

Çocukluk Çağı Lösemi Tedavisinde Kemoradyoterapinin Endokrin Komplikasyonları

Endocrine Complications Because Of Chemoradiotherapy in Children With Leukemia

Türkan Patiroğlu,

MD.
Department of Pediatrics,
Erciyes University Medical Faculty
turkanp@erciyes.edu.tr

Musa Karakükçü,

MD.
Department of Pediatrics,
Erciyes University Medical Faculty

Hacı Mehmet Kezer,

MD.
Department of Pediatrics,
Erciyes University Medical Faculty

M. Akif Özdemir,

MD.
Department of Pediatrics,
Erciyes University Medical Faculty

This manuscript can be downloaded from the webpage:
[http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/project6/2007;29\(6\)439-443.pdf](http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/project6/2007;29(6)439-443.pdf)

Submitted : October 07, 2006
Revised : May 03, 2007
Accepted : June 05, 2007

Corresponding Author:

Türkan Patiroğlu,
Department of Pediatrics,
Erciyes University Medical Faculty
Kayseri, Turkey

E-mail : turkanp@erciyes.edu.tr

Özet

Amaç: Bu çalışmada lösemi tedavisindeki gelişmeler sonucu yaşam süresinin uzaması nedeniyle, kemoterapi ve kranial radyoterapinin uzun dönem endokrin komplikasyonları araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, 1988-2000 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Pediatri Hematoloji/Onkoloji Bilim dalında lösemi tedavisi sırasında 1800-2400 cGy kranial radyoterapi almış, 21 hasta (17 erkek, 4 kız) dahil edildi. Vakalarda endokrin sistem, somatik büyüme, seksüel matürasyon, tiroid hormonları ve kan şekeri metabolizması açısından tarandı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $16,8 \pm 5,1$ yıl olup, yaşlar 8-25 yıl arasında değişmekte idi. Yirmi bir hastanın onaltı (%76,4)'sında en az bir endokrin komplikasyon saptandı. Yedi (%33,3) vakanın boyu 3 persentil altında olup, iki (%9,5)'sinde kemik yaşı geri bulundu. Dokuz (%42,9) vakanın IGF-1 değerleri 3 persentilin altında, sekiz (%38,1) vakada büyüme hormonu uyku profili yetersiz, üç (%14,3) vakada abartılı bulundu. Tanner kriterlerine göre, onbeş (%71,4) vakada cinsel gelişim evre V, dört (%19,0) vakada evre II, iki (%9,5) vakada evre I olarak tespit edildi. Hastanın üçünde (%9,5) FSH ve LH düzeyleri yüksek, altısında (%28,5) prepubertal düzeyde idi. Hastalardan bir (%4,7) tip II diabetes mellitus saptandı. Bir (%4,7) vakada hipotiroidi, iki (%9,5) vakada kompanse hipotiroidi tespit edildi.

Sonuç: Lösemi tedavisinden sonra yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve erişkin yaşlarda ortaya çıkan endokrin komplikasyonları saptamak ve erken tedavi edebilmek için uzun süreli takipli gerekmektedir.

Anahtar Sozcükler: **Kombine tedavi; Komplikasyon; Lösemi.**

Abstract

Purpose: To evaluate the endocrine outcome in long-term survivors of childhood leukemia treated at a single institution.

Material and Methods: Twenty-one patients (17 male, 4 female) that had had 18-24 Gy cranial radiotherapy during their treatment of leukemia between 1988 and 2004 were included. All patients were investigated according to their somatic growth, sexual maturation and endocrine complications.

Results: The age range of patients was 8-25 yrs with a mean age of 16.8 ± 5.1 yrs. Sixteen (76.4%) of the patients had at least one endocrine abnormality. Seven (33.3%) patients had short stature and bone age was retarded in 2 patients (9.5%). Serum IGF-1 levels were found to be low in eight (42.9%) of patients. According to Tanner-Marshall's criteria, fifteen (71.4%) patients had stage V, four (19.0%) patients stage II, and two (9.5%) patients stage I pubertal development. Serum FSH and LH levels were very high in three (13.5%) patients and significantly lower than basal pubertal levels in six (28.5%) patients. Diabetes mellitus type II was established in one (4.7%) patients. Hypothyroidism in one patient and compensated hypothyroidism in two patients were also determined.

