

Maryna Krawczuk-Rybak

# ODLEGŁE NASTĘPSTWA LECZENIA PRZECIWNOWOTWOROWEGO W DZIECIŃSTWIE – NA PODSTAWIE PRZEGLĄDU PIŚMIENNICTWA I DOŚWIADCZEŃ WŁASNYCH

## LATE EFFECTS OF TREATMENT OF CHILDHOOD CANCER – ON THE BASIS OF THE LITERATURE AND OWN EXPERIENCE

Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

### Streszczenie

*W pracy omówiono odległe skutki narządowe leczenia przeciwnowotworowego w dzieciństwie. Przedstawiono ich epidemiologię, czynniki ryzyka, objawy kliniczne i podstawy monitorowania takich powikłań, jak: uszkodzenie płuc i układu sercowo-naczyniowego, zaburzenia wzrastania, endokrynopatie, hipogonadyzm i niepłodność oraz kolejne nowotwory będące skutkiem wcześniej stosowanej chemo- i radioterapii.*

**Słowa kluczowe:** dzieci wyleczone z chorób nowotworowych, objawy uboczne, chemioterapia, radioterapia

### Abstract

*This review summarizes the different late effects of childhood cancer treatment: the epidemiology, risk factors, symptoms and monitoring of cardiovascular disease, pulmonary dysfunction, endocrinopathies, growth disorders, hypogonadism and infertility, as well as the second cancers which can develop after chemo and radiotherapy.*

**Key words:** childhood cancer survivors, late effects, chemotherapy, radiotherapy

DEV. PERIOD MED., 2013, XVII, 2, 130-136

Leczenie chorób nowotworowych dzieci uległo zasadniczym zmianom w minionym czterdziestoleciu. Jest to wynikiem znaczącego postępu i dostępności do nowych technik diagnostycznych, wprowadzenia wielolekowej chemioterapii, nowoczesnych metod radioterapii i leczenia chirurgicznego, a także leczenia wspomagającego. Obecnie do 80% pacjentów zostaje wyleczonych lub uzyskuje wieloletnią remisję. Możemy zatem monitorować ich stan zdrowia w wieku dorosłym, a stwierdzane nieprawidłowości wynikające z wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego stają się podstawą do modyfikacji protokołów terapeutycznych, aby jak najniższym

kosztem działań niepożądanych osiągnąć jak najlepsze efekty leczenia.

Równocześnie, wraz z wydłużeniem się przeżycia dzieci leczonych z powodu nowotworów, rozpoczęto na świecie badania nad jakością życia i stanem zdrowia ozdrowieńców. Wiele z nich obejmuje już kilkunastotysięczne grupy obserwacyjne oparte przede wszystkim na badaniach ankietowych powtarzanych co 1-2 lata. Funkcjonują oddziały szpitalne i poradnie dla dorosłych ozdrowieńców leczonych przeciwnowotworowo w dzieciństwie (1, 2, 3). Również w Polsce wprowadziliśmy obserwacje stanu zdrowia dzieci i młodzieży po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym (4).

## EPIDEMIOLOGIA

Dane epidemiologiczne wskazują, iż znaczny odsetek (ponad 62%) ozdowieńców demonstrowuje co najmniej jedno odległe, przewlekłe schorzenie związane z uprzednią terapią przeciwnowotworową, a ponad 27% – ciężkie, a nawet zagrażające życiu powikłanie. Natomiast u ok. 24% obserwuje się dysfunkcje kilku narządów. Radio- i chemioterapia prowadzi do 10-krotnie częstszego występowania ciężkich schorzeń narządowych w porównaniu do zdrowego rodzeństwa (5). Względne ryzyko (RR – *relative risk*) powikłań jest szczególnie wysokie przy zastosowaniu równoczesnym radioterapii pól brzusznych lub miednicy i leków alkilujących (RR 10,0), antracyklin i leków alkilujących (RR 10,9), radioterapii klatki piersiowej i antracyklin (RR 13,0) lub bleomycyny (RR 13,6). Należy zaznaczyć, iż po zastosowaniu radioterapii ryzyko ciężkich powikłań wzrasta wraz z upływem czasu, po 10 latach od zakończenia leczenia (5). Po 30 latach od postawienia rozpoznania przewlekłe powikłania występują w 73,4%, w tym ciężkie stanowią – 42,4% (6).

