

HORMONÁLNÍ DEFICITY A ONKOLOGICKÝ PACIENT

MUDr. Stanislava Koloušková, CSc., RNDr. Daniela Zemková, CSc.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Nádory v dětském věku jsou poměrně raritní, udávaná incidence v Evropě je u dětí do 14 let 14,8 na 100 000 dětí. V 70. letech byla terapeutická úspěšnost kolem 25 %, v 90. letech dosáhla v průměru 70 %. Se zlepšující se životní prognózou onkologicky nemocných se po ukončené léčbě objevuje řada komplikací, k nimž patří i hormonální deficity, které vznikají i desítky let po úspěšně ukončené onkologické léčbě. Klíčovou roli při jejich vzniku hraje hlavně radioterapie (velikost dávky, místo radiace), menší mírou přispívá chemoterapie, která působí v oblasti gonád. U mozkových nádorů je hormonální léčba často komplexní, u pacientů bez rezidua nádoru se bez obav používá růstový hormon, a to nejenom v dětském věku, ale u těžkých deficitů růstového hormonu i v dospělosti pro jeho pozitivní metabolické účinky. Včasná diagnostika a léčba endokrinní poruchy vede ke zlepšení kvality života a pomáhá vrátit jedince zpět do normálního života.

Klíčová slova: hormonální deficity u onkologických pacientů, radioterapie, chemoterapie.

HORMONAL DEFICITS AND ONCOLOGY PATIENT

The tumours in childhood are relatively rare, the published incidence in Europe in children under 14 years of age is 14.8 per 100 000 children. In the seventies, the therapeutic efficacy was around 25%, in nineties it reached in average 70%. With improvement of survival of oncology patients a number of complications occur later during life, including hormonal deficits, that develop even dozens of years after successfully accomplished treatment. The key role during their occurrence belongs mainly to radiotherapy (total dose, locations of radiation), to a lesser extent to chemotherapy that influences the gonadal region. In brain tumours the hormonal treatment is frequently complex, in patients without a residual tumour a growth hormone may be used without worries and not only in childhood, but also in serious deficiencies of growth hormone even in adulthood because of its positive metabolic effect. An early diagnosis and treatment of endocrine disorders lead to improvement of quality of life and helps to bring patients back to normal life.

Key words: hormonal deficits in oncology patients, radiotherapy, chemotherapy.

Pediatr. pro Praxi, 2008; 9(1): 19–24

S nádorovým onemocněním v dětském věku se setkáváme raritně a často je v našem podvědomí nejistota, jak se k těmto pacientům chovat. Incidence nádorů u dětí do 14 let je v Evropě udávaná 14,8 na 100 000 dětí, z toho připadá asi 2,9 na 100 000 dětí na nádory CNS a nervového systému. Po leukemii jde o druhý nejčastější typ rakoviny u dětí. Bohužel incidence rakoviny u dětí mírně stoupá, podle evropských statistik byla v roce 1970 udávaná 11,8 na 100 000 dětí, v roce 1990 již 13,9 na 100 000 dětí, roční nárůst je tedy 1 %. V 70. letech byla terapeutická úspěšnost kolem 25 %, v 90. letech dosáhla v průměru 70 %.

Důvody zlepšené životní prognózy jsou dány centralizovaným a multidisciplinárním přístupem k léčbě. Využívají se mezinárodní protokoly, které vzhledem k počtu pacientů dovolují lépe hodnotit efektivitu léčby, a zlepšovat tak léčebná schémata. S rozvojem farmakoterapie se objevují nové a účinnější léky, řada z nich má menší nežádoucí účinky než předchozí generace. Velké pokroky byly rovněž zaznamenány v radioterapii, díky novým technickým možnostem se minimalizuje poškození zdravých tkání. Rovněž v diagnostice a terapii infekcí došlo ke změnám. Řada infekcí je zachycována včas, proto má jejich léčba větší

šanci uspět, a tím se snižuje procento nemocných, kteří umírají na akutní komplikace léčby. Přes veškeré pokroky má však onkologická léčba stále řadu vedlejších účinků, nejenom během samotné terapie, ale bohužel dochází k poškození řady tkání a orgánů, které se zjišťují řadu let po ukončené onkologické léčbě.

