

POZNE POSLEDICE NA ŠČITNICI PO ZDRAVLJENJU RAKA V OTROŠTUVU

Lorna Zadavec Zaletel, Nina Bratanič

Izvleček

S kombiniranim načinom zdravljenja raka preživi vedno več otrok. Pri zdravljenju poškodujemo tudi normalna tkiva, kar povzroči pozne posledice na različnih organih. Incidenca poznih posledic narašča z opazovalno dobo. Pozne posledice na ščitnici po zdravljenju raka v otroštvu so pogoste. Najpogosteje se pojavi hipotiroza, redkeje avtoimuna obolenja ščitnice, nodozna golša in sekundarni karcinom ščitnice. Endokrinološko testiranje, vključno z oceno delovanja ščitnice, smo opravili pri 237 mladostnikov, ki so se zaradi raka zdravili v starosti 1 meseca do 16 let (mediana 9 let). Primarno hipotirozo (v 86% latentno) smo ugotovili pri 15% vseh testiranih bolnikov in pri 38% tistih, ki so imeli obsevan vrat. Polovica bolnikov je dobila več kot 10 let po postavitvi diagnoze hipotirozo. Sekundarni karcinom ščitnice so dobili trije, nodozno golšo 7 bolnikov. Pri 12 bolnikih je bila ugotovljena sekundarna oziroma terciarna hipotiroza. Redno sledenje mladostnikov, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka, je potrebno zato, da pozne posledice čim prej odkrijemo in jih zdravimo.

Uvod

Preživetje otrok z malignimi obolenji se je v zadnjih treh desetletjih povečalo zaradi napredka v diagnostiki in terapiji raka. Ozdravitev pri najpogostejših vrstah otroškega raka je 50- do 90-odstotna. Pri zdravljenju večine otroških tumorjev uporabljamo kombinirano zdravljenje s citostatiki (kemoterapija - KT), ionizirajočim sevanjem (radioterapija - RT) in kirurškim zdravljenjem. Ta terapija pa poškoduje lahko tudi normalne celice različnih tkiv in organov in povzroči pozne posledice. Pozne posledice so tisti učinki zdravljenja ali maligne bolezni, ki se pojavijo nekaj mesecev ali več let po končanem zdravljenju (1). Posledice zdravljenja so pri otroku večje, ker v času zdravljenja raste in se razvija. Poleg tega tveganje za posledice narašča z leti, opazovalna doba po končanem zdravljenju pa je pri otrocih daljša kot pri odraslih. Okvarjeno je lahko katerokoli tkivo ali organ v telesu, najbolj pa so za škodljive vplive, predvsem kemoterapije in ionizirajočega sevanja, občutljive žleze z notranjim izločanjem (1). Najpogosteje so okvarjeni ščitnica, gonade, hipotalamus in hipofiza.

Okvara ščitnice

Okvara ščitničnega tkiva je predvsem posledica obsevanja ščitnice. Običajno je ščitnica v obsevalnem polju pri:

- RT vratu zaradi malignih limfomov in malignomov glave in vratu
- pri obsevanju celotne spinalne osi pri možganskih tumorjih (izstopni snop sevanja na vratu) in
- pri obsevanju celega telesa pred presaditvijo kostnega mozga.

Najpogostejša posledica okvare ščitnice zaradi RT je zmanjšano delovanje ščitnice-hipotiroza. Pojavijo pa se tudi avtoimuna obolenja ščitnice, nodozna golša in sekundarni karcinom ščitnice.

Hipotiroza

Po obsevanju ščitnice se v ščitničnem tkivu pojavijo regresivne spremembe - atrofija in fibroza (2). Posledica teh sprememb je lahko zmanjšano delovanje žleze, to je primarna hipotiroza. Ponavadi je pred pojavom klinično zaznavne hipotiroze dolgo subklinično obdobje, ko ščitnica ob povečani stimulaciji s tirootropnim hormonom (TSH) še tvori zadostno količino hormonov (3,4). Gre za kompenzirano motnjo v delovanju ščitnice ali latentno hipotirozo. Verjetnost pojava hipotiroze narašča z opazovalno dobo po končanem zdravljenju. Največja incidenca hipotiroze po RT je v prvih petih letih po zaključenem zdravljenju (2,4-8), lahko pa se ta pozna posledica pojavi tudi več kot 20 let po RT (9).

