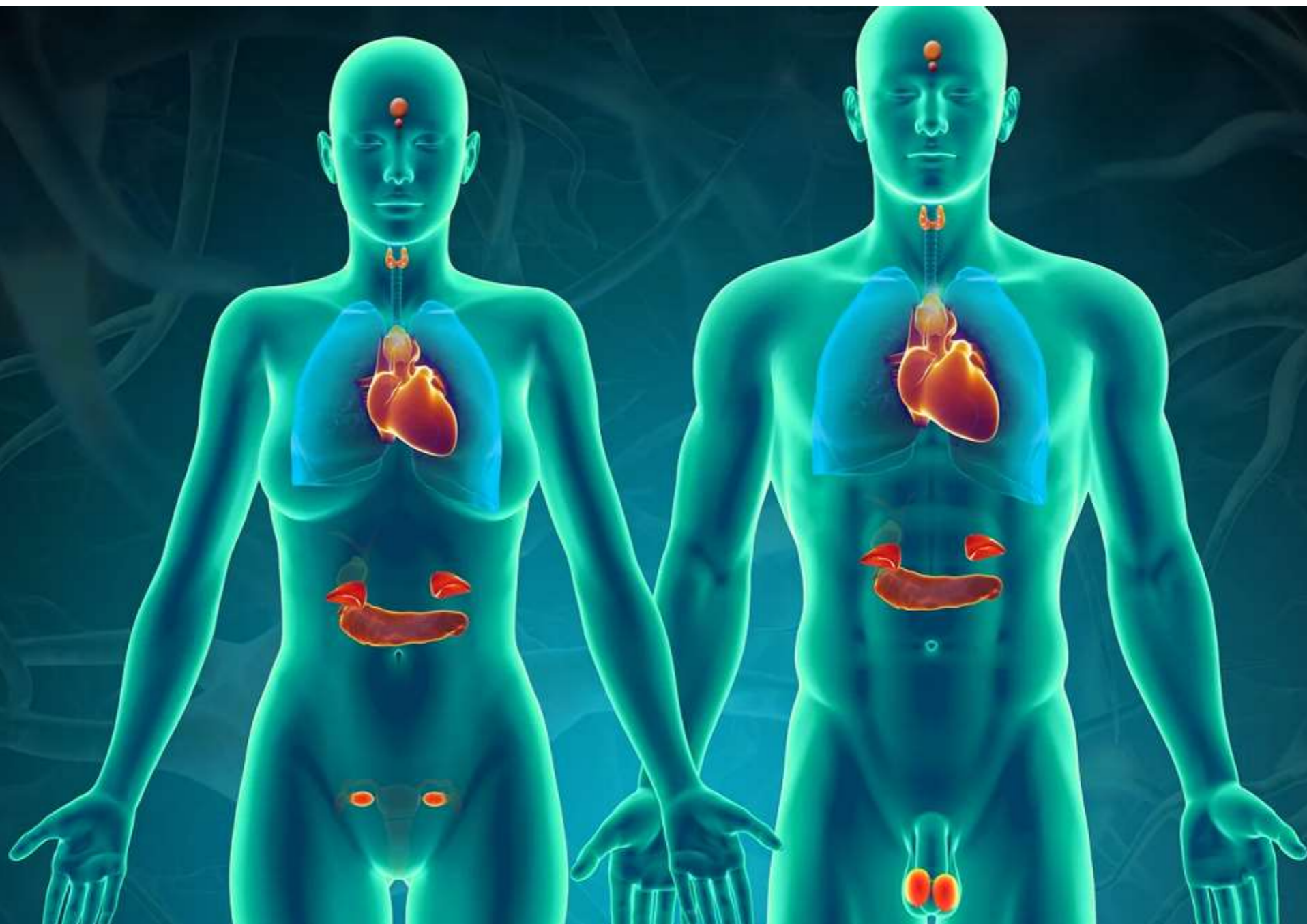


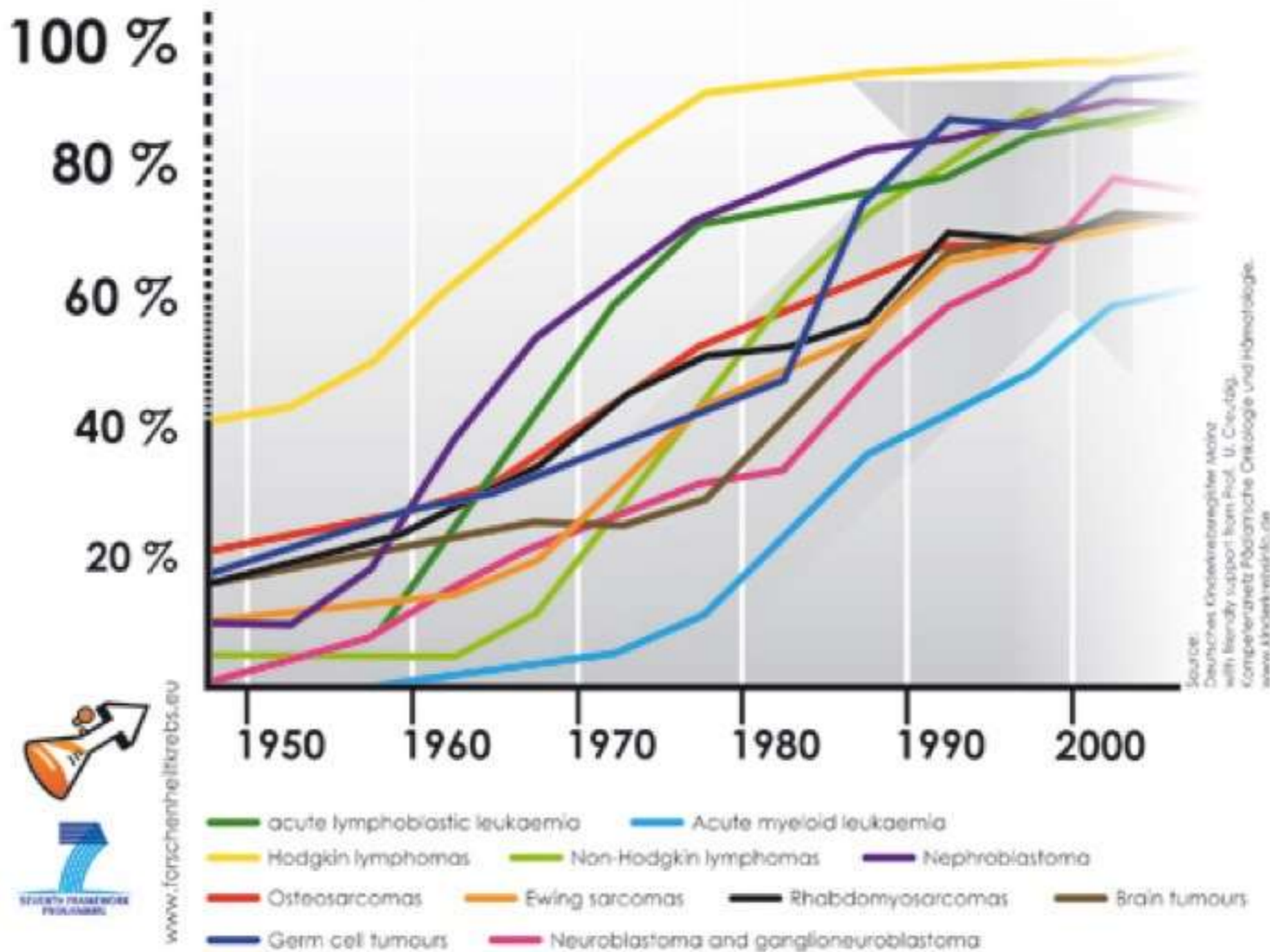
# A késői endokrin komplikációk gyermekkori tumor túlélők körében