Stan zdrowia po leczeniu przeciwnowotworowym zależy nie tylko od choroby zasadniczej, stanu zdrowia przed zachorowaniem, uwarunkowań genetycznych, wieku w czasie terapii oraz aktualnego, ale i od płci, rasy, grupy etnicznej (6). Powikłania, w tym ciężkie, częściej występują u kobiet oraz u osób leczonych w okresie młodzieńczym (7, 8). Szczególnie wysokie ryzyko występowania ciężkich odległych następstw dotyczy osób po leczeniu guzów kości, ośrodkowego układu nerwowego (oun), chłoniaka Hodgkina (HL) i po przeszczepie szpiku kostnego (BMT – *bone marrow transplantation*) (6, 9, 10).

## PÓŻNA ŚMIERTELNOŚĆ

Złożone leczenie przeciwnowotworowe i jego następstwa prowadzą do zwiększonego ryzyka późnej śmiertelności. Jak wskazują badania prowadzone w wielu krajach europejskich, a przede wszystkim w Stanach Zjednoczonych (*Childhood Cancer Survivor Study* – CCSS) ryzyko zgonu ozdowieńców jest wielokrotnie (11x) wyższe aniżeli rodzeństwa i standaryzowany wskaźnik śmiertelności (SMR – *standardized mortality rate*) wynosi 10,7. Najczęstszą przyczyną zgonu jest nawrót/progresja pierwszego nowotworu lub kolejny nowotwór (SMR 15,2), choroby serca (SMR 7,0) lub płuc (SMR 8,8) (11, 12, 13). Należy zauważyć, iż w ostatnich latach zmniejsza się liczba zgonów z powodu nawrotu na rzecz wzrostu zgonów z powodu kolejnych nowotworów. Najwyższy SMR obserwuje się w okresie 5-9 lat od chwili postawienia rozpoznania, jest to związane z nawrotem lub progresją pierwotnego nowotworu. Szczególne zagrożenie późną śmiertelnością występują u pacjentów po leczeniu guzów oun (SMR 12,9), a zwłaszcza po leczeniu medulloblastoma (SMR 17,7), co wynika prawdopodobnie z uprzednio stosowanych technik radioterapii, bez adjuwantowej chemioterapii. Wysoki SMR dotyczy także pacjentów po leczeniu ostrej białaczki szpikowej (SMR 11,5), mięsaka Ewinga (SMR 13,3). Wyższe ryzyko zgonu występuje u kobiet (SMR 13,2 vs. 6,7) i u osób zdiagnozowanych pomiędzy 0 i 4 rokiem życia, leczonych z udziałem radioterapii, leków alkilujących

i wysokimi dawkami epipodofilotoksyn. Zgony w wyniku chorób serca dotyczą przede wszystkim pacjentów po terapii guza Wilmsa (SMR 12,7) i HL (SMR 11,9), co jest rezultatem stosowania radioterapii klatki piersiowej/płuc i antracyklin, natomiast zgony z powodu chorób płuc – pacjentów po leczeniu ostrej białaczki szpikowej (SMR 24,9) i neuroblastoma (SMR 11,4) (13).