Po zdravljenju **Hodgkinove bolezn** otrok z obsevanjem vratu so opazovali zmanjšano delovanje ščitnice v 17 do 88% v odvisnosti od velikosti odmerka ionizirajočega sevanja (TD) (večji TD na ščitnico - večja incidenca hipotiroze) (8,10,11). Tri četrtine bolnikov je imelo latentno hipotirozo, ena četrtina pa primarno hipotirozo z znižanimi vrednostmi ščitničnih hormonov. Nekateri so ugotovili večjo incidenco hipotiroze pri tistih, ki so se zdravili v nižji starosti, npr. pred 13-im letom (11) ali pred 20-im letom (2). Po zdravljenju Hodgkinove bolezn so ugotovili večjo incidenco hipofunkcije ščitnice (57%, 64%) kot po zdravljenju **malignomov glave in vratu** (22%, 38%) kljub temu, da so pri slednjih obsevali vrat z večjim TD (2,3). To razliko v incidenci hipotiroze so pripisovali uporabi limfografije pri bolnikih s Hodgkinovo boleznijo. Drugi pa poročajo o velikem odstotku (44-60%) bolnikov, ki so dobili hipotirozo po zdravljenju malignoma glave in vratu (5,14).

Po zdravljenju **ne-Hodgkinovega limfoma (NHL)** z RT vratu se hipotiroza kot pozna posledica lahko pojavi v 17 do 58 odstotkih (2,3,12).

Motnje v delovanju ščitnice se lahko pojavijo tudi po zdravljenju **možganskih tumorjev**. Po **obsevanju celotne spinalne osi** pri otrocih se je hipotiroza, predvsem latentna, pojavila pri 35 do 41% bolnikov (6,7). Pogosteje so jo opazovali pri tistih, ki so med zdravljenjem prejemali tudi kemoterapijo. Pri tistih, ki so prejemali kemoterapijo, se je hipotiroza pojavila v krajšem času po končanem zdravljenju (3,5 let) kot pri tistih, ki niso prejemali kemoterapije (7,5 let). Ščitnica je lahko okvarjena tudi tedaj, ko ni v obsevalnem polju, je pa v neposredni bližini le-tega. Po obsevanju dela **možganov** zaradi možganskih tumorjev so opisali pojav latentne hipotiroze v 20% (6).

Pri otrocih, ki so imeli med zdravljenjem **akutne limfatične levkemije** (ALL) obsevanje celega nevrokraniuma, se hipotiroza redkeje pojavi. Opazovali so povišano vrednost TSH pri 20% takih bolnikov (15).

Večno večkrat se pri zdravljenju malignih obolenj otrok uporablja tudi **presaditev kostnega mozga**. Za pripravo na presaditev lahko obsevajo celo telo bolnika (total body irradiation- TBI) ali pa bolnik namesto tega dobi le visoke odmerke citostatikov. Po TBI otrok je incidenca hipotiroze do 73% (14). Odvisna je od velikosti odmerka in od tega ali je bolnik obsevan le enkrat ali večkrat z manjšimi odmerki (frakcionirana RT).

Zmanjšano delovanje ščitnice po zdravljenju je lahko prehodno. Pri 44% bolnikov z ugotovljeno hipotirozo po terapiji možganskega tumorja v otroštvu z RT cele spinalne osi se je delovanje ščitnice normaliziralo nekaj mesecev do nekaj let po ugotovitvi hipotiroze (6).

Večina avtorjev utemeljuje uporabo nadomestnega hormonskega zdravljenja pri bolnikih z latentno hipotirozo zaradi neželenih učinkov kontinuirano zvišanega TSH na ščitnico (16,17). Nekateri se za nadomeščanje ščitničnih hormonov pri latentni hipotirozi ne odločijo, ker je motnja lahko le prehodna (6,8).

Nodozna golša

Poškodba ščitničnega tkiva po RT se kaže kot atrofija foliklov, perifolikularna fibroza in kronična vnetna infiltracija. Visok nivo TSH lahko povzroči proliferacijo epitelija v tistih delih ščitnice, kjer je žlezno tkivo še sposobno odgovoriti na rastne stimulse. Proliferativne lezije so ponavadi fokalne in lahko vodijo do razvoja benignih nodusov ali adenomov in verjetno tudi karcinomov (16,17). Incidenca benignih nodoznih sprememb v ščitnici po RT vratu je do 8% (13). Z ultrazvočno preiskavo ščitnice pa so nodozne spremembe odkrili pri 70% bolnikov 15 let po zdravljenju Hodgkinove bolezni v otroštvu, ki je vključevalo tudi RT vratu. (18).