Dr Török Dóra

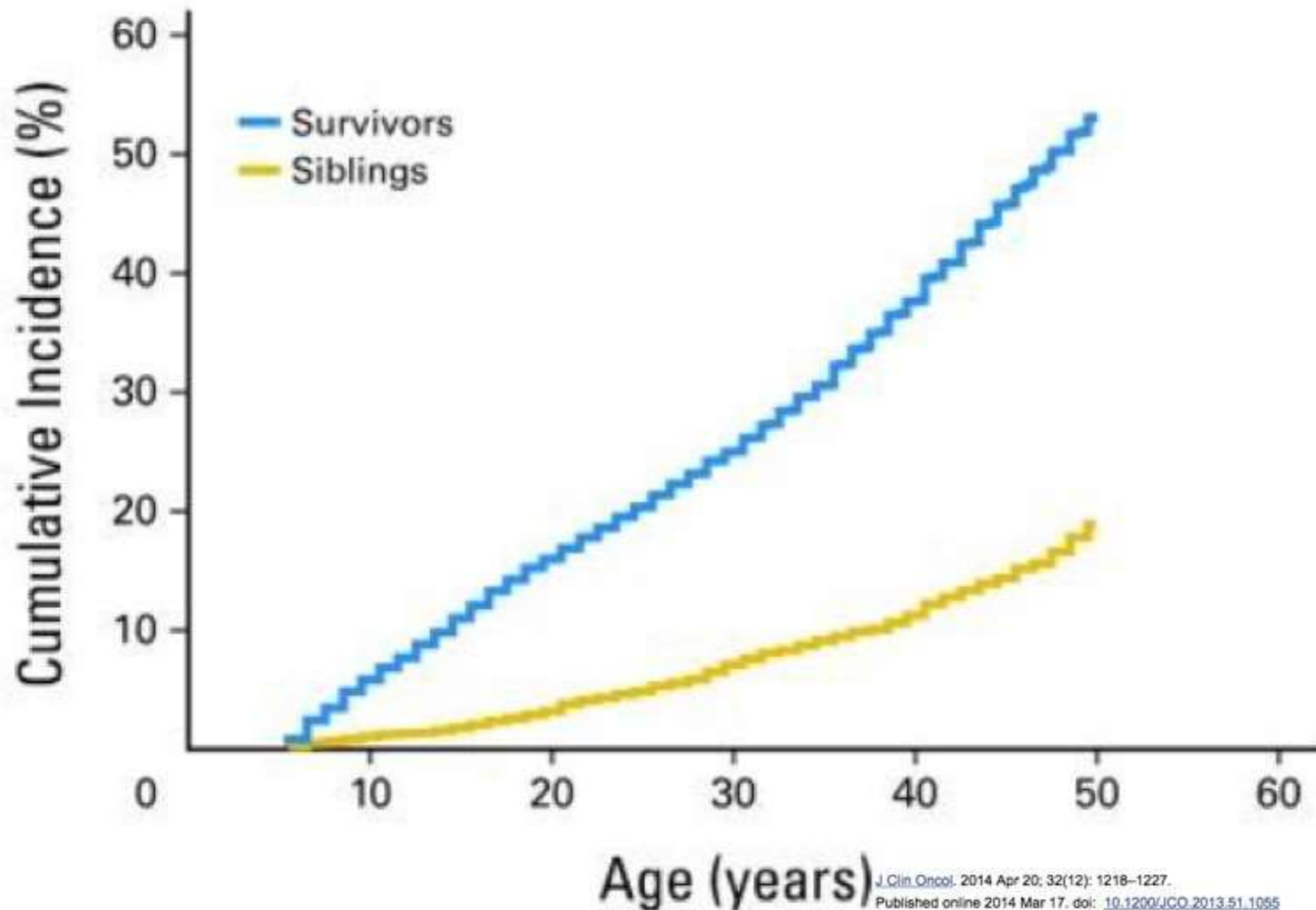


# Gyermekekori daganatok 5 éves túlélése napjainkban 80% fölött van

Survival Rates of Children and Young Adults Suffering from Cancer



# Kumulatív késői mellékhatások gyakorisága gyermekkori tumor túlélőkben



J. Clin. Oncol. 2014 Apr 20; 32(12): 1218-1227.  
Published online 2014 Mar 17. doi: [10.1200/JCO.2013.51.1055](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.1055)

PMCID: PMC3986385

## Aging and Risk of Severe, Disabling, Life-Threatening, and Fatal Events in the Childhood Cancer Survivor Study

Gregory T. Armstrong, Toana Kawashima, Wendy Leisenring, Kayla Stratton, Marilyn Stovall, Melissa M. Hudson, Charles A. Sklar, Leslie L. Robison, and Kevin C. Oeffinger

# Utánkövetéses vizsgálatok

A túlélők 50-70%-ában jelentkezik valamilyen endokrin szövődmény idővel

CCSS	Childhood Cancer Survivor Study	35 996
ALISCCS	Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia	43 909
British CCSS	British Childhood Cancer Survivor Study	17 981
French-British Lymphoma and Solid Tumor Cohort / the French childhood Cancer Survivor Study for Leukemia (LEA)		4 400
Swiss CCSS	Swiss Childhood Cancer Survivor Study	1 075