V našem sdělení se budeme zabývat hormonálními deficity, které vznikají jako následek léčby rakoviny.

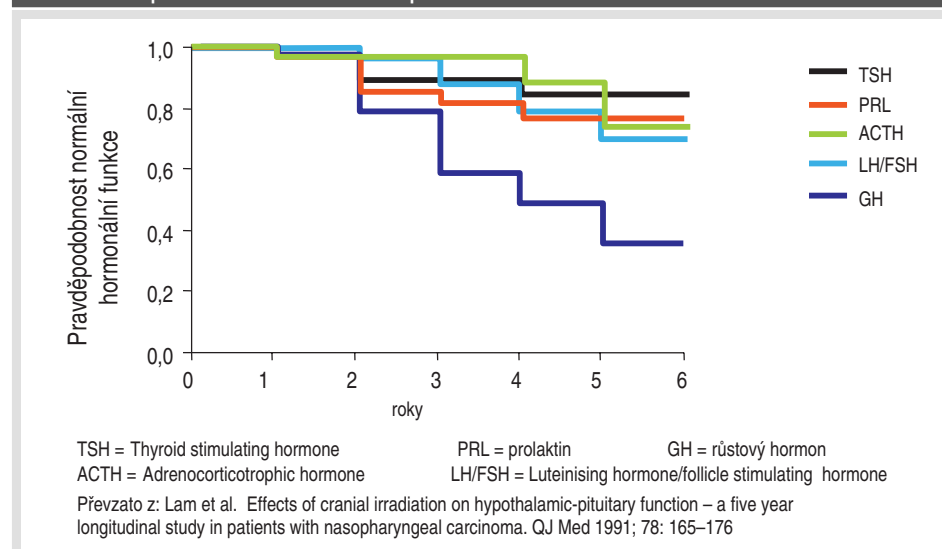
Hormonální deficity mohou vzniknout ze 3 základních důvodů:

1. mohou být patrné již při diagnostice tumorů střední čáry CNS
2. vznikají v souvislosti s operací v hypotalamo-hypofyzární oblasti
3. vznikají jako následek onkologické léčby (radioterapie, chemoterapie).

1. Hormonální deficity patrné před diagnostikou tumoru

Velmi častým nádorem hypotalamo-hypofyzární oblasti je kraniofaryngeom, který není maligní typem buněk, ale svou lokalizací a tendencí k recidivám. Roste velmi pomalu a často je pozdě diagnostikován. Retrospektivní analýzou zjišťujeme, že alespoň u 80 % dětí starších 3 let se zjišťuje porucha růstu, která je patrná minimálně 2 roky před diagnózou (naše nepublikovaná data). V pozdějším období se rozvíjejí další hormonální deficity, ale diagnóza je často stanovena až na základě poruchy visu či syndromu nitrolební hy-

Graf 1. Pravděpodobnost normální funkce pituitárních hormonů klesá s dobou od radiace



pertenze. Kazuistika 1 a graf 1 je ne zcela ojedinělým případem pozdního záchytu kraniofaryngeomu a dokladem toho, že při pečlivém sledování růstu dítěte a správně vedeném vyšetřovacím postupu mohla být diagnóza stanovena podstatně dříve, a nemuselo tak dojít k poškození zraku.

Dalším projevem upozorňujícím na afekci CNS je diabetes insipidus centralis. Bývá jedním z prvních příznaků germinálních tumorů nebo histiocytózy X. Izolovaná centrální hypotyreóza či centrální hypokortikalismus jako první příznak tumoru CNS nebývá pozorován.