## KOLEJNE NOWOTWORY

Dalsze lata obserwacji wskazują na znaczący wzrost (2,3x w ciągu 7 lat) liczby kolejnych nowotworów, zarówno łagodnych, jak i złośliwych (14). Wśród czynników wpływających na ich wystąpienie należy wymienić: typ pierwszego nowotworu, rodzaj terapii, genetyczną predyspozycję, czynniki środowiskowe, styl życia, a także płeć żeńską, młodszy wiek w czasie leczenia (15). Ryzyko rozwoju kolejnego nowotworu wzrasta wraz z upływem czasu od chwili rozpoznania pierwotnego i po upływie 30 lat obserwacji wynosi ogólnie 7,9% (15). Najwyższe ryzyko, określone jako standaryzowany współczynnik wystąpienia (SIR – *standardized incidence ratio*), dotyczy kości (SIR=19,1), raka piersi (SIR=16,2) i tarczycy (SIR=11,3), mięsaków (SIR=9,0), zwłaszcza po uprzedniej terapii z powodu mięsaków tkanek miękkich, nowotworów kości i HL. Nowotwory oun, w tym glejaki, występują najczęściej jako kolejny nowotwór po leczeniu w młodszym (<5 rż.) wieku lub z udziałem radioterapii (14, 16). Znaczące ryzyko wystąpienia kolejnego nowotworu dotyczy pacjentów po BMT, a zwłaszcza po napromienianiu całego ciała (TBI – *total body irradiation*); ryzyko to wzrasta z 1,7% po upływie 5 lat od BMT do 13,5% po 15 latach. Kolejne nowotwory po BMT to ostra białaczka szpikowa/zespół mielodysplastyczny (MDS), potransplantacyjne zaburzenia limfoproliferacyjne i guzy lite/raki zlokalizowane w różnych narządach (wątroba, oun, tarczyca, kości oraz skóra) (17).

Do wystąpienia pierwszego nowotworu i kolejnych predysponują choroby uwarunkowane genetycznie, jak anemia Fanconięgo, zespół Li-Fraumeni, zespół Blooma, choroba Cowdena, *xeroderma pigmentosum*, rak piersi i/lub jajnika związane z BRCA 1 i BRCA 2. W zespole Li-Fraumeni, u podłoża którego leży mutacja genu supresorowego p53, dochodzi do rozwoju szerokiego spektrum nowotworów, jak rak piersi, oun, nadnerczy, mięsaki tkanek miękkich, kości, białaczki. Anemia Fanconięgo charakteryzująca się niestabilnością chromosomalną, nadwrażliwością na substancje toksyczne uszkadzające DNA, predysponuje do występowania białaczek, raków w obrębie głowy i szyi, pochwy, szyjki macicy, przełyku, wątroby i oun (18).

Terapia pierwszego nowotworu u pacjentów z predyspozycją genetyczną, wynikającą z genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu białek/enzymów uczestniczących w metabolizmie i transporcie leków, jak transferaza S-glutationowa, cytochrom P450s, metylotransferaza tiopurynowa, zwiększa ryzyko wystąpienia kolejnego nowotworu, w tym ostrej białaczki szpikowej po epipodofilotoksynach czy też guza mózgu po radioterapii. Również polimorfizm genów naprawczych DNA może prowadzić do rozwoju kolejnych nowotworów po uprzedniej radio- lub chemioterapii (18). Mutacja genu RB-1, odpowiadająca za rodzinne występowanie siatkówczaka,

predysponuje do wystąpienia kolejnego nowotworu – mięsaka kościopochodnego, a także mięsaków tkanek miękkich, czerniaka, raków oun, jamy ustno-gardłowej, oka; zwiększa ryzyko drugich nowotworów po poprzedniej radioterapii w miejscu napromieniania w wyniku uszkodzenia komórkowego DNA. Niestabilność genetyczna, zjawiska epigenetyczne, zaburzenia naprawy DNA mogą wpływać na odpowiedź na radioterapię (18).

Wystąpienie zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej jest opisywane po leczeniu HL, ostrej białaczki limfoblastycznej, mięsaków i jest związane z:

- a) uprzednią terapią lekami alkalicznymi, z okresem latencji od 3 do 5 lat po ekspozycji i towarzyszącymi zaburzeniami chromosomalnymi dotyczącymi chromosomu 5 (-5/del[5q] i 7 (-7/del[7q])
- b) uprzednią terapią inhibitorami topoizomerazy II, z okresem latencji od 6 miesięcy do 3 lat i translokacjami w obrębie chromosomu 11q23 lub 21 q22 (19).