Conclusion: Periodical control and careful endocrine follow up of patients with leukemia are essential, especially for the determination of candidates for hormonal replacement therapy.

Key Words: **Combined modality therapy; Complications; Leukemia.**

Giriş

Lösemi tedavisindeki gelişmeler nedeni ile son 20 yılda prognoz belirgin şekilde iyileşmiştir. Yaşam süresinin uzaması tedavinin geç etkilerinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Kemoterapi (KT) ajanları ve radyoterapi (RT) çeşitli sistem ve dokuları etkileyerek değişik yan etkiler oluştururlar. Endokrinolojik sistemde somatik büyüme, seksüel matürasyon, tiroid hormonları ve kan şekeri metabolizması ile ilgili yan etkiler bunlar içinde en sık görülenlerdir (1,2). Özellikle çocukluk çağında lösemi tedavisinde kullanılan RT ve KT'nin yan etkilerinin saptanması ve ileriye dönük etkilerinin araştırılması erken tanı ve mümkün olduğu durumlarda erken tedavi açısından çok önemlidir. Bu durum RT ve KT'nin çocukların normal fizyolojik fonksiyonlarını ve büyümelerini koruyacak şekilde düzenlenmesi gerektiğini göstermiştir (3,4). Bu nedenlerle yapılan bu çalışmada kemoradyoterapinin uzun dönem endokrin yan etkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, 1988-2000 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Pediatri Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalında lösemi tedavisi sırasında 1800-2400 cGy kranial radyoterapi almış, on yedi (%80,9) erkek ve dört (%19,1) kız olmak üzere 21 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan olguların dört (%19,1,1 kız, 3 erkek) tanesi akut myeloblastik lösemi (AML), onyedisi (%80,9) (3 kız, 14 erkek) tanesi akut lenfoblastik lösemi (ALL) idi.

Olguların lösemi tedavisine başlangıç yaşı $8,4 \pm 4,2$ yıl, çalışma başlangıcında $16,8 \pm 5,1$ yıl olup, remisyonda geçen ortalama süre ise $6,4 \pm 3,0$ yıl idi. Relaps olan olgular çalışmaya alınmadı ve çalışma esnasında olguların hepsi remisyonda idi.

Tedavi protokolü olarak, BFM-90 ALL protokolü altı (%28,6) olgu, Texas ALL protokolü On bir (%52,4) olgu ve BFM AML 83 Protokolü dört (%19,1) olguda kullanıldı. Bu protokollerle birlikte yedi (%33,3) vaka 1800 cGy ve on dört (%66,7) olgu 2400 cGy kranial RT aldı. Olguların genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Büyümenin değerlendirilmesi. Olguların tümünde ağırlık, boy ölçümü ve kemik yaşı tayini yapıldı. Büyüme değerlendirilmesi için büyüme hormonu düzeyleri ölçüldü ve uyku profili çıkarıldı. Gece uykusu sırasında yarım saatlik aralarla toplam sekiz kez venöz kan örneklerinde büyüme hormonu düzeyleri çalışılarak fizyolojik salınım değerlendirildi. Düşük büyüme hormonuna sahip hastalara L-dopa uyarı testi yapıldı.

Pubertenin değerlendirilmesi. Olguların cinsel gelişmeleri Tanner kriterlerine göre belirlendi. Testis volümlerinin ölçülmesinde Prader orşimetresi, değerlendirmesinde ise Daniel WA ve arkadaşlarının verileri esas alındı (5).

Bütün hastalarda FSH (DSL-4700, Texas), LH (DSL-4600, Texas), testesteron, östradiol düzeyleri bakıldı. Kızlarda 13, erkeklerde 14 yaş üzerinde hiçbir pubertal gelişim işaretinin olmayışı gecikmiş puberte olarak değerlendirildi (6).

Glukoz metabolizmasının değerlendirilmesi. Olgularda 8-12 saatlik açlığı takiben alınan kanlarda açlık kan şekeri bakıldı. Ayrıca bütün olgulara oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı.