2. Hormonální deficity po operaci hypotalamo-hypofyzární oblasti

Extirpace tumoru v oblasti střední čáry je i přes veškerou, stále se zdokonalující operační techniku velmi obtížným výkonem. Operační pole je velmi malé a často není jednoduché rozlišit zdravou tkáň od tumoru, proto pooperačně může dojít k rozvoji hormonálních deficitů. Nejzávažnější je poškození hypotalamu, kdy může vzniknout hypotalamický syndrom doprovázený postupným rozvojem extrémní obezity nebo velmi obtížně kompenzovatelným diabetes insipidus centralis.

3. Endokrinní poruchy vznikající po ukončené onkologické léčbě

Pokud hormonální deficity u tumorů CNS nebyly patrné při diagnóze či nedošlo k jejich rozvoji po operaci tumoru, je pacient ohrožen jejich následným vznikem po onkologické léčbě. V našem případě jde hlavně o účinky radioterapie, méně již chemoterapie, která působí na úrovni gonád. Riziko vzniku hormonálních nedostatečností závisí na lokalizaci tumoru, typu onkologické léčby, významně stoupá s věkem dítěte (čím je dítě mladší, tím je riziko hormonálních deficitů větší).

Zásadní vliv na rozvoj deficitů má velikost radiační zátěže nejenom v oblasti hypotalamo-hypofyzární, ale i u tumorů zadní jámy lebni či nasofaryngu. Nepochybný vliv má i celotělové ozáření používané u některých pacientů před transplantací kostní dřeně. Podle radiační dávky dochází k postupnému rozvoji deficitů buď krátce po ukončení onkologické léčby, pokud byla radiační dávka menší, mohou hor-

monální deficity vzniknout i desítky let po úspěšné léčbě, proto výše uvedené důvody vedou k nutnosti dlouhodobého endokrinologického sledování.

Riziko vzniku hormonálních deficitů po onkologické léčbě vzniká po:

- radioterapii v oblasti CNS
- radioterapii v oblasti nazofaryngu
- celotělové ozáření
- chemoterapii poškozující gonády.

Podle statistiky vznikají hormonální deficity u více než 40% dětí po léčbě tumoru CNS či nasofaryngu jako následek operace, radioterapie či chemoterapie.

K nejčastějším patří:

- deficit hypofyzárních hormonů (následek tumoru, operace, radioterapie)
- gonadální dysfunkce (následek operace, radioterapie, chemoterapie)
- postižení štítné žlázy (následek operace, radioterapie)
- postižení příštítných tělísek (následek radioterapie).

Nejcitlivější k radioterapii je **růstový hormon**. Diagnostika jeho deficitu je někdy velmi problematická, protože v růstu se uplatňuje nejenom růstový hormon, ale i další hypofyzární hormony. Během onkologické léčby a v následném období je pokles růstové rychlosti vcelku běžný stav. Jde hlavně o vliv malnutrice při léčbě tumoru, často i negativní vliv terapeutické dávky glukokortikoidů. Pokud není přítomen deficit růstového hormonu, dochází v různém časovém intervalu, nejpozději do 2 let po ukončení terapie k růstovému spurtu a jedinec se přibližuje svému predikčnímu pásmu. Pokud se tak nestane a růstová rychlost je pod 25. percentilem, tak deficit růstového hormonu je velmi pravděpodobný.

Hypotalamus je více citlivý na (radiaci) radioterapii než hypofýza, proto díky porušené sekreci liberinu pro růstový hormon je někdy diagnostika deficitu obtížná. Sekreci růstového hormonu po radioterapii zpočátku ovlivňuje neurosekretorická dysfunkce, růst je alterován, ale testy na sekreci růstového hormonu mohou být zpočátku hraniční, či dokonce prokazovat fyziologickou sekreci, protože ukazují schopnost sekrece růstového hormonu na atypický podnět. Sekrece však neprobíhá tak jako u zdravých

jedinců, mění se frekvence a množství vyplaveného růstového hormonu hlavně během noci.

