotak petogodišnjeg preživljavanja u djece oboljele do 15. godine života na 79%. Međutim određen broj djece koje su preživjele imat će jednu ili više posljedica osnovne bolesti i/ili liječenja. Endokrinološki poremećaji prisutni su u više od trećine preživjelih bolesnika i najčešće uključuju smanjen rast zbog deficita hormona rasta, preuranjeni ili zakašnjeni pubertet, insuficijenciju gonada i bolest štitnjače. Koji će se poremećaj razviti ovisi o vrsti i lokalizaciji tumora, protokolu liječenja, te dobi u kojoj je bolest započela. Zbog toga je nužno djecu koja su liječena zbog maligne bolesti i endokrinološki pratiti, prvenstveno njihov rast i spolni razvoj, kako bi se pravovremeno utvrdili mogući endokrinološki poremećaji te započelo liječenje.

Deskriptori: MALIGNA BOLEST U DJECE, PREŽIVLJAVANJE, ENDOKRINOLOŠKE POSLJEDICE

UVOD

U posljednjih tridesetak godina napredak u liječenju malignih bolesti značajno je povećao postotak preživjelih. U djece oboljele do 15. godine života petogodišnje preživljavanje poraslo je na 79%, te se procjenjuje da je 2002. godine jedna od 700 mladih odraslih osoba preboljela malignu bolest u djetinjstvu (1, 2). Najčešće maligne bolesti dječje dobi su akutna limfoblastična leukemija (ALL), non Hodgkinov limfom, tumori mozga i Wilmsov tumor, a u adolescenciji i ranoj odrasloj dobi po učestalosti prednjači Hodgkinov limfom (2). Protokoli koji se koriste u liječenju malignih bolesti uključuju operativni pristup, kemoterapiju i zračenje. Dugogodišnje iskustvo i prospektivno praćenje učinaka ali i kasnih posljedica koje svaki protokol ima nalažu potrebu odabira i prilagodbe liječenja svakom djetetu kako bi se spriječili nega-

tivni učinci kao što su kardiotsičnost, sekundarna maligna bolest, poremećaj neurokognitivnih funkcija, neuropatija i endokrinološki poremećaji.

Procjenjuje se da od osoba koje su preživjele malignu bolest 30% nema posljedice, 40% ima endokrinološke ili metaboličke poremećaje, a nešto manji postotak neurokognitivni deficit, poremećaje sluha, vida, kardiopulmonalne ili gastrointestinalne poremećaje (3). Ovaj članak sumirat će endokrinološke poremećaje koji se mogu razviti u djece ili odraslih osoba liječenih zbog maligne bolesti zbog čega je praćenje takvih bolesnika nužno s ciljem pravovremenog dijagnosticiranja mogućih poremećaja te uvođenja terapije.

Najčešći endokrinološki poremećaji koji se mogu razviti kao kasna posljedica liječenja maligne bolesti uključuju poremećaj osovine hipotalamus-hipofiza s poremećajem rasta te disfunkcijom izvršnih endokrinih žlijezda, insuficijenciju gonada s poremećajem hormonalne i reproduktivne funkcije, disfunkciju štitne žlijezde, debljinu i osteoporozu. Koji će se endokrinološki poremećaj razviti ovisi o vrsti i lokalizaciji tumorske bolesti,

te protokolu liječenja, a važnu ulogu ima i dob djeteta u kojoj je tumorska bolest započela (Tablica 1).

POREMEĆAJ RASTA I PUBERTETSKOG RAZVOJA ZBOG OŠTEĆENJA HIPOTALAMO/ HIPOFIZARNE OSOVINE

Poremećaj rasta

Rast ovisi o sekreciji hormona rasta, dobi u kojoj je započeo pubertet ali i brojnim drugim faktorima na koje tumorska bolest i protokol liječenja mogu imati učinak. Zbog toga etiologija smanjena rasta u djece liječene zbog maligne bolesti uključuje lokalizaciju tumora, pothranjenost, hormonalni deficit (hormon rasta i tiroksin), preuranjeni pubertet, zračenje i kemoterapiju. Djeca s tumorom mozga najizloženija su riziku deficita različitih hipotalamo/hipofizarnih hormona čak i kada je tumor udaljen od te regije. U 66% djece s intrakranijalnim tumorom potvrđena je endokrina disfunkcija prije početka radioterapije. Od toga 38% ima deficit hormona rasta (HR). Učestalost deficita HR ovisi o lokalizaciji tumora i najčešća je kod supratentorijskih tumora. Endokrini poremećaji potvrđeni su i u 47% bolesnika s tumorom stražnje lubanjske jame (4).

*Klinika za pedijatriju
KB "Sestre milosrdnice"

Adresa za dopisivanje:
Prim. mr. sc. Gordana Stipančić
Klinika za pedijatriju
KB "Sestre milosrdnice"
10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29
E-mail: gordana.stipancic@zg.t-com.hr

Tablica 1.
Najčešće endokrinološke posljedice nakon liječenja maligne bolesti u dječjoj dobi

Table 1
The most prevalent endocrine late effects after cancer therapy in childhood

