

Endokrinológiai feladatok gyermekkori daganatos megbetegedések miatt kezelték utógondozásában

Dr. Halász Zita

SE, ÁOK, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

A gyermekkori daganatos megbetegedések diagnosztikus lehetőségeinek és terápiás változtatásainak következtében a megbetegedések túlélési aránya jelentősen javult. Ennek eredményeképpen a tumorelles kezelések késői mellékhatásainak megismerése és lehetőség szerinti kezelése napjainkban az onko-hematológiai ellátásban és gondozásban is fontos helyet kap. Az egyik leggyakrabban előforduló késői mellékhatás az endokrin rendszer diszfunkciója és egyes esetekben az endokrin szervek morfológiai eltérése (pl. pajzsmirigy). Irodalmi adatok szerint a gyermekkori malignus megbetegedések miatt kezelt betegek kb. 40%-ban diagnosztizálható változó mértékű és jellegű endokrinológiai eltérés a felnőttkorban. Az alkalmazott kezelések a hormonháztartás szinte minden lépését megváltoztathatják. Módosíthatják a hormon ill. hormon-kötő fehérje termelődését, befolyásolhatják a hormon-kötő fehérje kötőképességét, a termelő hormon metabolizmusát és kiválasztódását egyaránt. Mind az irradiáció, mind a kemoterápiás kezelés endokrinológiai diszfunkciót eredményezhet, a kialakulás valószínűségét a kombinált kezelés fokozza.

Cranio-spinális irradiáció után kialakuló leggyakoribb eltérés a növekedési hormon (GH) termelés zavara, melyet a gonadotropin szekréció (FSH, LH) elégtelensége kísérheti. A thyreoidea stimuláló-hormon (TSH) és adrenocorticotrop hormon (ACTH) termelő sejtek irradiációra kevésbé érzékenyek. Az agyalapimirigy elégtelenség az esetek jelentős részében hypothalamicus vaszkuláris károsodás következménye. Irodalmi adatok szerint

2400-3500 cGy koponya besugárzás a betegek $\frac{3}{4}$ -ében növekedési hormon (GH) szekréció elégtelenségéhez vezet. 3500 cGy irradiációs

dózis felett már a betegek közel 100%-ban várható lenne a GH hiány, mely általában az irradiációt követően 5 éven belül manifesztálódik. Az irradiáció okozta károsodás fiatalabb gyermekeknél és nagyobb irradiációs dózis alkalmazásakor fokozottabb, azonos összdózis esetén függ a frakciók számától, és a besugárzás kemoterápiás kezeléssel való kombinálásától. Klinikai manifesztációja a növekedés kóros lelassulása. (daganatos megbetegedésben a növekedés lelassulásának azonban a növekedési hormon szekréció zavarán kívül számos egyéb oka van). Amennyiben a növekedési hormon szekréció elégtelenség igazolt, igen szigorú kritériumok, megfigyelés és szoros onkológiai ellenőrzés mellett lehetőség van betegek növekedési hormon kezelésére. A 2004-ben elfogadott álláspont szerint a tumor-kezelés befejezését és ún. tumor mentesítést követően 1 éven belül GH- kezelés megkezdése nem ajánlható. Az irodalmi adatok a gyermekkorban tumoros megbetegedés miatt kezelt növekedési hormon hiányos, GH-val kezelt betegeknél a kontrollcsoporthoz képest a primer tumoros megbetegedés kiújulásának fokozódását nem igazolták, de második tumor kialakulásának fokozottabb rizikóját felvetik (GH receptorral rendelkező meningeoma, osteogén sarcoma).