Sekundarni karcinom ščitnice

Ionizirajoče sevanje lahko povzroči nastanek malignoma ščitnice. V primerjavi z nastankom hipotiroze za pojav raka ščitnice niso potrebni veliki odmerki ionizirajočega sevanja. Tako so opisali povečano incidenco ščitničnega karcinoma po RT benignih obolenj otrok (tinea capitis, povečane tonzile, povečan timus), kjer so bili odmerki RT na ščitnico zelo majhni (19). Večjo pogostnost nastanka raka ščitnice so ugotavljali tudi pri tistih, ki so preživeli eksplozijo atomske bombe. Starost ob izpostavitvi ionizirajočemu sevanju je zelo pomemben dejavnik tveganja. V primerjavi s splošno populacijo je pri bolnikih, ki so se zaradi raka zdravili v otroštvu, 53-krat večje tveganje za nastanek raka ščitnice (20). Najbolj so ogroženi otroci, ki so se zdravili pred petim letom starosti (19,20). Tveganje za pojav raka ščitnice narašča z opazovalno dobo do približno 20 let po končanem zdravljenju, nato pa upada. V prvih petih letih se pojavi izjemoma (9,20). Incidenca sekundarnega raka ščitnice se z večanjem odmerka RT na ščitnico veča (20). Od citostatikov je le Aktinomycin D

nekoliko zvišal tveganje za malignom (20). Sekundarni karcinom ščitnice je v 70 do 90 odstotkih papilarni ali mešani papilarno-folikularni karcinom (19,20).

Avtoimuna obolenja ščitnice

RT ščitnice lahko sproži avtoimunsko dogajanje. Ob poškodbi tkiva zaradi ionizirajočega sevanja se lahko sprostijo sestavine ščitničnih celic v krvni obtok in limfo. To je antigenski stimulus, ki povzroči tvorbo ščitničnih protiteles (21). Ščitnična protitelesa so pri bolnikih, ki so imeli ščitnico v obsevalnem polju, pogosto povišana (2,9,12). Povišana so antitireoglobulinska in mikrosomska protitelesa, redkeje protitelesa, ki stimulirajo ščitnico (LATS-long acting thyroid stimulator). Slednja lahko privedejo do avtoimune hipertiroze (Gravesove bolezni) (9,20). Tveganje za pojav avtoimune hipertiroze po RT vratu je do 20-krat večje kot pri splošni populaciji (9). Tudi različne oblike tireoiditisa se lahko pojavijo po RT vratu (9,12). Hipertiroza lahko preide tudi v hipotirozo (8). Avtoimuno obolenje ščitnice se lahko pojavi tudi po zdravljenju s kemoterapijo brez RT vratu (12).

Sekundarna in terciarna hipotiroza

Sekundarna in terciarna hipotiroza sta posledici okvare hipofize in hipotalamusa. Ti dve strukturi sta v obsevalnem polju pri RT možganskih tumorjev, tumorjev glave in vratu ter pri profilaktičnem obsevanju glave pri levkemiji. Po obsevanju otrok zaradi možganskih tumorjev je incidenca sekundarne in terciarne hipotiroze od nič do več kot 50% v odvisnosti od velikosti odmerka ionizirajočega sevanja (22-24).

Metoda in preiskovanci

Leta 1986 smo na Onkološkem inštitutu začeli slediti kasne posledice pri mladih ljudeh, ki so se v otroštvu (do 15. leta starosti) zdravili zaradi raka. K nam pridejo, ko dopolnijo 15 let in so vsaj 3 leta brez terapije. Na redne preglede v našo ambulanto hodi 350 mladostnikov. Vsako leto pride 20 do 30 novih. Pri vsakem vzamemo anamnezo, opravimo klinični pregled in endokrinološko testiranje, s katerim ugotavljamo morebitne motnje v delovanju ščitnice, spolnih žlez, hipotalamusa in hipofize. Vsakega bolnika pregleda tudi endokrinolog. Nekateri mladostniki so opravili hormonsko testiranje že ob rednih kontrolah na Pediatrični kliniki.