# COG (Children's Oncology Group) Guideline

## 2003 óta

**CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP**

The world's childhood cancer experts

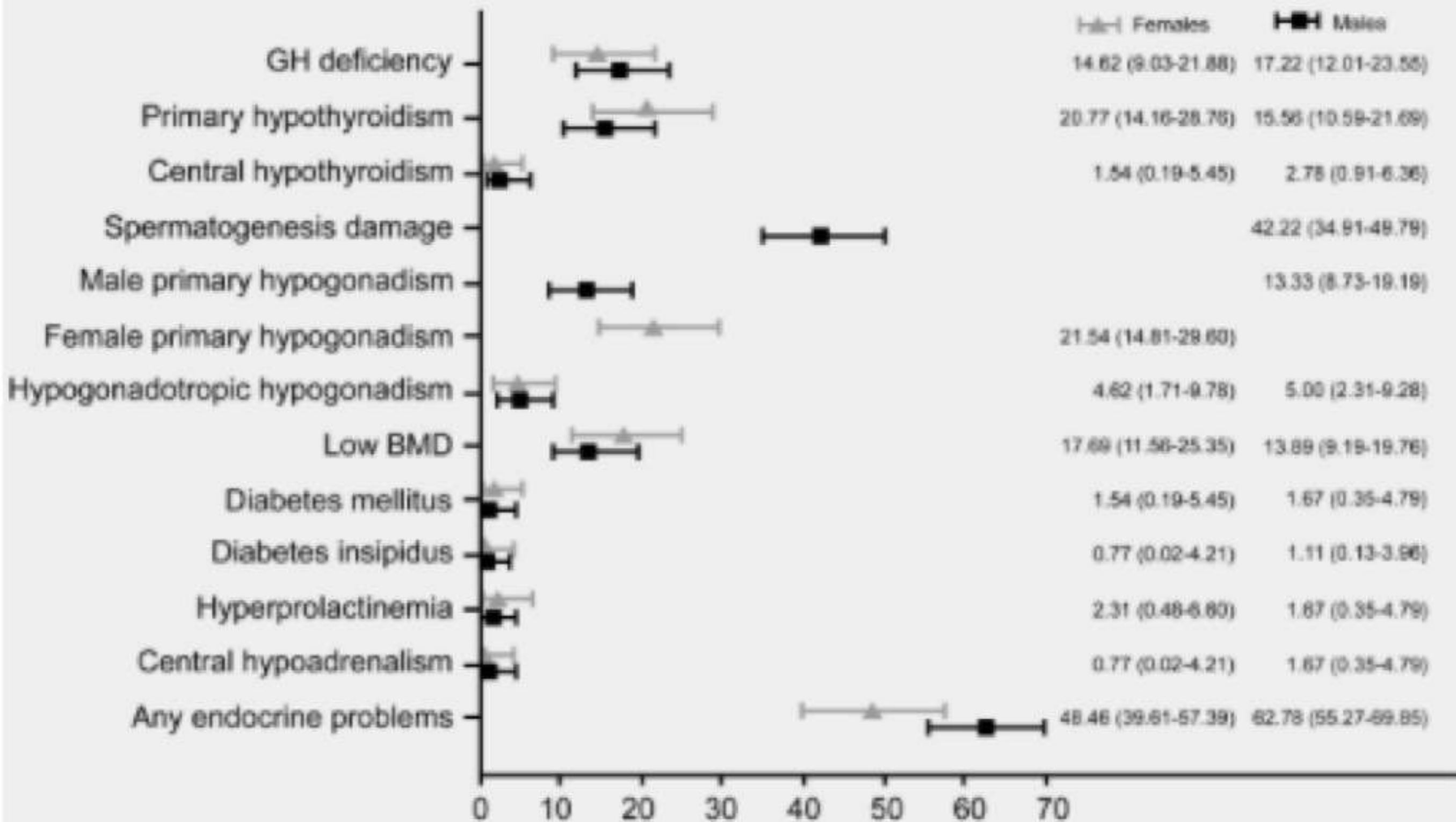
# Long-Term Follow-Up Guidelines

for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers

**Version 5.0 - October 2018**

Website: [www.survivorshipguidelines.org](http://www.survivorshipguidelines.org)

Copyright 2018 © Children's Oncology Group  
All rights reserved worldwide



J Clin Oncol. 2014 Apr 20; 32(12): 1218-1227.

PMCID: PMC3986385

Published online 2014 Mar 17. doi: [10.1200/JCO.2013.51.1055](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.1055)

### Aging and Risk of Severe, Disabling, Life-Threatening, and Fatal Events in the Childhood Cancer Survivor Study

Gregory T. Armstrong, Toana Kawashima, Wendy Leisenring, Kayla Stratton, Marilyn Stovall, Melissa M. Hudson, Charles A. Sklar, Leslie L. Robison, and Kevin C. Oeffinger