Velkým problémem je včasná diagnostika deficitu růstového hormonu u dětí s centrální předčasnou pubertou po radioterapii, protože růstová rychlost je v (tomto) období **puberty** výrazně potencována pohlavními hormony a tím se maskuje deficit růstového hormonu. Obvykle při posuzování růstové křivky se růstová rychlost na první pohled jeví jako normální pro příslušný věk, při vztažení ke stupni puberty či k akceleraci kostního zrání je však nedostatečná. Deficit růstového hormonu se začíná objevovat již při radioterapii zasahující pituitární oblast u dávky 24 Gy vzácně i při 18 Gy. Mezi 30–50 Gy se objevuje deficit růstového hormonu u 50–100% pacientů, TSH a ACTH deficit pouze u 3–6% nemocných.

Gonadotropiny jsou rovněž velmi senzitivní k radiaci. Zpočátku dochází k rozvoji předčasné puberty u dívek již při dávce pod 30 Gy, u obou pohlaví pak při dávce 30–50 Gy. Následně se může rozvinout deficit gonadotropinů, je však méně frekventní než deficit růstového hormonu (tabulka 1).

ACTH a TSH deficit vzniká u intenzivní radioterapie nasofaryngeálních tumorů od dávky 50 Gy, nebo při dávce 30–50 Gy při radiaci pituitárních tumorů (graf 1). Kazuistika 2 a graf 2 ukazují rozvoj hormonálních deficitů po radioterapii.

Postižení **gonád** vzniká v dětském věku buď v důsledku chemoterapie, nebo radioterapie. Pokud byla použita chemoterapie toxická ke gonádám a radioterapie nezasáhla hypotalamus ani hypofýzu, dochází časem k rozvoji hypergonadotropního hypogonadizmu. Hypogonadotropní hypogonadismus vzniká u dětí buď jako následek tumoru, nebo po radioterapii v oblasti hlavy. Po celotělovém ozáření jsou rovněž postiženy gonády, ovaria vydrží větší radiační zátěž než testes.

Štítná žláza je výrazně radiosenzitivní, proto mají problémy hlavně děti po radioterapii zadní jámy lebni, nazofaryngu nebo po celotělovém ozáření.

Tabulka 1. Vliv radiační dávky na rozvoj deficitu pituitárních hormonů

Dávka (Gy) (typ nádoru)	Deficity pituitárních hormonů vznikající po radioterapii (%)			
	GH	FSH, LH	TSH	ACTH
7–12 (hematologická malignita)	a	b		
18–24 (hematologická malignita)	< 30 %	b		
30–50 (mozkové nádory kromě hypofýzy)	50–100 %	vzácně	3–6 %	3 %
50–70 (nazofaryngeální karcinom/tumor báze lebni)	100 %	20–50 %	60 %	27–35 %
30–50 (nádory hypofýzy + radioterapie)	100 %	60 %	30 %	60 %

a – může vzniknout lehký deficit růst. hormonu

b – možnost vzniku předčasné puberty

Podle: Darzy KH, Shalet SM. J Endocrinol Invest 2005; 28(Suppl. 5): 78–87.

Tabulka 2. Riziko vzniku rakoviny u pacientů léčených růstovým hormonem

Autor	n	Diagnóza	Relativní riziko (95% CI)
Swerdlow	180	mozkové nádory	0,6 (0,4–0,9)
Packer	170	meduloblastom	0,7 (0,37–1,15)
Sklar	172	mozkové nádory	0,3 (0,13–0,77)
	122	akutní leukemie	0,9 (0,12–6,14)
	39	rabdomyosarkom	0,0 (0–4)
	17	neuroblastom	0,0 (0–35)
Leung	47	akutní leukemie	žádné riziko
Frajese	100	pituitární/peripituitární nádory	žádné riziko

Swerdlow AJ et al. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4444–4449.

Packer RJ et al. J Clin Oncol 2001; 19: 480–487.

Sklar CA et al. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3136–3141.

Leung W et al. J Clin Oncol 2002; 20: 2959–2964.

Frajese G et al. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5172–5175.