Pregled delovanja ščitnice vključuje:

- ciljano anamnezo glede eventualnih simptomov hiper- ali hipotiroze
- klinični pregled z natančnim pregledom ščitnice
- določitev serumskih koncentracij T3, T4, tireoglobulina, ščitničnih protiteles ter vrednosti TSH pred in 30 minut po stimulaciji s TRH
- ob pojavu nodusov v ščitnici opravimo še ultrazvok ščitnice, aspiracijsko biopsijo in scintigrafijo ščitnice.
- pri bolnikih, ki so imeli ščitnico v obsevalnem polju ali blizu njega, določamo ščitnične hormone, TSH, tireoglobulin in ščitnična protitelesa v krvi ob vsaki letni kontroli, pri drugih redkeje.

Z laboratorijskim testiranjem lahko odkrijemo *latentno hipotirozo*, pri kateri je zvišana vrednost TSH ob še normalnih vrednostih ščitničnih hormonov. Bolnik je evtirotičen. O *primarni oziroma klinično manifestni hipotirozi* govorimo tedaj, ko so ob zvišanem TSH znižane vrednosti ščitničnih hormonov. Pogosto se zmanjšano delovanje ščitnice pri bolnikih kaže le kot kronična utrujenost, ki je težko prepoznaven, nespecifičen simptom, lahko pa se razvije popolna klinična slika hipotiroze. Pri latentni in primarni hipotirozi TSH ob stimulacijskem testu s TRH živahno poraste. Bolniki s *sekundarno hipotirozo* imajo znižano vrednost ščitničnih hormonov, TSH pa ob TRH testu ne poraste. Pri *terciarni hipotirozi* je ob znižanih ščitničnih hormonih porast TSH po TRH testu zakasnjena. Bazalna serumska koncentracija TSH je lahko v obeh primerih v normalnem območju. Sekundarna oziroma terciarna hipotiroza se pogosto pojavljata v subklinični obliki, lahko pa se pri bolniku pojavi utrujenost, prekomerna telesna teža, pri otrocih pa tudi zaostanek v rasti in pozna puberteta.

Rezultati

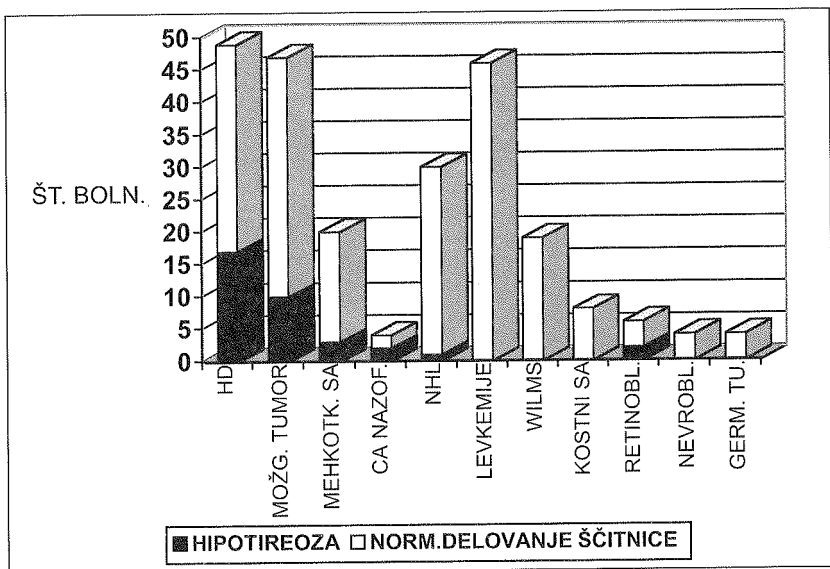
Od 350 mladostnikov, ki hodijo na redne kontrolne preglede v ambulanto za pozne posledice zdravljenja raka v otroštvu, jih je testiranje delovanja ščitnice opravilo 237, 83 deklet, 154 fantov. Zdravili so se v starosti enega meseca do 16 let (mediana 9 let), hormonsko testiranje pa so imeli 2 do 28 let (mediana 11 let) po postavljeni diagnozi, ko so bili stari 12 do 43 let (mediana 19 let). Graf 1 in tabela 1 prikazujeta število bolnikov po diagnozah. Največ se jih je zdravilo zaradi malignega limfoma (Hodgkinova bolezen (HD), NHL), levkemije in možganskih tumorjev.