Sistem/(System)	Terapija/(Therapy)	Posljedice/(Consequences)
Rast (Growth)	Kranijalno zračenje (Cranial XRT)	Oštećenje sekrecije HR (Impaired GH secretion) Preuranjeni pubertet (Precocious puberty)
	Spinalno zračenje (Spinal XRT)	Oštećenje rasta kralježnice (Impaired spinal growth) Neproporcionalnost (Disproportion)
	Kemoterapija (Chemotherapy)	Pojačava učinak zračenja (Potentiation of XRT effect) Oštećuje sekreciju HR (Impaired GH secretion)
Hipotalamo-hipofizarna osovina (Hypothalamo-pituitary axis)	Kranijalno zračenje (Cranial XRT)	Deficit HR (GH deficiency) Deficit LH/FSH (LH/FSH deficiency) Preuranjeni/rani pubertet (Precocious/early puberty) Deficit TSH, ACTH (TSH, ACTH deficiency) Hiperprolaktinemija (Hyperprolactinemia)
Štitnjača (Thyroid gland)	Zračenje vrata ili zračenje cijelog tijela (Neck XRT or total body irradiation)	Hipotireoza (Hypothyroidism) Hipertireoza (Hyperthyroidism) Beningni i maligni čvorovi (Benign and malignant nodules)
Gonade (Gonads)	Lokalno zračenje, spinalno zračenje, zračenje cijelog tijela i kemoterapija (Local XRT, spinal XRT, total body irradiation and chemotherapy)	Muškarci: oligo-azoospermija, neplodnost, insuficijencija Leydigovih stanica (Males: oligo-azoospermia, sterility, Leydig-cell insufficiency) Žene: deficit estrogena, amenoreja, preuranjena menopauza, neplodnost (Females: estrogen deficiency, amenorrhea, premature menopause)

HR-hormon rasta, LH/FSH gonadotropini, TSH tireotropni hormon, ACTH adrenokortikotropni hormon, GH growth hormone, LH/FSH gonadotropic hormones, TSH thyroid-stimulating hormone, ACTH adrenocorticotrophic hormone, XRT radiation therapy

Poremećaj u funkciji hipotalamo-hipofizarne osovine najčešće uzrokuje kranijalno zračenje, a može rezultirati deficitom HR, preuranjenim ili zakašnjelim pubertetom i panhipopituitarizmom. Češće nastaje poremećaj na nivou hipotalamusa ali može nastati i insuficijencija hipofize (1). Stupanj oštećenja direktno je ovisan o dozi zračenja. Kranijalno zračenje koje obuhvaća regiju hipotalamusa i hipofize dozom od 18-24 Gy izazvat će izolirani deficit HR, doza 30-50 Gy uz

deficit HR može izazvati i deficit gonadotropina, tireotropnog (TSH) ili kotrikotropnog (ACTH) hormona, a zračenje dozom >60 Gy panhipopituitarizam (5).

Prosječni gubitak završne visine u djece koja su bila kranijalno zračena dozom između 18 i 24 Gy varira između 0,9 i 1,4 SD. Niža završna visina češća je u djece koja su tijekom zračenja bila mlađa, imala intenzivniji protokol kemoterapije, ranije ušla u pubertet te imala niže roditelje (6). Gotovo 100% djece

zračene dozom >30 Gy imati će snižen dogovor HR u ITT (inzulinom izazvana hipoglikemija) između 2. i 5. godine nakon zračenja i u sve djece značajno će se smanjiti završna visina (7). Kako je zaostajanje rastom progresivno gubitak visine do ulaska u pubertet iznositi će 1 SD, a završna visina biti će smanjena za 2 SD. Što je doza zračenja viša progresija zaostatka u rastu biti će brža (7, 8).

Protokoli liječenja koji uključuju uz kranijalno i spinalno zračenje mogu dodatno narušiti završnu visinu, ali uzrokovati i neproporcionalni rast sa smanjenim gornjim segmentom zbog oštećenja rasta kralježnice. Deficit završne visine u tih bolesnika iznosi 2-3 SD i veći je ako je zračenje provedeno prije 6. godine života (6, 9). Djeca u koje je transplantaciji koštane srži prethodilo zračenje cijelog tijela (TBI) također su izložena riziku smanjena rasta. Stupanj poremećaja ovisi o dozi zračenja i podijeljenosti ukupne doze. Jednokratno zračenje od 10 Gy može smanjiti rast. Završna visina prosječno je manja za 1 SD uz smanjeni gornji segment, a u 30% bolesnika zabilježen je i deficit HR (6).

Kliničke studije kao i prethodna istraživanja na životinjama potvrdile su da je hipotalamo/hipofizarna osovina u mlađe djece daleko radiosenzitivnija nego u starije, odnosno odraslih. U studiji provedenoj u djece i odraslih 2,8 godina nakon TBI sa 1000 do 1320 cGy svih 18 odraslih imalo je normalan odgovor HR u ITT dok je nakon 2,4 godine iste terapije 15 od 29 djece imalo nedovoljan odgovor HR u ITT (10, 11). U 3 od 15 djece prethodno zračenje kranijuma može se smatrati odgovorno za razvoj deficita, ali preostalo 12 djece bilo je izloženo samo TBI.

Posljedica kranijalnog zračenja nije samo nedovoljan odgovor HR u farmakološkim testovima već i neurosekretorna disfunkcija HR. Obilježena je smanjenom spontanom, fiziološkom sekrecijom HR uz očuvan odgovor HR u stimulacijskim testovima (12). Zbog toga učestalost deficita HR uzrokovanog zračenjem može biti i podcijenjena jer ovisi i o načinu ispitivanja, da li se procjenjuje spontana sekrecija ili fiziološki odnosno farmakološki stimulirana sekrecija. Prevladava mišljenje da zračenje dozama od 18-24 Gy češće izazivaju neurosekretornu disfunkciju odnosno poremećaj spontane sekrecije dok više doze, >27 Gy, obično izazivaju deficit i spontane i stimulirane sekrecije HR (13).