Tiroid bez fonksiyonlarının değerlendirilmesi. Bu amaçla olgularda serbest T₃, T₄, TSH, tiroglobulin düzeyleri çalışıldı. Kompanse ve subklinik hipotiroidi ayırımı yapmak için TRH uyarı testi yapıldı.

Bulgular

Yirmi bir olgunun onaltı (%76,4)'sında en az bir endokrin bozukluk saptandı. Kemoradyoterapinin uzun dönem endokrin etkileri Tablo II'de özetlenmiştir. Olguların büyümesi değerlendirildiğinde yedi (%33,3) olgunun boyu 3 persentil altında olup, bu olguların ikisi tedavi öncesinde de 3 persentil altında boya sahipti. Bütün olguların ağırlık persentilleri normal bulundu. Kemik yaşı iki (%9,5) olguda geri olarak değerlendirildi. Dokuz (%42,9) olgunun IGF-1 değerleri 3 persentilin altında, sekiz (%38,1) olguda büyüme hormonu uyku profili yetersiz, üç (%14,3) olguda abartılı bulundu. On iki olguya L-dopa testi yapıldı ve üç (%14,3) olguda büyüme hormonu yetersizliği tespit edildi.

Tanner kriterlerine göre, on beş (%71,4) olguda cinsel gelişim evre 5, 4 (%19,0) olguda evre 2, 2 (%9,5) olguda evre 1 olarak değerlendirildi. İki (%9,5) olguda FSH ve LH düzeyleri çok yüksek bulundu ve bu olguların birinde hipogonadizm tespit edildi. Diğer olgu ise testesteron düzeyi normal olduğu için Leydig hücre disfonksiyonu olarak kabul edildi. FSH ve LH düzeyleri 6 (%28,5) olguda yaşlarına uygun olarak prepubertal düzeyde tespit edildi. Erkeklerde testis volümü 4 (%23,5) olguda normalin altında bulundu. Kız olguların sayısı az olmakla birlikte hiçbirinde oligomenore veya amenore hikayesi yoktu ve bütün olgularda estradiol düzeyi normaldi.

Tablo I. Hastaların Genel Özellikleri

Parametreler	Hasta Grubu n=21
Cins (E/K)	17 / 4
Tanı sırasındaki yaş (Yıl)	8,4 ± 4,2 (0,7-15 yl)
Çalışma sırasındaki yaş (Yıl)	16,8 ± 5,1 (8-25 yl)
Takip süresi (Yıl)	6,4 ± 3,0 (2-14 yl)
Lösemi tipi	
AML	4 (%19,1)
ALL	17 (%80,9)
Pre-B-cell	12 (%70,6)
T-cell	3 (%17,6)
B-cell	2 (%11,8)
Kemoterapi Protokolleri	
BFM-90 ALL protokolü	6 (%28,6)
Texas ALL protokolü	11 (%52,4)
BFM AML Protokolü	4 (%19,1)
Kranial Radyoterapi	
1800 cGy	7 (%33,3)
2400 cGy	14 (%66,7)

Oral glukoz tolerans testi yapılan olgulardan birinde (%4,7) tip 2 diabetes mellitus tespit edildi. Bu hastanın ağırlığı normal sınırlarda olup, boyu 75 persentilde idi ve vücut kitle indeksi 22,7 olarak hesaplandı.

Tiroid fonksiyonları değerlendirildiğinde, bir (%4,7) olguda hipotiroidi, iki (%9,5) olguda kompanse hipotiroidi tespit edildi.

Olguların endokrin yan etkileri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo II. Tedavisinde Kemoradyoterapinin Uzun Dönem Endokrin Etkileri