Nejčastěji se objevuje postradiační tyreoiditis s postupnou atrofizací štítnice, vzácně tyreotoxikóza nebo při vyšších radiačních dávkách v oblasti krku se může objevit nádor přímo ve štítnici.

Ve velkém časovém odstupu, tj. více než 25 let po ukončení léčbě, může po ozařování vzniknout hyperparatyreóza. Vyvolávajícím momentem je radioterapie v oblasti krku.

U řady jedinců tak vzniká v průběhu života nutnost celoživotní hormonální terapie, která při včasné diagnostice deficitů a adekvátní terapii přispívá k fyziologickému vývoji a zlepšuje kvalitu života. Zcela bezpečná a životně nutná je substituce hormonů štítné žlázy, hydrokortizonu, pohlavními hormony či vazopresinem. Stále se však diskutuje otázka bezpečnosti léčby růstovým hormonem u pacientů po onkologické léčbě. Velké studie prokazují, že není rozdílu mezi skupinou pacientů léčených růstovým hormonem po úspěšně ukončené onkologické léčbě a těmi, kde růstový hormon nebyl použit (tabulka 2).

Léčba růstovým hormonem u dětí má celou řadu předností. K nejdůležitějším patří:

1. normalizace růstu během dětství
2. zlepšení nebo normalizace dospělé tělesné výšky
3. zlepšení tělesného složení.

Pokud je prokázán závažný deficit růstového hormonu po ukončení růstu, je indikována další léčba v dospělosti, a to z metabolických důvodů.

Závěr

Se zlepšující se životní prognózou u pacientů po onkologické léčbě stoupá i procento komplikací, k nimž patří i hormonální deficity. Včasná diagnostika a léčba vedou ke zlepšení kvality života a pomáhají vrátit jedince zpět do normálního života. Rozsáhlé studie prokázaly, že riziko vzniku malignity u pacientů léčených růstovým hormonem po ukončené onkologické terapii (bez rezidua tumoru) se u obou skupin neliší, to znamená, že správně indikovaná léčba růstovým hormonem není rizikem pro vznik dalšího tumoru.

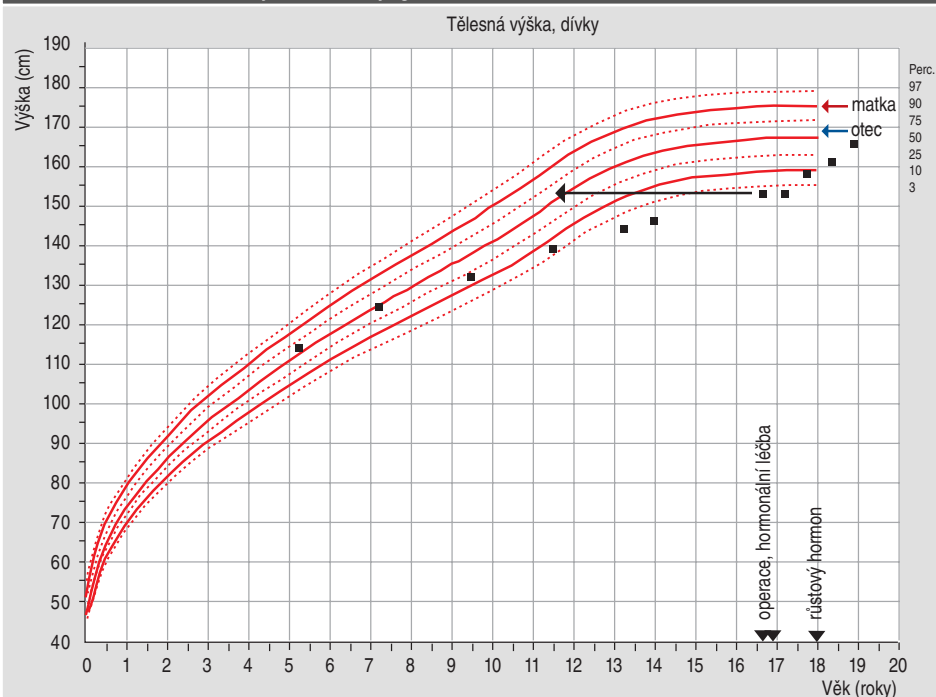
Výše uvedený rozbor ukazuje na nutnost dlouhodobého endokrinologického sledování pacientů po úspěšné onkologické léčbě, hlavně tam, kde byla použita radioterapie.