Na tabeli 1 in grafu 1 je prikazan delež bolnikov s **hipotirozo zaradi okvare ščitnice** pri različnih vrstah malignega obolenja in glede na to ali je bila ščitnica v obsevalnem polju. Hipotirozo zaradi okvare ščitnice smo ugotovili pri 35 bolnikih, to je 15% vseh hormonsko testiranih bolnikov. Pet bolnikov je imelo povišan TSH in znižane ščitnične hormone, ostali so imeli latentno hipotirozo. Klinični podatki o bolnikih s hipotirozo so prikazani v tabeli 2. Zdravili so se v starosti 2 do 16 let (mediana 9 let), hipotiroza pa je bila ugotovljena v 3 do 23 letih (mediana 10 let) po postavljeni diagnozi. Pri dveh bolnikih je bila hipotiroza ugotovljena v prvih petih letih po diagnozi, pri 17-ih 6 do 10 let po diagnozi, pri polovici pa več kot 10 let po diagnozi. Pri 31 pacientih s hipotirozo je bila ščitnica v obsevalnem polju (RT vratu). Hipotiroza se je razvila pri 38% bolnikov, ki so imeli RT vratu. Ta delež je bil največji pri bolnikih s sarkomom mehkih tkiv (vsi, ki so dobili hipotirozo, so imeli primarni tumor v področju glave in vratu), možganskim tumorjem (po RT cele spinalne osi) in karcinomom nazofarinksa. Incidenca hipotiroze po RT vratu je bila manjša pri bolnikih s Hodgkinovo boleznijo, zelo majhna pa pri tistih z NHL. Pri treh bolnikih s hipotirozo, ki niso imeli RT vratu, je bila ščitnica blizu obsevalnega polja (RT možgan, orbite), eden pa je imel RT pod prepono. Nobeden od 46 bolnikov, ki so se zdravili zaradi akutne levkemije (44 jih je imelo RT glave), ni imel hipotiroze.

Tabela 1: Incidence hipotiroze po diagnozah in glede na RT vratu

DIAGNOZA	Št. boln.	Št. boln. s hipotirozo (%)	Št. boln. z RT vratu	Št. boln. s hipot. po RT vratu
Hodgkinova bolezen	47	17 (36%)	40	16 (40%)
Možganski tumor	45	10 (22%)	16	9 (56%)
Levkemija	46	0	0	0
NHL	29	1 (3%)	14	1 (7%)
Sarkom mehkih tkiv	20	3 (15%)	5	3 (60%)
Wilmsov tumor	19	0	0	0
Kostni sarkom	8	0	1	0
Retinoblastom	6	2 (33%)	0	0
Karcinom nazofarinksa	4	2 (50%)	4	2 (50%)
Nevroblastom	4	0	0	0
Germin.TU ovarijska	4	0	1	0
Ostali	5	0	0	0
Skupaj	237	35 (15%)	81	31 (38%)

Graf 1: Število bolnikov (skupaj in s primarno hipotirozo) po diagnozah



Vsi bolniki s hipotirozo prejemajo nadomestno hormonsko terapijo s tiroksinom. Pri dveh bolnikih z latentno hipotirozo (pac. št. 8 in 13), ki sta po 1 in 6 letih sama prenehala s to terapijo, hipotiroze nismo več ugotovili. Ena od bolnic (boln.št.1) je imela 5 let pred nastopom hipotiroze hipertirozo, zdravljeno s tireostatiki.

Povišana **ščitnična protitelesa** je imelo devet bolnikov (4%). Pri šestih bolnikih (od teh so trije imeli hipotirozo) je bila ščitnica v obsevalnem polju. Dva izmed treh bolnikov, pri katerih ščitnica ni bila v obsevalnem polju, sta imela obhvaanje glave zaradi levkemije, tretji pa se je zdravil zaradi Wilms-ovega tumorja s KT in RT pod prepono.

Nodozno goščo smo diagnosticirali pri 7 bolnikih 13 do 23 let po končanem zdravljenju. Pet bolnikov je imelo R1 predela ščitnice (dva od teh imata tudi hipotirozo), dva pa ne. Ta dva sta imela sistemsko kemoterapijo, eden tudi RT glave.