Parametreler	Hasta Grubu n=21 (%)
Büyümenin Değerlendirilmesi	
Boy Kısalığı	7 (%33,3)
Kemik Yaş Geriliği	2 (%9,5)
Düşük IGF-1 Düzeyi (3 persentil altı)	9 (%42,9)
Büyüme Hormonu Uyku Profili Yetersiz	8 (%38,1)
Büyüme Hormonu Eksikliği (L-dopa testi)	3 (%14,3)
Pubertenin Değerlendirilmesi	
Tanner	
Evre 5	15 (%71,4)
Evre 2	4 (%19,0)
Evre 1	2 (%9,5)
FSH ve LH Düzeyleri	
Yüksek	2 (%9,5)
Normal	13 (%61,9)
Düşük	6 (%28,5)
Leydig Hücre Disfonksiyonu	1 (%4,7)
Hipogonadizm	1 (%4,7)
Erkelerde (n=17)	
Testesteron Düzeyi Düşüklüğü	1 (%5,9)
Testis Volümü Küçüklüğü	4 (%23,5)
Puberte Gecikmesi	1 (%5,9)
Kızlarda (n=4)	
Östradiol Düzeyi	Bütün olgularda normal
Oligomenore veya Amenore	Hiçbir olguda görülmedi
Puberte Gecikmesi	Hiçbir olguda görülmedi
Kan şekeri Metabolizması	
Açlık Kan şekeri	
Normal	20 (%93,3)
Yüksek	1 (%4,7)
Bozulmuş OGTT	1 (%4,7)
Tiroid Bez Fonksiyonları	
Hipotiroidi	1 (%4,7)
Kompanse Hipotiroidi	2 (%9,5)

Tartışma

Gelişen, büyüyen dokuların etkilenme oranının daha yüksek olması nedeni ile çocuklarda kanser tedavisinin istenmeyen sonuçları daha ağır olmaktadır. Tedavide uygulanan RT ve KT'nin beklenen yan etkileri, o sırada hastanın yaşı ve tedavinin tipi ile ilgilidir (1,7). Çocukluk çağında kanser tedavisi almış 290 yetişkinde yapılan bir çalışmada olguların %58'inde en az bir medikal problem olduğu bildirilmiştir. Sıklıkla endokrin ve metabolik problemler görülmüş, kranial ışınlamaya sekonder olarak büyüme hormonu eksikliği sık görülen problem olarak bildirilmiştir (7). Çalışmamızda da 16 (%76.4) vakada tedavi sonrası en az bir endokrin bozukluk saptandı.

Lösemi tedavisinde RT ve KT alan çocuklarda tedavi kesildikten sonra orta derecede büyüme geriliği çalışmalarda rapor edilmiştir. Çalışmamızda 7 (%33,3) vakada boy 3 persentil altında bulundu. Bu vakaların ikisinde kemik yaşı geri idi. Bunların arasında 9 olgunun IGF-1 değerleri de 3 persentil altında idi. Sekiz (%38,1) olgunun uyku profili bozuktu. Yapılan L-dopa testlerinde ise 3 (%14,3) vakada büyüme hormonu eksikliği tespit edildi. Bu oran Weid ve arkadaşlarının çalışmasında %5 idi (8). Çalışmalarda sadece KT alan çocuklar ile kemoradyoterapi alan çocuklar arasında tanıdan sonra 6 ay ile 2 yıl arasındaki dönemde büyüme geriliği açısından fark olmadığı, ancak uzun süreli takiplerde radyasyonun büyüme geriliği oluşmasında daha önemli olduğu bildirilmektedir (8-10). Kanser tedavisi sonrası gelişen büyüme geriliği için olası diğer nedenler sitotoksik ajanlar, kortikosteroidler, malnütrisyon, rekürren kanser, puberte prekoks ve büyüme hormonu eksikliği sayılabilir. Bu nedenler arasında en sık büyüme hormonu eksikliği gösterilmektedir (1,8,10). Büyüme hormonu salgılanması 1800 cGy gibi düşük dozlarda bile etkilenir ve yıllar sonra büyüme hormonu eksikliğine yol açabilir. İlave olarak spinal radyasyon, vertebral büyümeyi etkileyerek boy kısalığına katkıda bulunabilir (10,11).

ALL tedavisi sonrasında gonadal harabiyet gelişebilir. Harabiyetin derecesi çocuğun yaşına, KT dozuna ve RT'nin doz ve uygulama yerine bağlıdır. Overler RT ve KT etkilerine testislerden daha hassastır (5). Bu çalışmada kız hastalarda gonadal disfonksiyon tespit edilmedi. Bu durum direk gonada RT verilmemesine ve kız olgu sayısının yetersizliğine bağlı olabilir. Erkek olgularda ise Leydig hücre disfonksiyonu (LH yüksekliği, normal testesteron) oldukça sık görülür. Leydig hücre yetersizliği

ve androjen eksikliği daha az görülür. Bu çalışmada bir olguda Leydig hücre disfonksiyonu bir olguda da Leydig hücre yetersizliği tespit edildi. Ayrıca testis volümü dört (%23,5) olguda normalin altında bulundu. Bu sayılar literatür bilgilerinin altında idi (1,11,12).