Kazuistika 1

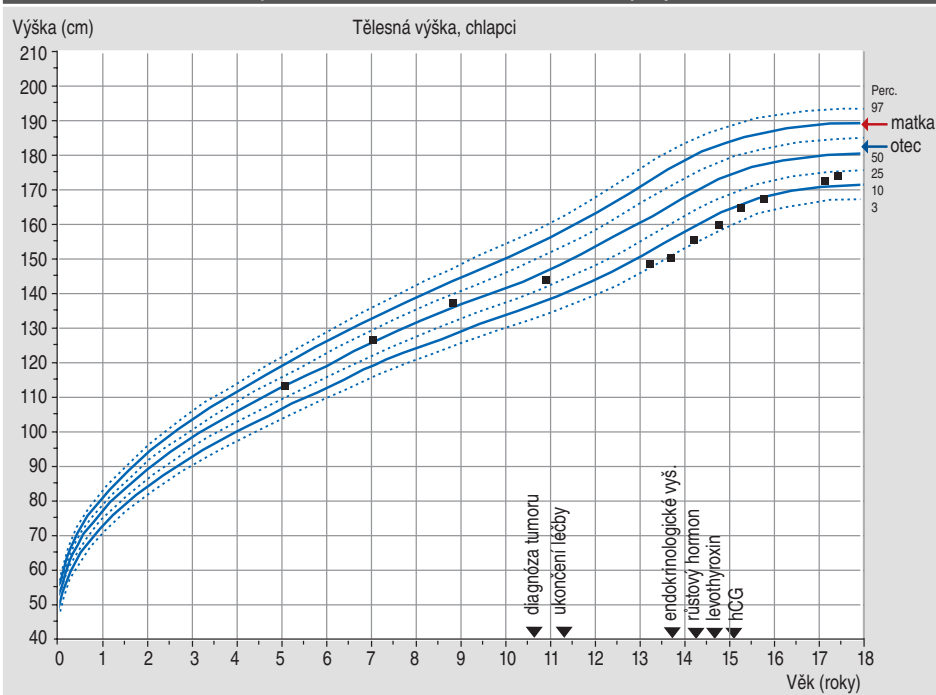
Kateřina byla zdravé dítě, prospívala, rostla v souladu s dědičným růstovým potenciálem až do 7 let. Pak se začala v růstu opožďovat, měla menší chuť k jídlu.

Poprvé byla vyšetřena ve spádové endokrinologii pro poruchu růstu ve věku 13,5 let, výška se blížila 3. percentilu. Byla zcela bez známek vospívání. Rodiče udávali, že tehdy bylo vše v pořádku, výsledky

Graf 2. Růstová křivka dívky s kraniofaryngeomem



Graf 3. Růstová křivka chlapce s meduloblastomem v oblasti zadní jámy lebeční



však nemáme dostupné. Diferenciálně diagnosticky bylo uvažováno o mentální anorexii, byl vyloučen Turnerův syndrom. CT vyšetření v místě bydliště bylo provedeno bez kontrastu, nález byl interpretován jako negativní. V 16 letech byla znovu poslána na endokrinologické vyšetření pro závažnou poruchu růstu, nyní již pod 3. percentilem, měřila 153 cm, její hmotnost byla 35,1 kg, vzhledem k výšce na 10. percentilu. Byla zcela bez známek sexuální maturace. Kostní věk v 16 letech byl 11,2 let. Ve výsledcích byla patrná centrální hypotyreóza, velmi nízké gonadotropiny i estradiol odpovídající prepubertálnímu

období a somatickému nálezu. IGF1 odpovídal velmi suspektnímu deficitu růstového hormonu. Následná magnetická rezonance prokázala tumor velikosti 15×17×23 mm v oblasti hypofýzy elevující optické chiasma vlevo. Kateřina byla úspěšně operována, histologicky šlo o kraniofaryngeom, bohužel na levém oku má výrazně omezený visus.