Poremećaj spontane sekrecije prevladava u prvim godinama nakon radioterapije s porastom incidencije deficita HR dokazanog farmakološkim testovima

u kasnijim godinama. Ukoliko je terapija zračenjem kombinirana s kemoterapijom zaostatak u rastu biti će veći nego ako je korišteno samo zračenje. To ukazuje na njihov sinergistički učinak na zaostatak u rastu. Jačina zaostatka u rastu ovisi i o dobi u kojoj je liječenje provedeno s težim posljedicama u djece koja su zračena u mlađoj dobi. Kemoterapija nema učinak na disproporciju koju izaziva spinalno zračenje (14). Prema novim podacima i izolirana kemoterapija može uzrokovati deficit HR te zaostajanje u rastu (15).

Dijagnoza deficita HR u djece liječene zbog maligne bolesti

Kontrola rasta mora biti sastavni dio praćenja sve djece oboljele od tumorske bolesti, a posebno one s tumorima mozga, te djece koja su tijekom liječenja bila zračena. Mjerenje stojeće i sjedeće visine potrebno je provoditi svakih 3-6 mjeseci. Naime u djece liječenje kraniospinalnim zračenjem oštećenje rasta kralježnice, te zbog toga smanjena ukupna visina biti će veća nego poremećaj rasta ekstremiteta. Brzina rasta vrlo je osjetljiv pokazatelj sekrecije HR. Ukoliko je brzina rasta tijekom godine dana ispod 25 cm za dob i spol ili ukoliko visina pokazuje pad za više od 1 SD treba posumnjati na deficit HR.

Farmakološki testovi stimulacije sekrecije HR moraju se interpretirati s oprezom budući da je u zračenih bolesnika češće prisutan lažno negativan rezultat, odnosno sam test dokazuje zadovoljavajuću sekreciju HR. Najosjetljiviji način detekcije deficita HR bio bi 24-satno određivanje spontane sekrecije HR što se ne provodi rutinski. Zbog toga osnovni kriterij u dijagnostici deficita HR ostaju rezultati antropometrijskih mjerenja, odnosno pad brzine rasta, te nedovoljan odgovor HR u farmakološkom testu stimulacije. Zlatni standard i nadalje je ITT koji se smatra i najosjetljivijim testom za utvrđivanje zračenjem uzrokovanog deficita HR. Kako je granica ispod koje odgovor HR predstavlja deficit arbitrarna i podložna promjenama danas se većinom uzima važećom ona od 7 µg/l (16).

Snižena razina inzulinu sličnog faktora rasta I (IGF I) i veznog proteina 3 za IGF (IGFBP3) ukazuje na deficit HR ali može biti prisutna i u djece s malnutricijom, hipotireozom, dijabetesom, bolestima bubrega i jetre. Nasuprot tome razina IGF I i/ili IGFBP3 odgovarajuća dobi i spolu ispitanika zabilježena je i uz jasan deficit HR te sve parametre treba procjenjivati u sklopu kliničke slike odnosno brzine rasta (8).

Zaključno se može reći da ukoliko je dijete bilo izloženo zračenju uputno je učiniti standardne stimulacijske testove i ukoliko je odgovor HR izostao uvesti terapiju HR bez obzira na brzinu rasta. Ukoliko je sekrecija HR uredna, a brzina rasta odgovarajuća stupnju pubertetskog razvoja potrebno se daljnje praćenje rasta te ponavljanje stimulacijskih testova jednom godišnje. Ukoliko je brzina rasta snižena unatoč urednom odgovoru HR u stimulacijskim testovima može se raditi o poremećaju neurosekrecije HR. U tom slučaju ili je potrebno ispitati spontanu sekreciju hormona rasta ili uvesti terapiju HR i promatrati odgovor na liječenje (16). U djece koja su liječena kraniospinalnim zračenjem rast treba procijeniti i brzinom rasta donjih ekstremiteta odnosno donjeg segmenta jer je to najbolji pokazatelj sekrecije HR.

Terapija HR u djece s deficitom HR uslijed zračenja

Vjerojatnost recidiva primarne tumorske bolesti najveća je u prve 2 godine po završetku terapije. Zbog toga se u tom razdoblju terapija HR ne preporuča jer bi se eventualni recidiv primarne bolesti mogao povezivati s primjenom HR. Razumnim se smatra 2 godine nakon dovršenja primarne terapije razmotriti potrebu primjene HR u sve djece koja su bila liječena zbog tumora mozga, odnosno zbog maligne bolesti bila izložena kranijalnom zračenju koje je uključivalo hipotalamo-hipofizarnu regiju, posebno ako je doza zračenja bila veća od 30 Gy. U nekim centrima terapija se uvodi bez provođenja testova pa čak i bez pokazatelja smanjene brzine rasta (16, 17).

Većina bolesnika liječenih zbog maligne bolesti ne postižu konačnu visinu iznad 50 centile, a više od pola ih

je visinom ispod 3 c unatoč terapiji HR (14). Razočaravajući rezultati dijelom su posljedica kasnog uvođenja terapije HR, te u ranijim studijama lošom shemom terapije. Novija istraživanja pokazuju bolje rezultate sa znatnijim poboljšanjem završne visine što može biti posljedica ranijeg uvođenja terapije po završetku zračenja, odnosno bolje sheme liječenja (18).