# **1. Sugárterápia**

- koponya
- nyak, mellkas
- has, kismedence, urogenitalis

# **2. Kemoterápia**

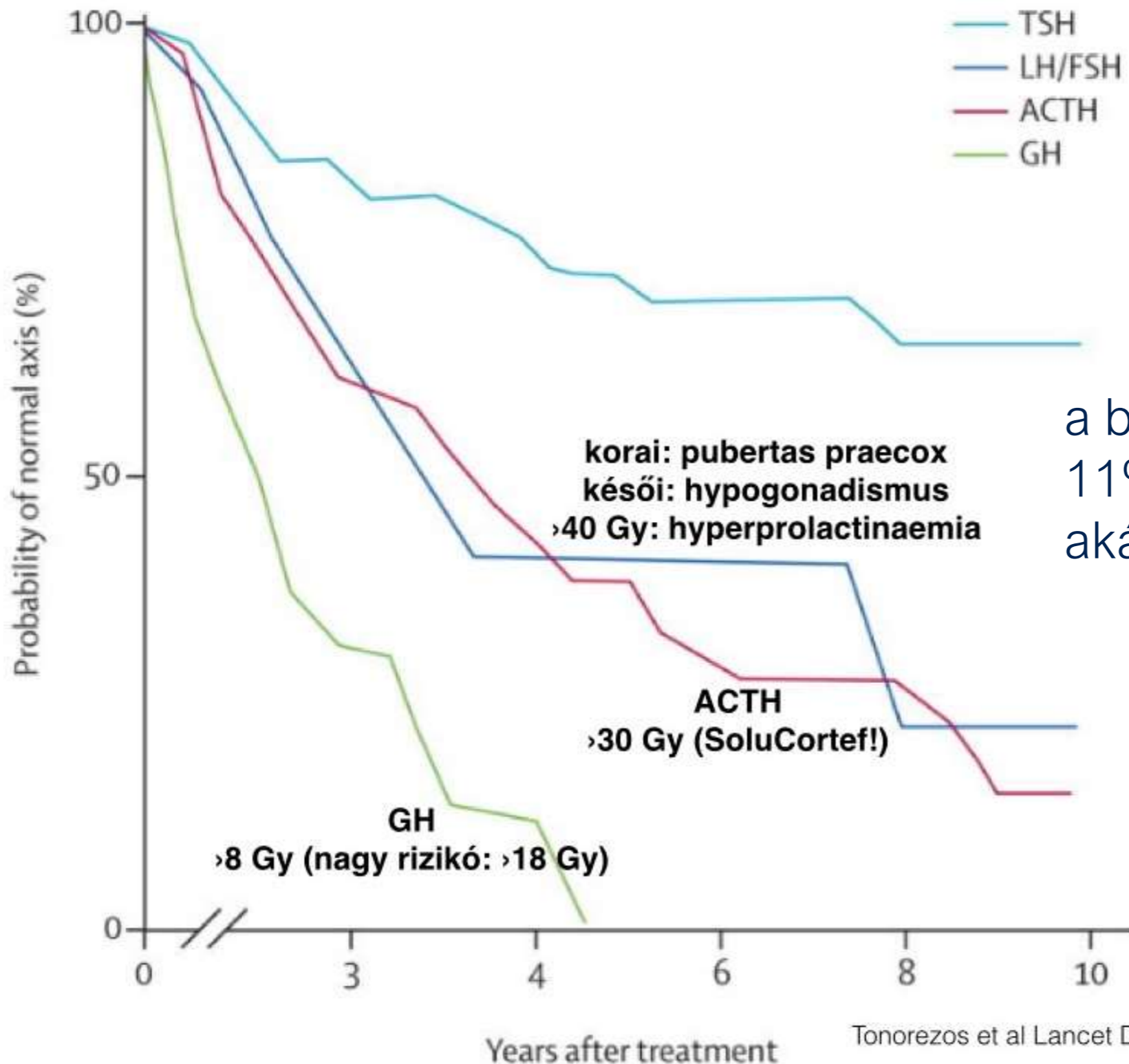
# **3. Óssejt transzplantáció**

# **4. Multifaktoriális**

# **5. Célzott terápiaák**

# 1. Sugárterápia - koponya

A hypophysis károsodása dózis- és időtartamfüggő



a betegek 50%-ában legalább 1, 11%-ban több hormon hiánya akár évtizedekkel később is



# 1. Sugárterápia - koponya

## GH - növekedési hormon

- legérzékenyebb, leghamarabb jelentkezik, akár már 3 hónap után
- 8-12 Gy besugárzás után 10 éven belül 25%
- 30 Gy fölött 80-100% eséllyel alakul ki
- fiatal életkor rizikó
- GH hiány: alacsony, rossz test-összetétel, magas CV rizikó, rossz egészség és életminőség

**GH kezelés:** legalább 1 évvel a tumorelles kezelés befejezése után (korai recidíva kikerülése)

NEM NÖVELI A RECIDÍVA ESÉLYÉT

meningeoma, glioma kiújulása a gyakoribb, de ez sugárterápiáfüggő!

10-20 cm magasság nyerhető



Eur J Endocrinol. 2022 Jun 1; 186(6): P35–P52. Published online 2022 Mar 23. doi: [10.1530/EJE-21-1186](https://doi.org/10.1530/EJE-21-1186)

PMCID: PMC9066587 | PMID: [35319491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35319491/)