Tabela 2: Klinični podatki o bolnikih s hipotirozo zaradi okvare ščitnice

BOLNIK			STAROST		ČAS.INT	DIAGNOZA	TERAPIJA	
Št.	Inic.	Spol	Dg	Eval			KT	RT (lokaliz., TD (Gy))
PRIMARNA HIPOTIROZA								
1	V. J.	ž	8	18	10	HD III 1. recidiv (10 let) 2. recidiv (12 let)	LOPP MOPP/ABV ABV	vrat 24 vrat, paraaort (PAO), iliak. 24 vrat 20., pljuča 15
2	P. B.	m	10	16	6	HD II recidiv (15 let)	LOPP COPPA	vrat, mediast. 35 vrat, mediast. 25, PAO 16
3	N. M.	m	6	12	6	Ependimom ZK		CŽS 34, zad.kot. (ZK) 56
4	K. I.	m	12	35	23	Medulobl. ZK		CŽS 30, glava 55
5	Š. M.	m	9	26	17	Sarkom obn. votl.	CYVADTIC	obn. votl., vrat 48
LATENTNA HIPOTIROZA								
6	G. A.	m	12	26	14	HD III sum na recidiv (16)	MOPP (2 cikli.)	vse bezg. lože (vklj. vrat) 42
7	M. Z.	m	13	25	12	HD I		PAO, iliak., ingv. 40
8	Č. O.	m	11	31	20	HD I	MOP	vrat, scl. 26
9	B. D.	m	15	25	10	HD II	MOPP	vrat, mediast. 36
10	K. M.	ž	13	23	10	HD II	MOPP	scl., mediast. 30
11	S. Z.	m	13	22	9	HD II recidiv (14)	LOPP MOP/ABVD	scl., mediast. 30 D pazduha 27
12	V. S.	ž	15	21	6	HD II	MOPP	vrat, mediast 34
13	K. Z.	m	15	22	7	HD II	LOP	scl., mediast. 42
14	O. I.	m	7	16	9	HD II	MOPP	vrat 36
15	P. M.	ž	14	26	12	HD II		vrat, mediast., PAO 42
16	C. M.	m	16	23	7	HD II	LOPP	vrat, zg. mediast. 24
17	M. S.	m	3	14	11	HD II	MOPP	vrat, Waldayer 30
18	Š. J.	ž	5	14	9	HD III	MOPP	vrat, mediast., PAO, iliak. 30

BOLNIK			STAROST		ČAS.INT	DIAGNOZA	TERAPIJA	
Št.	Inic.	Spol	Dg	Eval			KT	RT (lokaliz., TD (Gy))
19	K. A.	ž	9	17	8	HD III	COPPA	scl, mediast., PAO 24
20	K. G.	m	4	12	8	HD III	MOPP	scl, mediast., PAO 24
21	N. A.	m	12	21	9	NHL II	CYC,VCR,MTX	vrat, Waldayer 30
22	K. D.	ž	5	21	16	Spongiobl. ZK		ZK 50
23	J. M.	m	8	17	9	Medulobl. ZK		CŽS 36, ZK 50
24	R. M.	m	9	21	12	Medulobl. ZK		CŽS 36, ZK 50
25	K. L.	m	9	20	11	Medulobl. ZK		CŽS 36, ZK 51
26	L. M.	ž	7	21	14	Medulobl. ZK		CŽS 36, ZK 59
27	K. R.	ž	4	15	11	Epend. L fr-pariet.		CŽS 30, glava 50
28	Š. A.	m	9	12	3	Ependimom ZK		CŽS 36, ZK 48
29	G. B.	ž	7	13	6	Mlg. Epend. ZK	CCNU, VCR	CŽS 40, ZK 50
30	D. S.	ž	13	20	7	Ca nazofarinksa	Bleo,Plat,MTX	vrat 32, epif. 52
31	Z. S.	m	11	16	5	Ca nazofarinksa	BACON	vrat 50, epif. 63
32	P. D.	m	10	22	12	RMS D uhlja	VAC	vrat,uhelj 60
33	B. R.	ž	4	16	12	RMS temp. regije	VAC	vrat, tempor. 40
34	O. I.	m	2	23	21	Retinoblastom L		orbita, TD neznana
35	S. K.	ž	3	14	11	Retinoblastom D recidiv lokalno (6)	CYC, VCR CYC (visoke d.)	D orbita 48 D orbita 20

MOPP:nitrogen mustard, vinkristin (VCR), prokarbazin, pronison; L(OPP): melfalan; C(OPP) A: ciklofosamid (CYC), adriabl (ADR).; ABVD: ADR, bleom., vinblastin, DTIC; VAC: VCR, AMD, CYC; CYVADTIC: CYC, VCR, ADR, DTIC; BACON: bleom., ADR, lomustin (CCNU), VCR.