Nekoliko studija je pokazalo da je kratkoročan odgovor na terapiju HR u kranijalno zračenih bolesnika moguće usporediti s onim u bolesnika sa idiopatskim deficitom HR. Međutim nastavak terapije HR do završetka rasta ne dovodi do potpunog oporavka visine u zračenih bolesnika. Ipak terapija HR podržava centilnu krivulju na kojoj je započeta dok u onih u kojih se terapija ne provodi dolazi do daljnjeg zaostajanja u rastu s razvojem nanosomije. Čini se da je uloga terapije HR u zračenih bolesnika prvenstveno u sprečavanju daljnjeg gubitka visine prije nego postizanja normalizacije odnosno zamaha rasta što je normalno u djece s idiopatskim deficitom HR. Dok u idiopatskom deficitu HR razlika u visini na kraju liječenja između liječenih i neličenih nerijetko prelazi 2 SD u zračenih osoba obično je manja od 0,3 SD (16).

Faktori koji doprinose suboptimalnom odgovoru na terapiju su uz kasno uvođenje ili neadekvatno provođenje terapije HR i spinalno zračenje odnosno preuranjen ili rani pubertet. Uobičajeno je da se efekt terapije HR podjednako manifestira na kralježnici i ekstremitetima tako da ne dolazi do neproporcionalnog rasta u bolesnika sa klasičnim deficitom HR. Spinalno zračenje dovodi do poremećaja u rastu kralježnice na koji HR nema pozitivan učinak. Iako HR sprječava daljnji gubitak visine potičući prvenstveno rast ekstremiteta pogoduje razvoju neproporcionalnog rasta.

Za razvoj puberteta s adekvatnim zamahom rasta nužna je intaktna gonadotropna i somatotropna osovina. Tijekom puberteta dnevna produkcija HR se gotovo udvostručuje. Djeca sa deficitom HR ulaze u pubertet kasnije i ne postižu uobičajeni pubertetski zamah rasta. Zbog toga je tijekom puberteta dozu HR potrebno povećati (19). Takav

terapijski pristup trebalo bi posebno slijediti u bolesnika liječenih kranijalnim zračenjem budući da oni pokazuju sklonost ubrzanom koštanom dozrijevanju i bržoj progresiji puberteta. Za sada takav način terapije u djece koja su tretirana kranijalnim zračenjem nije ispitan (16). Drugi mogući pristup uključuje uvođenje agonista gonadotropin rilizing hormona (GnRH) uz terapiju HR kako bi se usporila progresija puberteta i odgodilo zatvaranje epifiznih pukotina, te tako produžilo vrijeme pozitivnog učinka terapije HR. Takav pristup naročito je prihvatljiv u djece s preuranjenim ili ranim pubertetom te deficitom HR. Dokazi o pozitivnom učinku takve terapije kroz prospektivnu, randomiziranu, kontroliranu studiju ne postoje. Ograničena zapažanja postoje koja govore da se bolja krajnja visina postiže s ovakvom kombiniranom terapijom u djece koja su tretirana samo kranijalnim zračenjem. U one koja su primala kraniospinalno zračenje budući da se učinak očituje samo u boljem rastu ekstremiteta bez utjecaja na rast kralježnice povećava se disproporcija tijela (16, 20).

Rizik za recidiv primarnog tumora te razvoj sekundarnog tumora uz terapiju HR

Terapija HR je sigurna i bez značajnih je negativnih učinaka, međutim i nadalje ostaje pitanje da li terapija HR može povećati rizik razvoja primarne tumorske bolesti ili u liječenih zbog tumorske bolesti recidiv primarnog procesa odnosno stvaranje sekundarnog tumora. HR ostvaruje svoj učinak direktno i autonomno, te preko svog najznačajnijeg posrednika IGF I. Neki podaci ukazuju da HR može imati ulogu u kancerogenezi. Receptori za HR dokazani su na normalnim ali i transformiranim humanim stanicama, a studije in vitro pokazale su da HR primijenjen u farmakološkim dozama uzrokuje transformaciju normalnih stanica i proliferaciju leukemičnih stanica (21).

Većina radova međutim publicirana na tu temu ukazuje da sistem IGF I prije nego sam HR ima vodeću ulogu u razvoju i/ili podržavanju tumorske bolesti. IGF I, njegovi vezni proteini (IGF BP)

te receptori (IGF IR) imaju važnu ulogu u procesu proliferacije i diferencijacije stanice, snažan su mitogen i inhibitor apoptoze. Većina fizioloških efekata IGF I posredovana je njegovim receptrom, IGF-IR koji je prisutan u mnogim vrstama tumora. Zbog toga se i nastoji potaći razvoj citostatika čije je djelovanje usmjereno upravo na IGF-IR (22, 23). Za razliku od toga IGF BP, naročito IGF BP 3, može inhibirati učinak IGF I na tumorsku stanicu kao i potaći apoptozu tumorske stanice direktno i neovisno o IGF I (24, 25).

Mnoge su epidemiološke studije ukazale na povezanost visoke koncentracije IGF I i pojavnost mnogih češćih tumora odrasle dobi, primjerice Ca prostate, pluća, kolona i dojke. Iako rezultati svih studija nisu podudarni većina podataka ukazuje da su povišena razina IGF I i snižena razina IGF BP 3 pokazatelj povećanog rizika za razvoj tumorske bolesti (25). Iako je problem još uvijek kontraverzan postoje podaci koji podupiru veću pojavnost tumora GI trakta u akromegaliji, prvenstveno se to odnosi na adenomatoznu polipozu kolona (26). Budući da upotreba HR općenito rezultira povećanjem razine i IGF I i IGFBP 3 omjer IGF I/IGFBP 3 trebao bi biti u okvirima niskog rizika za tumorsku bolest (24). Međutim HR samo je jedan od faktora koji utječe na razinu IGF I. Tu su i brojni drugi, neovisni o HR, poput prehrane, hormona štitnjače, kroničnih bolesti.