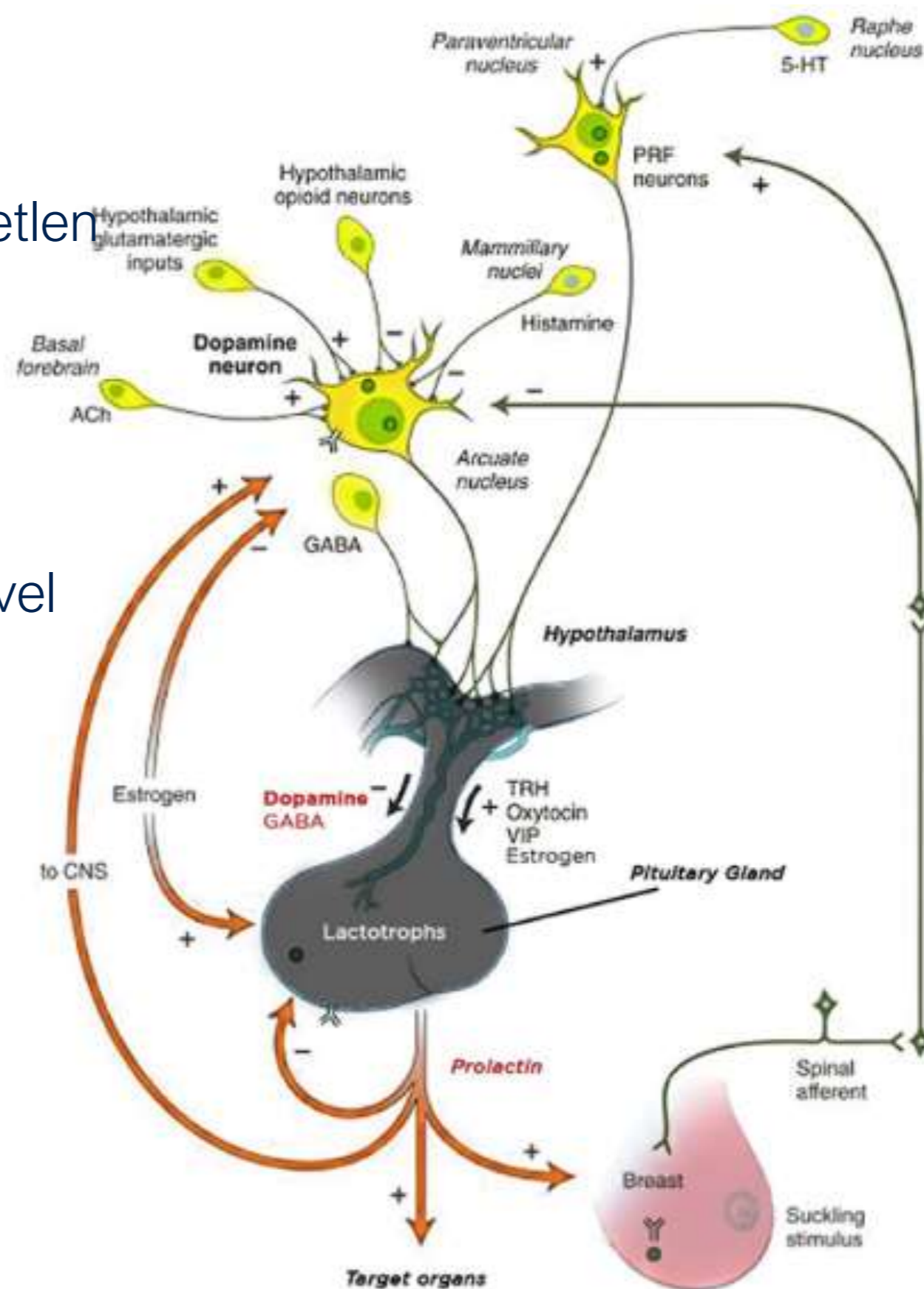
Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement



# 1. Sugárterápia - koponya

## Prolactin

- 30-40 Gy fölött a lactotroph sejtek közvetlen károsodása
- akár évek-évtizedek múlva
- dezinhibíció: csökkent hypothalamikus dopamin release, enyhe emelkedés, idővel javulhat



# 1. Sugárterápia - koponya

## ACTH - adrenocorticotrop hormon

- ÉLETVESZÉLY!
- hypophysis-hypothalamus műtét után akár azonnal, sugárkezelés után akár évtizedek múlva is kialakulhat
- 30 Gy besugárzás fölött
- legalább 10 évig érdemes utánkövetni
- klinikum kevésbé specifikus lehet:
  - anorexia
  - hányinger
  - evés után remegés, gyengeség
  - hypoglycaemia
  - soványság
  - fáradékonyság
  - hypotenzió
- Diagnózis: nehéz, inzulin tolerancia teszt (ITT, gold standard) korábbi görcsök miatt kontraindikált lehet, *glukagon* stimulációs teszt javasolt (ACTH és GH egyszerre felmérhető)

# 1. Sugárterápia - koponya

## Diabetes insipidus

- főleg akután, műtét után (3 fázis)
- histiocytosis, germinoma, craniopharyngeoma
- polydypsia, polyuria, nycturia
- szomjaztatási próba? alacsony vizelet ozmolalitás magas szérum ozmolalitás mellett
- hypothalamus károsodás: szomjúságérzet sérülhet