A gonadotrop hormonok szekréciójának zavara (FSH, LH) pubertas praecox vagy hypogonadotrop állapot formájában nyilvánulhat meg. A koponyára alkalmazott 1 800–2 400 cGy besugárzási dózis leányokban, 2 400-5 000 cGy irradiációs dózis mindkét nemből korai nemi éret eredményezhet. Koponya irradiációt követően centrális hypogonadismus kialakulásával is számolnunk kell. (az alkalmazott irradiációs dózis itt nem ismert). 5 000 cGy feletti dózis a dopaminerg gátló mechanizmus károsodása miatt hyperprolactinaemia kialakulásához vezet.

Cranio-spinális, nyaki irradiáció a pajzsmirigy működési zavarát, az esetek jelentős részében hypothyreosis kialakulását eredményezheti, akár 15-20 év latencia idővel. 3500cGy feletti dózis alkalmazásakor az élet során a betegek 1/4-ében csökkent pajzsmirigy működési zavar alakul ki. Egyes esetekben silent thyreoiditis kifejlődését észlelhetjük. Nyaki irradiációt követően a pajzsmirigy fokozott működése ritkán észlelhető. A hypothyreosis pajzsmirigy-hormon szubsztitúciós ill. hyperthyreosis thyreostaticus kezelése a nem tumoros betegek kezelésével megegyező.

Irradiációt követően a pajzsmirigy szerkezetében észlelhető eltérés az esetek kb. 1/4-ében észlelhető, jelentős részben benignus elváltozás formájában (fibrózis, cysticus elváltozás, benignus göb). Viszonylag alacsony irradiációs dózis esetén a pajzsmirigy malignus elváltozásának

gyakorisága jelentősen nő. A latencia idő igen hosszú: 6-48 év, Az elváltozás az esetek többségében multicentrikus, nagy méretű, jelentős hányadban papilláris carcinoma.

A craniospinalis, nyaki irradiált betegekben a pajzsmirigy rendszeres fizikális és évenkénti ultrahang vizsgálata a fentiek alapján elengedhetetlen.

Azon irradiációs beavatkozásokkor, amikor a besugárzási mező a gonádokat is érinti, az ovárium károsodásával kb. 500 cGy, a testis károsodásával kb. 250 cGy lokális összdózis esetén kell számolnunk.

A korábbi évek próbálkozásai a kezelések gonád károsításának kivédésére, nem vezettek megfelelő eredményre (GnRH analóg alkalmazása stb.). 14 éves kor felett fiúknál a gonád károsító kezelés megkezdése előtt a spermium cryoprezervációja nemzetközileg elfogadott. A petesejt életképességének megőrzése és megfelelő tárolása jelenleg még technikai akadályok miatt a gyakorlatban nem lehetséges.

A kemoterápiás kezelések következtében kialakuló gyakoribb endokrinológiai eltéréseket az alábbiak:

SIADH

cyclophosphamid, vincristin, vinblastin, cisplatin

Pajzsmirigy működési zavar

5-fluorouracil, l-asparaginase, bleomycin, vincristin, cisplatin

Hypoparathyreosis

vinblastin, l-asparaginase, doxorubicin, cytarabin

Ovárium működési zavar

cyclophosphamid, mustárnitrogén, chlorambucil, mitomycin C, busulphan, procarbazin

Herekárosodás

alkyláló szerek, procarbazin, nitrosourea, vinblastin, cytarabin, cisplatin

Kortikoszteroid képzési zavar

5-fluorouracil, mitotane

A hormonháztartás zavarát a kezelések irradiációval történő kombinálása fokozza.

A nemzetközi számítások szerint 2010-re minden 800-1000 felnőtt lakosból 1 gyermekkorában daganatos megbetegedés miatt kezelésben részesült. Ezen adat is a daganatellenes kezelés késői mellékhatásainak ill. felismerésének fontosságára hívja fel a figyelmet. Napjainkra átfogó nemzeti és nemzetközi ajánlások segítik a betegek ellátását. A betegek

gondozása csapatmunka, onko-hematológus irányításával kardiológus, nefrológus, neurológus, pszichológus és és endokrinológus aktív közreműködésével, a gyermekkortól kezdődően a felnőttkoron át.