Rizik za recidiv primarnog tumora - Više postmarketinških studija pokrenuto je sa svrhom prikupljanja kliničkih iskustava s terapijom HR, te ispitivanja u kojoj mjeri dolazi do recidiva različitih vrsta primarnih tumora i da li terapija HR značajno utječe na incidenciju tih pojava. Posljednjih godina objavljeno je više studija koje su ispitivale rizik recidiva primarne tumorske bolesti u djece liječene HR. Ukupni rezultati tih studija ne ukazuju da bi terapija HR povećala rizik za recidiv primarnog tumora. Rezultati 10 godišnje KIGS studije (The Kabi International Growth Study) koja uključuje 25977 bolesnika upućuju da je recidiv kraniofaringeoma u onih liječenih HR 10,3% (64/624 bolesnika) što je isto ili čak manje nego u do tada objavljenim podacima (27).

U NCGS (The National Cooperative Growth Study) bazu podataka uključeno je 19010 bolesnika od kojih 1262 djece ima anamnezu prethodnog tumora mozga. Vrsta tumora specificirana je u 947 (75%) djece. Učestalost recidiva glioma bila je 20%, meduloblastoma 7,2% što je niže nego u općoj populaciji. Ukupno recidiv tumora mozga zabilježen je u 6,6% djece tijekom 6115 bolesničkih godina. Međutim osnovna zamjerka toj velikoj studiji je u nepotpunosti podataka budući da se za 25% bolesnika ne zna vrsta tumora, a za neke bolesnike nedostaje godina kada je bolest započela. Unatoč tome generalni zaključak studije je da terapija HR ne povećava rizik recidiva bolesti u djece s tumorom mozga (28).

U studiji Sklara i suradnika od 13-539 bolesnika 361 je liječen HR. Nakon prilagodbe prema dobi, zračenju i kemo-terapiji, rizik za recidiv primarne bolesti nije bio povećan neovisno o vrsti primarnog tumora (tumori mozga, leukemija, rabdomiosarkom ili neuroblastom) (29). Zaključno se može reći da recidivi tumora, naročito meduloblastoma i glioma u djece koja su liječena HR nije veći nego u općoj populaciji. Ipak i nadalje preporuke koje dolaze od Growth Hormone Reserch Society upućuju da liječenje HR bude primijenjeno u djece koja slabo rastu zbog deficita HR uzrokovanog primarnim tumorom mozga ili radioterapijom tek nakon godine dana praćenja, kada je tumorski proces u remisiji ili barem stacionaran. Cilj takvih preporuka je započeti terapiju u djece s poremećajem rasta kada je vjerojatnost recidiva bolesti manja, ali kada poremećaji rasta još nisu veliki (30).

Rizik za razvoj sekundarnog tumora
- Osobe koje su preživjele tumorsku bolest, a naročito djeca, izložene su povećanom riziku za razvoj sekundarnog tumora kasnije tijekom života. Sekundarni tumor je histološki različit od primarnog a javlja se najranije 2 mjeseca nakon dijagnoze primarnog tumora. Javlja se u preko 3% preživjelih i do 20 godina nakon primarne dijagnoze. Faktori rizika koji dovode do sekundarnog tumora su genetski, dob, ženski spol te primarna terapija (radioterapije i alkilirajući citostatiki) koji su kancerogeni.

Dvije nedavne studije ispitale su utjecaj terapije HR na pojavnost sekundarnog tumora u djece preživjele primarnu tumorsku bolest. Važno je naglasiti da je to teško područje za ispitivanje budući da je incidencija sekundarnih tumora niska (oko 3%, 20 godina nakon primarne dijagnoze) što znači da je period latencije dug, većinom duži od 10 godina (31). Lang i suradnici ispitili su pojavu sekundarnih tumora u preživjelih nakon ALL. Od 47 preživjelih liječenih HR u usporedbi sa 863 ne liječenih nije bilo učestalije pojave sekundarnih tumora (32).

Sklar i suradnici ispitili su rizik za pojavu sekundarnog tumora u preživjelih uključenih u multicentričnu studiju Childhood Cancer Survivor Study. Incidencija sekundarnog tumora između 361 ispitanika koji su bili liječeni HR bila je oko 3 puta veća nego u skupini od gotovo 13000 preživjelih koji nisu bili liječeni HR. Povećan rizik za razvoj sekundarnog tumora bio je prisutan u cijeloj skupini liječenih HR kao i u 122 ispitanika koji su primarno liječeni zbog ALL (29). Najčešći sekundarni tumori bili su meningeom i osteogeni sarkom.

Poremećaj puberteta

Za razliku od djece s idiopatskim deficitom HR u koje pubertet kasni djeca nakon kranijalnog zračenja razvit će pubertet rano ili preuranjeno. Time se ubrzava dozrijevanje kosti i potiče ranije zatvaranje epifiznih pukotina odnosno skraćuje razdoblje rasta. Ukoliko je prisutan i neprepoznat deficit HR gubitak završne visine biti će značajan. Upravo preuranjeni pubertet svojim zamahom rasta može klinički prikriti deficit HR. Zbog toga je nužno godinu dana nakon kranijalnog zračenja neovisno o brzini rasta ispitati sekreciju HR kako bi se pravovremeno dijagnosticirao njegov deficit i započela terapija (6). Uz kranijalno zračenje visokim dozama doći će do deficita gonadotropina što se klinički može očitovati izostankom pubertetskog razvoja, primarnom ili sekundarnom amenorejom. Deficit gonadotropina obično je praćen i deficitom HR odnosno hiperprolaktinemijom.