Howard ve Pui'nin çalışmalarında, tedavi sırasında bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet gelişimi daha sık görülürken, tedavi sonrası oldukça nadir olduğu bildirilmiştir (1). Bu çalışmada bütün olgularda OGTT yapıldı ve bir olguda bozuk bulundu. Bu hastaya indüksiyon tedavisi sonrası tip 2 diyabet tanısı konulmuştu ve olgu insülin kullanmakta idi.

Tiroid bezinin RT'ye hassas olduğu bilinmektedir. Lando ve ark. (13)'nün çalışmasında 95 ALL'li olguda tedavi sonrası yaklaşık dört yıllık takip sonrası tiroid fonksiyonları normal bulunurken, Mohn ve ark. (14)'nün çalışmasında 1800 ve 2400 cGy RT alan ALL hastalarında sıra ile %14 ve %50 tiroid hipofonksiyonu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bir(%4,7) vakada hipotiroidi, iki (%9,5) vakada kompanse hipotiroidi tespit edildi. Bu vakalardan kompanse hipotiroidi olanlar 1800 cGy, hipotiroidi olan 2400 cGy kranial RT almıştı.

Lösemi tedavisinde kemoradyoterapi uzun süreli sağ kalımda önemli yan etkilere sebep olmaktadır. Bunlar arasında en sık görülen endokrin bozukluk, çalışmamızda tespit edilen ve literatürde bildirilen büyüme geriliğidir. Bunu gonadal fonksiyon bozuklukları takip etmektedir. Bu hastalarda tedavinin ardından yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek ve erişkin yaşlarda görünen olumsuz etkileri erken tedavi edebilmek için uzun süreli takipler gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev.* 2002 Dec;16(4):225-243. Review.
2. Buyukavci M, Cetingul N, Darcan S, Kantar M, Kavakli K. Late endocrine side effects in children with acute leukemia. *Turk J Hematol* 2007;24:8-13.
3. Rappaport R, Thibaud E. Endocrine Disorders After Cancer Therapy. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*, 4th edition. 2003; 871-874.
4. Robison LL, Bhatia S. Late-effects among survivors of leukaemia and lymphoma during childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2003;122:345-359.
5. Daniel WA, Feinstein RA, Howard-Peebles P, Baxley WD. Testicular volumes of adolescents. *J Pediatr.* 1982;101:1010-1012.
6. Büyükgebiz A, Böber E. Konstitüsyonel Büyüme ve Puberte Gecikmesi. *UED* 1996;6:1-10.
7. Gleeson HK, Darzy K, Shalet SM. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:335-348.
8. Von der Weid N; Swiss Pediatric Oncology Group (SPOG) Late effects in long-term survivors of ALL in childhood: experiences from the SPOG late effects study. *Swiss Med Wkly.* 2001;131:180-187.
9. Duffner PK. Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. *Neurologist* 2004;10:293-310.
10. Davies HA, Didcock E, Didi M, Ogilvy-Stuart A, Wales JK, Shalet SM. Disproportionate short stature after cranial irradiation and combination chemotherapy for leukaemia. *Arch Dis Child.* 1994;70:472-475.
11. Cohen LE. Endocrine late effects of cancer treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2003;15:3-9.
12. Gözdaşoğlu S, Aksoylar S, Berberoğlu M et al. Endocrinologic Late Effects of Chemoradiotherapy in Pediatric Acute Leukemia. *Turk J Haematol* 2002;19:293-301.
13. Lando A, Holm K, Nysom K et al. Thyroid function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: the significance of prophylactic cranial irradiation. *Clin Endocrinol.* 2001;55:21-25.
14. Mohn A, Chiarelli F, Di Marzio A, Impicciatore P, Marsico S, Angrilli F. Thyroid function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Endocrinol Invest.* 1997;20:215-219.