Od operace je léčena hormony štítné žlázy, hydrokortizonem pro rozvoj centrálního hypokortikalizmu, je substituován pohlavní vývoj a má diabetes insipidus centralis, který na léčbě Minirinem je velmi dobře kompenzován. I při dobré růstové rychlosti na

léčbě estrogeny ve stoupající dávce byl po roce od operace nasazen růstový hormon pro deficit, který byl patrný na tělesném složení. Kateřina úspěšně studuje na střední škole a je celoživotně závislá na hormonální substituci.

Kateřina je příkladem špatného vyšetřovacího postupu, neboť růstová křivka jednoznačně svědčila pro afekci v CNS, která byla přítomna již delší dobu. CT vyšetření, které se provádí bez použití kontrastní látky, nemá v diagnostice tumoru CNS v dnešní době již místo.

Kazuistika 2

Michal si začal stěžovat na bolesti hlavy kolem 10. roku. Následně se objevily poruchy rovnováhy a byl diagnostikován tumor v oblasti zadní jámy lebni.

Při první operaci se tumor podařilo odstranit jen částečně, histologie prokázala meduloblastom. Pro poruchu odtoku mozkomíšního moku bylo nutné provést druhou operaci k zavedení shuntu. Pak

následovala radioterapie v plné dávce 54 Gy a chemoterapie. Léčba byla úspěšně ukončena 8 měsíců po operaci, kontrolní MR neprokázala reziduum. Dva roky po ukončení léčbě navštívil endokrinologickou ambulanci. Při analýze bylo patrné, že Michal až do operace rostl na 50. P, pak však docházelo k opožďování růstu a zástavě. Kostní věk byl jen velmi mírně opožděný, ve věku 13,3 let odpovídal 12,6 roků, testes byly 6 ml velké, pubické ochlupení nebylo vyvinuto. V laboratorních výsledcích byla patrná nízká hladina IGF 1 (64 µg/l tj. – 4,64 SD), kortizol a tyroidální hormony byly v normě. Vzhledem k zástavě růstu a laboratorním výsledkům byly při další kontrole provedeny testy na sekreci růstového hormonu, které jednoznačně prokázaly deficit růstového hormonu. Dva a půl roku po ukončení onkologické léčbě byla zahájena léčba růstovým hormonem. Při následné kontrole se demaskovala centrální hypotyreóza. Protože od počátku endokrinologického sledování byl pohlavní vývoj na stále stejném stupni, provedli jsme LHRH test a pro deficit

gonadotropinů byla zahájena léčba pohlavního vývoje. Čtyři roky po ukončení onkologické léčbě byl diagnostikován centrální hypokortikalismus a následovala léčba substitučními dávkami hydrokortizonu. Nyní je Michalovi 17 let, měří 174,3 cm, váží 65 kg, kostní věk odpovídá 15,8 roků. Je léčen růstovým hormonem, hormony štítnice, hydrokortizonem a pohlavní vývoj je substituován Sustanonem. Problémy nemá, chodí do učebního oboru a žije běžný život. Michal je celoživotně závislý na hormonální léčbě a je klasickým případem rozvoje hormonálních deficitů po radioterapii, protože vzhledem k lokalizaci tumoru nemohlo při operaci dojít k poškození hypotalamu ani hypofýzy.

Podpořeno VZ MZČR 00064203.

Literatura u autorky

MUDr. Stanislava Koloušková, CSc.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84, 150 18 Praha 5

e-mail: stanislava.kolouskova@lfmotol.cuni.cz