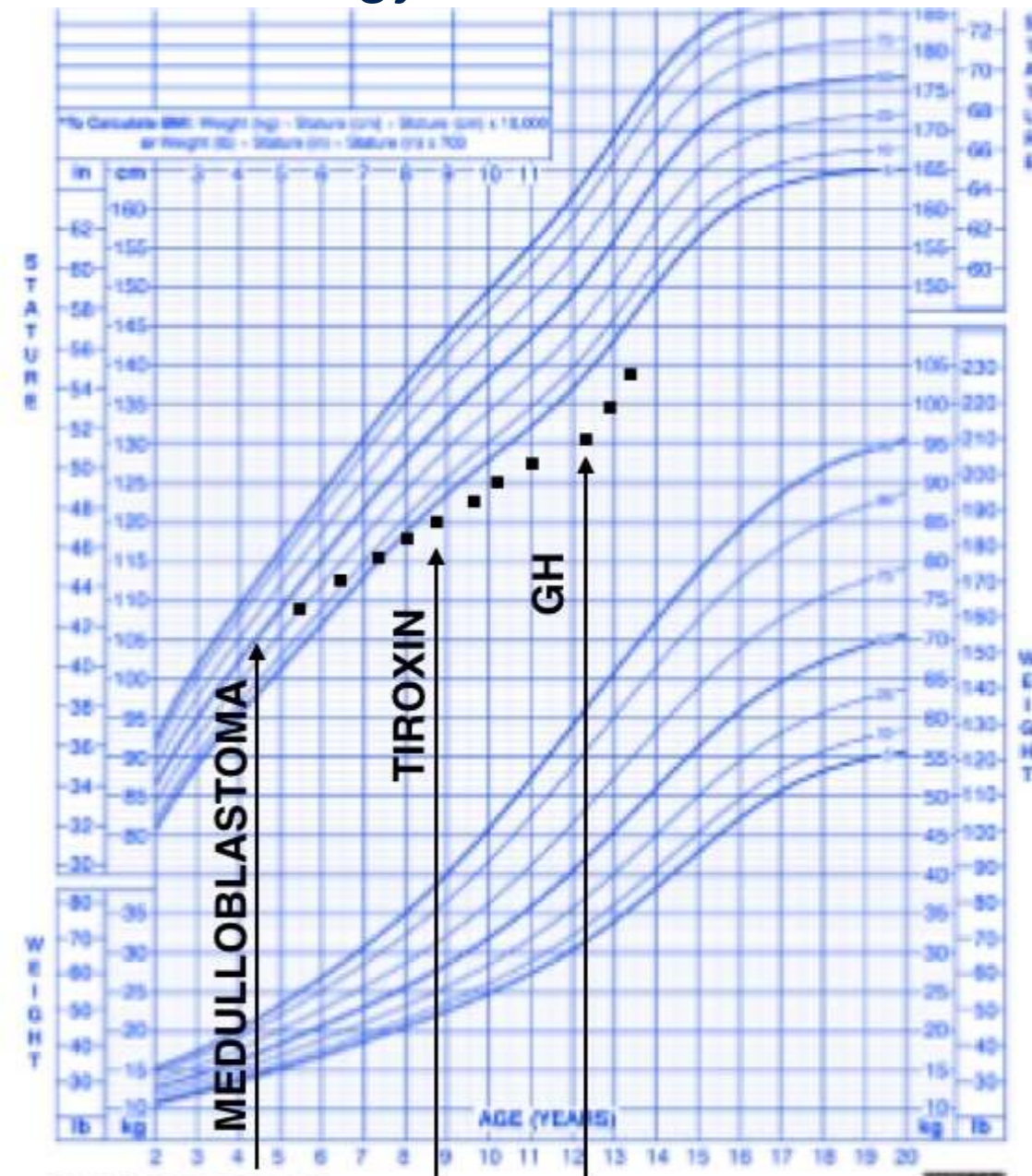
# 1. Sugárterápia - koponya

## Hypothyreosis

- primer: gyakori
- centralis: 30 Gy fölött

TSH diszreguláció valószínűleg sokkal gyakoribb, de az egyszeri TSH / fT4 méréssel nem detektálható

- növekedést figyelni!
- centralis hypothyreosis: alacsony normál !!!! TSH, alacsony szabad hormon szintek mellett



# 1. Sugárterápia - nyak / mellkas

## Pajzsmirigy

- leggyakoribb: Hodgkin kórban
- leggyakoribb szövődmény: pajzsmirigy károsodás (hyper ritkábban)
- 10 Gy mellett 28%-ban hypothyreosis alakul ki
- rizikó: dózis, női nem, idősebb kor
- göb kialakulása: 2-65%-ban, akár 20 év múlva is!
- papillaris cc, akár  $^{131}\text{I}$ -MIBG kezelés után is
- élethosszig javasolt követni



# 1. Sugárterápia - has / kismedence / urogenitalis

## Fiúk

- testis germinalis epithelium nagyon érzékeny
- 0.1 Gy testicularis dózisonál már FSH emelkedés és spermatogram romlik
- 4-6 Gy irreverzibilis károsodás
- 20 Gy Leydig sejt elégtelenség
- 12 Gy fölött a növekedés és serdülés szoros monitorozása javasolt
- serdülés után here térfogat, spermatogram, FSH és inhibin B

## Lányok

- korai petefészek kimerülés (POF): kismedencei besugárzás, alkiláló szer, azonnal vagy évekkel később, legalább 11%
- pancreas farok károsodhat: IGT, DM



## 2. Kemoterápia

- leggyakoribb: gonádkárosodás (endokrin és reprodukzív funkció is)
- pajzsmirigy: anthracyclin: pajzsmirigy cc, busulfan hasonló az irradiációhoz