Ostala oštećenja hipotalamo/hipofizarne osovine

Učestalost sekundarne, odnosno tercijalne hipotireoze nakon kranijalnog zračenja ovisi o dijagnostičkim kriterijima. Ukoliko oni uz slobodni T4 (fT4) uključuju i noćnu razinu TSH te odgovor TSH u TRH testu učestalost centralne hipotireoze biti će znatno veća nego uz određivanje samo fT4 i dnevnog TSH. Ako je doza kranijalnog zračenja >30 Gy učestalost centralne hipotireoze raste na 39% (33). Sekundarna adrenalna insuficijencija zbog deficita adrenokortikotropnog hormona (ACTH) razvija se u sklopu panhipopituitarizma nakon kranijalnog zračenja visokim dozama. Ako je razina jutarnjeg kortizola niska i odgovor u ITT nedovoljan potrebna je supstitucija hidrokortizonom. U osoba kranijalno zračenih visokim dozama česta je i umjerena hiperprolaktinemija koja međutim nema kliničkih manifestacija već je samo pokazatelj hipotalamičkog oštećenja. Uz kranijalno zračenje nije zabilježen poremećaj funkcije neurohipofize (6).

GONADE

Maligna bolest rijetko primarno zahvaća gonade tako da do razvoja gonadalne disfunkcije dolazi obično tek kasnije tijekom liječenja primarnog tumora. Izuzetak su tumori smješteni u hipotalamo/hipofizarnoj regiji praćeni hipogonadotropnim hipogonadizmom u sklopu panhipopituitarizma, Hodgkinova bolest koja u adolescenata može suprimirati spermatogenezu, te tumori testisa u sklopu testikularnog disgenetičkog sindroma (2).

Svaki oblik terapije, operativna, zračenje ili kemoterapija, može imati nepovoljan učinak na hipotalamo/hipofizarno/gonadalnu osovinu. Posljedice ovise o dobi u kojoj je bolest započela, te spolu bolesnika budući da se funkcija testisa i ovarija razlikuju. U žena očuvanost primarnih folikula bitna je za reprodukciju ali i produkciju hormona dok je u muškaraca za hormonalnu aktivnost nužna samo funkcija Leydigovih stanica. Važnu ulogu ima i dob bolesnika. Testisi tijekom puberteta osjetljiviji su na terapiju nego tijekom prepuberteta i u odraslog

dobi. Kako s dobi folikularna rezerva ovarija opada najotpornije na terapiju djevojčice su tijekom prepuberteta da bi se s dobi osjetljivost povećala (2).

Kirurško liječenje: imat će učinak na funkciju gonada jedino ukoliko zahvaća selarnu i supraselarnu regiju uz razvoj hipogonadotropnog hipogonadizma ili ukoliko primarna bolest zahtijeva odstranjenje obje gonade što će dovesti do hipergonadotropnog hipogonadizma.

Kemoterapija: primjena alkilirajućih lijekova, vinblastina i citozinarabinoze može uzrokovati oštećenje gonada. Rizik oštećenja ovisan je o dozi. Izolirana kemoterapija nema učinak na hipotalamo/hipofizarnu osovinu te ne izaziva hipogonadotropni hipogonadizam.

U djevojčica primjena kemoterapije, prvenstveno alkilirajućih lijekova, može uzrokovati zakašnjeni pubertet ili potpuni izostanak pubertetskog razvoja, a primjena u starijih adolescentica razvoj gonadalne insuficijencije i sekundarnu amenoreju. Osjetljivost na kemoterapiju raste s dobi. U prepubertetu djevojčice podnose kumulativnu dozu ciklofosfamida od 25 g/m² (1).

Većina dječaka koja je liječena samo kemoterapijom imat će očuvanu funkciju Leydigovih stanica i u pubertetu će ući pravovremeno. Zametni epitel osjetljiviji je na kemoterapiju, posebno ukoliko se ona provodi u pubertetu kada može negativno utjecati na plodnost. Ciklofosfamid u dozi od 9 g/m² izaziva neplodnost (1). Dodatak drugih alkilirajućih lijekova povećava toksičnost.

Zračenje: kranijalno zračenje dozama većim od 30 Gy često uzrokuje rani ili preuranjeni pubertet u oba spola. Više doze zračenja prouzročit će hipogonadotropni hipogonadizam. Kraniospinalno zračenje može poremetiti i funkciju gonada te izazvati kombinaciju hipo i hipergonadotropnog hipogonadizma (2). Ovarij je vrlo osjetljiv na zračenje i doza od 10 Gy dovoljna je za razvoj akutne insuficijencije što podrazumijeva gubitak funkcije unutar 5 godina. Dio žena kod kojih je funkcija ovarija po završetku terapije ostala očuvana imaju povećan rizik za razvoj preuranjene menopauze posebno ako je liječenje provedeno tijekom ili iza puberteta (34).

Utjecaj zračenja na funkciju testisa snažno je ovisan o dobi. U prepubertetu osjetljivost Leydigovih stanica znatno je veća nego u adolescenata. Za oštećenje hormonalne funkcije testisa u adolescenata potrebne su doze od 20-30 Gy. Za razliku od toga germinativni epitel osjetljiv je već i na vrlo niske doze tako da će trajnu azoospermiju izazvati doza zračenja veća od 3 Gy (1). Neplodnost je zabilježena u 23% žena koje su tijekom djetinjstva liječene alkilirajućim citostaticima te zračenjem abdomena i male zdjelice (35). Zračenje dodatno oštećuje vaskularizaciju i tkivo uterusa što doprinosi učestalosti pobačaja i preranim porođima (6).