Pri treh bolnikih se je razvil **sekundarni karcinom ščitnice** 17 do 37 let po zdravljenju. Klinične podatke prikazuje tabela 3. Pri dveh je bila ščitnica v RT polju, pri enem v bližini te-tega. Vsi so imeli papilarni karcinom.

Tabela 3: Klinični podatki o treh bolnikih s sekundarnim rakom ščitnice

BOLNIK		PRVA DIAGNOZA IN ZDRAVLJENJE				SEKUNDARNI RAK ŠČITNICE		
Inic.	Spol	Star.	Diagnoza	Operacija	KT	RT	Star.	Diagnoza
G.D.	m	9 let	HD III A		MOPP	Vrat, PAO, iliak 37Gy	26 let	Papilarni Ca v nodozni golši
Š.S.	ž	1 leto	Nevroblastom	radik.op.		Pazd., med. 30Gy	21 let	Papilarni Ca
V.S.	m	4 leta	Medulobl. ZK	neradik.op		ZK, zg. del. medule spin. 30 Gy + radioakt Au intrak	41 let	meta okultnega papilar. Ca v vratni bezg. (ugotovljen ob op. zaradi Ca hipofarinksa)

Pri dvanajstih bolnikih je bila ugotovljena **hipotiroza zaradi okvare hipotalamo-hipofizne osi** (tabela 4). Trije od teh so imeli panhipopituitarizem (lokalizacija možganskega tumorja v ali blizu hipotalamusa in hipofize) že ob postavitvi diagnoze oziroma takoj po operativnem posegu. Pri ostalih 9 bol-

nikih se je hipotiroza pojavila 4 do 19 let po zdravljenju. Sedem od teh je imelo RT dela možgan in/ali celega nevrokraniuma, dva pa nista imela RT možgan. Prejemala sta sistemsko KT, eden zaradi Hodgkinove bolezni (vključno z RT vratu in bezgavk pod prepono), drugi zaradi paratestikularnega rabdmiomiosarkoma.

Tabela 4: Klinični podatki o bolnikih s sekundarno/terciarno hipotirozo

BOLNIK			STAROST		DIAGNOZA		TERAPIJA	
Št.	Inic.	Spol	Dg	Eval		Operacija	KT	RT (lokaliz., TD (Gy))
<i>PANHIPOPITUITARIZEM</i>								
1	I. M.	m	5	5	Kraniofaringeom recidiv (14)	neradik. op.	ležišče TU 50	
2	B.M.	ž	9	9	Germinom hipotal.	biopsija	Plat, VP16	ležišče TU 45
3	V.T.	ž	9	9	Disgerm. suprasel.	neradik. op.	CYC (visoke d.)	ČŽS 24, ležišče TU 44
<i>SEKUNDARNA/TERCIARNA HIPOTIROZA</i>								
4	M.Z.	m	13	26	Astroc. L par-okcip.	neradik. op.		ležišče TU 60
5	P.F.	m	7	23	Astroцитom ZK	neradik. op.		ZK 52
6	L.T.	m	15	19	Astroc. L par-temp.	neradik. op.	Plat, VCR	ležišče TU 50
7	B.M.	m	15	27	Meduloblastom ZK	neradik. op.	VCR, Pbz, MTX	ČŽS 36, ZK 56
8	S.J.	m	15	33	TU možg. debla			ležišče TU 65
9	C.Z.	m	11	30	Gliom n. optici recidiv (22)	op. 3 x		ležišče TU 56
10	K.U.	m	3	15	AML		PATKO	glava 24
11	G.D.	m	5	19	HD III A		MOPP	vrat, PAO, iliak. 37
12	R.A.	m	9	20	RMS D paratestik.	radik. op.	VAC	

PATKO:prednison, citarabin,6-tiogvanin,CYC,VCR.