### Fiúk

- alkiláló szerek: ciklofoszfamid, procarbazine, chlorambucil, platina szerek
- $7.5 \text{ g/m}^2$  ciklofoszfamid vagy  $60 \text{ mg/m}^2$  ifoszfamid permanens azoospermiát okoz
- inhibin B ígéretes biokémiai marker

### Lányok

- korai petefészek kimerülés (POF): alkiláló szerek kumulatív dózisa, idősebb életkor rizikó
- terhességi komplikációk: abortusz, koraszülés, alacsony születési súly (LBW)
- AMH és FSH biokémiai marker

# 3. Össejt transzplantáció

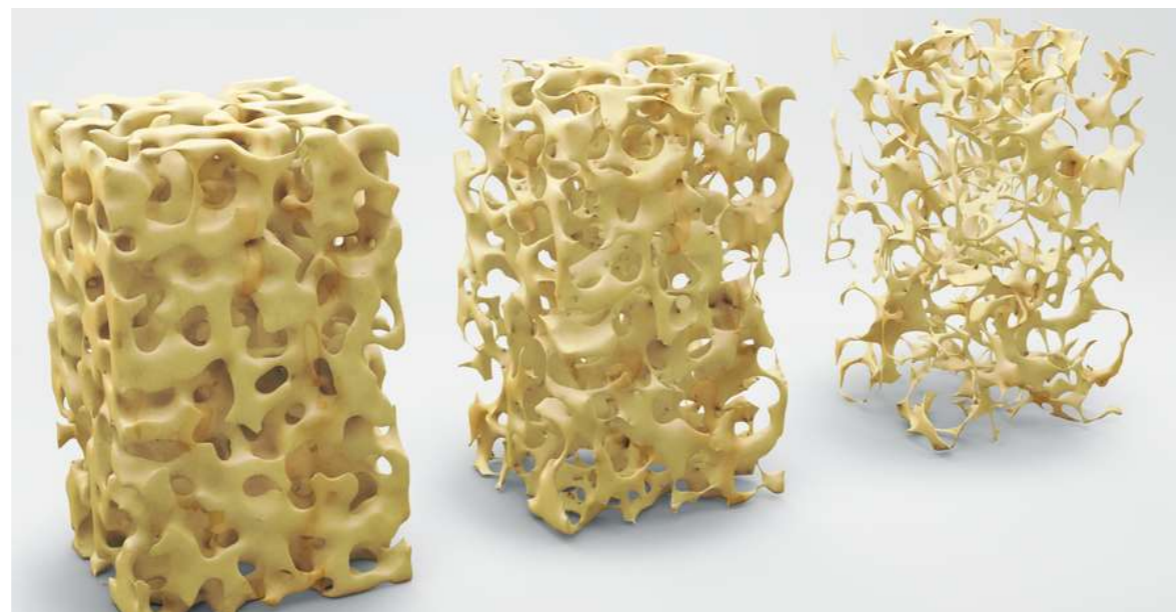
- összeadódik: korábbi kemo és sugár + teljes test besugárzás + sok szteroid
- emiatt az endokrin károsodás rizikója 2-3x nagyobb, mint a többi túlélőnél
- hypogonaszimusz 83%, hypothyreosis 56%, GH hiány 50%



# 4. Multifaktoriális endokrin rendellenességek

## Kalcium - foszfát anyagcsere

- Csontdenzitást csökkenti: metothrexate, szteroid, őssejt transzplantáció
- GH-hiány, hypothyreosis, hypogonadismus tovább rontja
- osteonecrosis rizikó nagyobb, metothrexate cytotoxikus az osteoblastokra
- COG guideline: DEXA legyen a követésbe való belépéskor, ismétlés, ha klinikailag indokolt
- Z-score gyerekekre nincs validálva
- terápia? fizikai aktivitás, Ca és D vitamin pótlás



# 4. Multifaktoriális endokrin rendellenességek

## Elhízás, metabolikus szindróma, diabétesz

- elhízás: 18-25%: alacsonyabb, mint a normál populáció
- rizikó: 20 Gy fölött, 4 éves kor alatt, női nem
- a hosszú távú mortalitás fontos faktora
- hasi besugárzás: pancreas károsodás, zsigeri zsír: IR
- szteroidkezelés



# 5. Célzott terápiák

- Endocrinopathia az egyik leggyakoribb mellékhatás
  - hypophysistis
  - pajzsmirigy diszfunkció (hypo és hyper)
  - diabétesz
  - ACTH hiány (végleges)
  - TSH hiány (rendeződhet)
- tirozinkináz-gátlók:
  - hypothyreosis, hyperthyreosis, thyreoiditis
  - csontanyagcsere
  - D vitamin hiány és PTH emelkedés
  - hossznövekedés
  - gonádfunkció
  - mellékvese funkció
  - glukóz metabolizmus



# Gyermekekori tumor túlélők endokrin szövődményei a II. sz. Gyermekklinikán

CNS tumorok, Wilms tumor, neuroblastoma, Ewing, hepatoblastoma, mellékvese cc.