Procjenu gonadalne funkcije potrebno je provoditi redovitim kliničkim pregledom koji uključuje i ocjenu stupnja pubertetskog razvoja. Time ćemo utvrditi pravovremenost ulaska u pubertet te njegovu progresiju uključujući i vrijeme nastupa menarhi. Prema potrebi odredit ćemo razinu gonadotropina te spolnih hormona a u procjeni plodnosti muškaraca presudan je spermogram. Razvoj hipogonadizma nalaže supstituciju spolnim hormonima.

ŠTITNJAKA

U djece liječene zbog maligne bolesti disfunkcija štitnjače jedna je od najčešćih posljedica. Primarna hipotireoza obično nastaje nakon zračenja regije vrata zbog Hodgkinove bolesti, kraniospinalnog zračenja zbog tumora mozga ili zračenja cijelog tijela u pripremi za transplantaciju koštane srži. Učestalost hipotireoze ovisi o dozi zračenja i dužini praćenja. Dijagnosticirat ćemo je povišenom razinom TSH.

Izolirana kemoterapija nema učinak na funkciju štitnjače, ali ciklofosfamid i busulfan mogu pojačati učinak zračenja. Nadoknada hormona štitnjače nužna je radi zaštite rasta, kardijalne i neurokognitivne funkcije. Porast doze zračenja ne samo da povećava vjerojatnost razvoja hipotireoze već i rizik za razvoj benignih čvorova ili primarnog karcinoma štitnjače. Rizik raste u djece mlađe od 10 godina, te one izložene dozi zračenja od 20-29 Gy. Doza zračenja iznad 30 Gy smanjuje rizik pojave bolesti. Stoga

je nužno barem jednom godišnje pomno ispalpirati vrat te uputiti na ultrazvuk štitnjače (1).

DEBLJINA I OSTEOPOROZA

Prekomjerna tjelesna težina i debljina česte su i dobro poznate posljedice liječenja ALL i tumora mozga. U 21-54% djece oboljele od ALL zabilježena je prekomjerna tjelesna težina, a u 30% njih debljina (36). Veći rizik imaju djevojčice, djeca mlađa od 4 godine u vrijeme početka bolesti i djeca koja su kranijalno zračena dozama >20 Gy. Tumori mozga u blizini selarne regije te način liječenja također pridonose razvoju prekomjerne tjelesne težine. Razvoju debljine, posebno one trunkalne ili visceralne, pridonose poremećaji u sekreciji HR ali i drugih, ponajprije štitnjače i spolnih hormona. Nije zanemariv ni učinak kranijalno zračenja kao ni terapije kortikosteroidima. Povećana količina masnog tkiva, te dislipidemija i smanjena tjelesna aktivnost doprinose sinergistički povećanom riziku za prerani razvoj aterosleroze i kardiovaskularne bolesti.

Stvaranje kosti i njezina mineralizacija najintenzivnije je tijekom prva dva desetljeća i snažno ovisi o prehrani, spolnim hormonima i hormonu rasta. Zbog toga svaka kronična bolest tijekom djetinjstva i adolescencije može značajno utjecati na rezultat tog procesa. Faktori koji povećavaju rizik za smanjenje ukupne mineralizacije kosti terapija je kortikosteroidima, nekim citostaticima i kraniospinalno zračenje koje osim direktnog učinka može oštetiti i hormonalnu regulaciju. Iako se ukazuje na povećani rizik od smanjene mineralne gustoće kosti u liječenih zbog maligne bolesti sigurnih pokazatelja takvih stanja ili pojavnosti patoloških fraktura još nema (37).

ZAKLJUČAK

Veliki napredak u liječenju malignih bolesti dovodi većinu preživjelih bolesnika u situaciju suočavanja s kasnim posljedicama liječenja. One su brojne, vrlo često uključuju i endokrinološke poremećaje, te zahtijevaju dugogodišnje praćenje. Svijest o potrebi i endokrinološkog praćenja nužna je jer će pravovremeno dijagnosticiranje poremećaja i

Tablica 2.

Godišnje praćenje endokrinoloških poremećaja u djece liječene zbog maligne bolesti

Table 2

Annual follow-up for endocrinopathy in children treated for cancer

Klinički (Clinical)	Visina i težina (Height and weight)
	Raspon ruku (Arm span)
	Sjedeća visina (Sitting height)
	Stupanj pubertetskog razvoja (Pubertal staging)
Laboratorijski (Laboratory)	Progresija puberteta prema dobi i visini (Pubertal tempo for age and height)
	Slobodni T4, TSH LH, FSH (Free T4, TSH, LH, FSH)
	Testosteron i estrogen (ako pubertet kasni ili ne napreduje) (Testosteron or estrogen - if puberty delayed or interrupted)
	Jutarnji kortizol (Morning cortisol)
	ITT (ITT)
	IGF I, IGF BP 3 (IGF I, IGF BP 3)
	Denzitometrija (svake 3 godine) (Densitometry every 3 years)

T4-tiroksin, TSH-tireotropni hormon, LH/FSH-gonadotropini, ITT-inzulinom izazvana hipoglikemija, IGF I-inzulinu sličan faktor rasta I, vezni protein 3 za IGF, T4-thyroxine, TSH thyroid-stimulating hormone, LH/FSH gonadotropic hormones, ITT-insulin tolerance test, IGF I-insulin-like growth factor I, IGF BP 3-IGF binding protein 3

njihovo liječenje imati značajan utjecaj na kvalitetu života tih bolesnika (Tablica 2).