Zaključki

Okvara ščitnice je pomembna kasna posledica po zdravljenju raka v otroštvu. Incidenca okvare ščitnice narašča z opazovalno dobo po končanem zdravljenju. Najpogostejša pozna posledica na ščitnici je hipotiroza. Redkeje se pojavijo nodozna golša, sekundarni karcinom ščitnice in avtoimuna obolenja ščitnice. Ionizirajoče sevanje je najpomembnejši dejavnik tveganja za pozno okvaro ščitnice, zato skušamo pri zdravljenju otrok z rakom radioterapijo nadomestiti s kemoterapijo oziroma ščitnico med RT zaščititi. Po terapiji raka v otroštvu se lahko kot posledica okvare hipofize in hipotalamusa pojavita tudi sekundarna in terciarna hipotiroza.

Redno spremljanje poznih posledic pri mladostnikih, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka, je nujno zato, da morebitne posledice pravočasno odkrijemo, jih odpravimo ali zmanjšamo in tako tem mladim ljudem omogočimo bolj kvaliteten življenje.

Literatura

1. Childhood Cancer. *Ca* 1990;40:327-71.
2. Glatstein E, McHardy-Young S, Brast N et al. Alterations in serum thyrotropin (TSH) and thyroid function following radiotherapy in patients with malignant lymphoma. *J Clin Endocrinol* 1971;32:833-41.
3. Fuks Z, Glatstein E, Marsa GW et al. Long-term effects of external radiation on the pituitary and thyroid glands. *Cancer* 1976;37:1152-61.
4. Schimppf SC, Diggs CH, Wiswell JG et al. Radiation- related thyroid dysfunction: implications for the treatment of Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1980;92:91-8.
5. Samaan NA, Schultz PN, Yang KPP et al. Endocrine complications after radiotherapy for tumors of the head and neck. *J Lab Clin Med* 1987;109:364-72.
6. Oglilvy-Stuart AL, Shalet SM, Gattamaneni HR. Thyroid function after treatment of brain tumors in children. *J Pediatr* 1991;119:733-7.
7. Livesey EA, Brook CG. Thyroid dysfunction after radiotherapy and chemotherapy of brain tumours. *Arch Dis Child* 1989;64:593-5.
8. Devney RB, Sklar CA, Nesbit ME et al. Serial thyroid function measurements in children with Hodgkin disease. *J Pediatr* 1984;105:223-7.
9. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325:599-605.
10. Shalet SM, Rosenstock JD, Beardwell CG. Thyroid dysfunction following external irradiation to the neck for Hodgkin's disease in childhood. *Clin Radiol* 1977;28:511-5.
11. Green DM, Brecher ML, Yakar D. Thyroid function in pediatric patients after neck irradiation for Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1980;8:127-36.
12. Tamura K, Shimaoka K, Friedman M. Thyroid abnormalities associated with treatment of malignant lymphoma. *Cancer* 1981;47:2704-11.
13. Nelson DF, Reddy KV, O'Mara RE et al. Thyroid abnormalities following neck irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer* 1978;42:2553-62.
14. Samaan NA, Vieto R, Schultz PN et al. Hypothalamic, pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1857-67.
15. Shalet SM, Beardwell CG, Twomey JA et al. Endocrine function following the treatment of acute leukemia in childhood. *J Pediatr* 1977;90:920-23.
16. Lindsey S, Chaikoff IL. The effects of irradiation on the thyroid gland with particular reference to the induction of thyroid neoplasms. *Cancer Res* 1964;24:1099-107.
17. Lindsay S, Sheline GE, Potter GD et al. Induction of neoplasms in the thyroid gland of the rat by x-irradiation of the gland. *Cancer Res* 1961;21:9-16.
18. Shafford E, Kingston J, Healy J et al. Thyroid nodular disease after radiotherapy to the neck for childhood Hodgkin's disease. In Abstracts. 5th International conference-long term complications of treatment of children and adolescents for cancer. Niagara-on- the Lake, 1998:18.
19. Ron E, Lubin JH, Shore RE et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141:259-277.

20. 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.
21. Wasnich RD, Grumet FC, Payne RO. Graves' ophthalmopathy following external neck irradiation for nonthyroidal neoplastic disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:703-13.
22. Sklar CA. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. *Pediatr Endocrinol* 1997;44:489-503.
23. Bajorunas DR, Ghavimi F, Jereb B et al. Endocrine sequelae of antineoplastic therapy in childhood head and neck malignancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:329-35.
24. Constine LS, Woolf PD, Cann D et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:87-94.