LITERATURA

- Alvarez JA, Scolly RE, Miller TL, Armstrong FD, Constine LS, Friedman DL, Lipshultz SE. Long-term effect of treatments for childhood cancers. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 23-31.
- Müller J. Impact of cancer therapy on the reproductive axis. *Horm Res* 2003; 59 (1): 12-20.
- Sklar CA. Overview of the effects of cancer therapies: nature, scale and breath of the problem. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88 (433): 1-4.
- Merchant TE, Williams T, Smith JM et al. Pre-irradiation endocrinopathies in pediatric brain tumor patients determined by dynamic tests of endocrine function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 45-50.
- Arceci RJ. Surviving childhood cancer: a special series on the successes and challenges after "cure". *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 119-21.
- Rappaport R, Thibaud E. Endocrine disorders after cancer therapy. U: Lifshitz F, ur. *Pediatric Endocrinology*, 4. izd. New York, Basel, Marcel Dekker Inc. 2003; 865-74.
- Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991; 118 (2): 226-8.
- Rapaport R, Brauner R. Growth and endocrine disorders secondary to cranial irradiation. *Pediatr Res* 1989; 25: 561-7.
- Shalet SM, Gibson B, Swindell R, Pearson D. Effect of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child* 1987; 62 (5): 461-4.
- Little MD, Shalet SM, Morgenstern GR, Deakin DP. Endocrine and reproductive dysfunction following fractionated total body irradiation in adults. *Q J Med* 1991; 78 (287): 265-74.
- Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH et al. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child* 1992; 67 (9): 1107-10.
- Albertsson-Wikland K, Lanngren B, Marky I, Mellander L, Wannholt U. A longitudinal study on growth and spontaneous growth hormone (GH) secretion in children with irradiated brain tumours. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 966-73.
- Brauner R, Rappaport R, Prevot C et al. A prospective study of the development of growth hormone deficiency in children given cranial irradiation, and its relation to statural growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68 (2): 346-51.
- Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumors. *Arch Dis Child* 1995; 73 (2): 141-6.
- Haddy TB, Mosher RB, Nunez SB, Reaman GH. Growth hormone deficiency after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children who have not received cranial radiation. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 258-61.
- Darzy KH, Shalet SM. Radiation-induced growth hormone deficiency. *Horm Res* 2003; 59 (1): 1-11.
- Ogilvy-Stuart AL, Ryder WDJ, Gattamaneni HR, Clayton PE, Shalet SM. Growth hormone and tumor recurrence. *BMJ* 1992; 304: 1601-5.
- Gleeson HK, Ness KK, Stovall M et al. Improvement in final height over 25 years in growth-hormone (GH)-deficient childhood survivors of brain tumours receiving GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3682-9.
- Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomised, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (10): 3653-60.
- Adan L, Sainte-Rose C, Souberbielle JC, Zucker JM, Kalifa C, Brauner R. Adult height after growth hormone (GH) treatment for GH deficiency due to cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34 (1): 14-9.
- Estraov Z, Meir R, Barak Y, Zaizov R, Zadik Z. Human growth hormone and insulin-like growth factor-1 enhance the proliferation of human leukemic cells. *J Clin Oncol* 1991; 9: 394-9.
- Khandwala HM, McCutcheon IE, Flybjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev* 2000; 21: 215-44.
- Baserga R, Peruzzi F, Reiss K. The IGF I receptor in cancer biology. *Int J Cancer* 2003; 107: 873-7.
- Cohen P, Clemmons DR, Rosenfeld RG. Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? *Growth Horm IGF Res* 2000; 10: 297-305.
- Sklar CA. Growth hormone treatment: Cancer risk. *Horm Res* 2004; 62 (3): 30-4.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102-52.
- Price DA, Wilton P, Jonsson P et al. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with prior craniopharyngioma: an analysis of the Pharmacia and Upjohn Interna-

- tional Growth Database (KIGS) from 1988 to 1996. *Horm Res* 1998; 49: 91-7.
28. Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone. The National Cooperative Growth Study experience. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1704-10.
29. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P et al. Risk of 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.
30. Wilson TA, Rose SR, Cohen P et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003; 143: 415-21.
31. Bhatia S, Sklar C. Second cancer in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 124-32.
32. Leung W, Rose SR, Zhou Y et al. Outcomes of growth hormone replacement therapy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2959-64.
33. Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4472-9.
34. Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1723-8.
35. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 245-54.
36. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1359-65.
37. Rutter MM, Rose SR. Long-term endocrine sequelae of childhood cancer. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 480-7.

Summary

ENDOCRINE SEQUELAE OF TREATMENTS FOR CHILDHOOD CANCERS - TREATMENT POSSIBILITY

G. Stipančić

In the past thirty years, the advancement of the treatment of cancers has increased the percentage of five-year survival in children who developed the disease before 15 years of age to 79%. However, certain number of children who survived will have one or more consequences of primary disease and/or treatment. Endocrine deficiencies are common in more than a third of survivors and most often include reduced growth due to growth hormone deficit, premature or delayed puberty, gonadal insufficiency and thyroid disease. Type of developed disorder is determined by type and location of the tumor, treatment protocol, as well as the age of the disease onset. Therefore, it is necessary to endocrinologically follow up children treated for malignant disease, primarily their growth and sex development to timely determine possible endocrinological disorders and begin treatment.

Descriptors: CHILDHOOD CANCER, SURVEILLANCE, ENDOCRINE SEQUELE