Szczególne ryzyko rozwoju kolejnego nowotworu stwarza uprzednia radioterapia. Najbardziej wrażliwymi narządami u dzieci są (w kolejności): tarczyca, gruczoły piersiowe, szpik kostny (białaczki), oun i skóra. Czynniki ryzyka jest: płeć żeńska, młodszy wiek, dłuższy wpływ czasu od ekspozycji (guzy lite rozwijają się najczęściej po 10-15 latach po radioterapii), podatność genetyczna i czynniki środowiskowe. Radioterapia uszkodza DNA bezpośrednio poprzez jonizację lub pośrednio, poprzez generowanie reaktywnych form tlenu (20). Dodatkowo, czynniki środowiskowe, palenie papierosów, alkohol, dieta zwiększają ryzyko wystąpienia kolejnego nowotworu (18).

## KARDIOTOKSYCZNOŚĆ

Powikłania ze strony układu krążenia stanowią znaczne zagrożenie dla życia ozdrowieńców, a śmiertelność jest 7-krotnie wyższa niż w ogólnej populacji w tych grupach. Objawy mogą być różnorodne, jak niewydolność krążenia, kardiomiopatia, zawał, uszkodzenie osierdzia, anomalie zastawek, zaburzenia przewodnictwa. Głównymi czynnikami uszkodzającymi są: antracykliny i radioterapia.

a) Antracykliny (doksorubicyna, daunorubicyna, epirubicyna) są szeroko stosowane w onkologii dziecięcej. Mechanizm ich toksycznego działania nie jest do końca poznany, a jedną z przyczyn jest nadmierne generowanie reaktywnych form tlenu, uszkodzenie mitochondrialnego aparatu oksydoredukcyjnego miocytów. Prowadzą do utraty (apoptozy lub nekrozy) kardiomiocytów, zmniejszenia kurczliwości, uszkodzenia drobnych naczyń. Objawy kardiomiopatii wystąpić mogą w trakcie lub krótko po zakończeniu leczenia (tzw. kardiomiopatia wczesna) lub po roku, a nawet kilku latach (tzw. kardiomiopatia późna) (20, 21).

Ryzyko wystąpienia i przebieg kardiomiopatii poantracyklinowej zależy od: czynników związanych z pacjentem (młodszy, zwłaszcza <4 rż. wiek pacjenta w czasie chemioterapii, płeć żeńska, otyłość, wcześniejsze choroby serca, nadciśnienie, zespół Downa, predyspozycje genetyczne prowadzące do nieprawidłowej farmakokinetyki i detoksyfikacji antracyklin) oraz związanych z dawką leku (dawka sumaryczna <400 mg/m<sup>2</sup> stwarza ryzyko wystąpienia kardiomiopatii u 3-5%, zaś dawka 550 mg/m<sup>2</sup> – u 7-26% leczonych.) Należy jednak pamiętać, iż nie

ma dawki „bezpiecznej” i w indywidualnych przypadkach, przy podatności genetycznej, każda dawka może być toksyczna (20, 22).

Przebieg kliniczny może być początkowo asymptomatyczny, ze stopniowym pogarszaniem się wydolności krążenia, zwłaszcza w okresach zwiększonych wymagań organizmu, jak ciąża, nasilony wysiłek fizyczny.

Podstawą diagnozy jest badanie ultrasonograficzne (usg) serca oceniające czynność skurczową i rozkurczową. Przydatne jest także badanie rezonansu magnetycznego (MRI), ale rzadziej wykonywane ze względu na mniejszą dostępność i koszty. Ponad 50% osób leczonych w dzieciństwie antracyklinami wykazuje nieprawidłowości w badaniu usg serca 10-20 lat po leczeniu i odsetek ten wzrasta z upływem czasu. Obserwowane są: zmniejszona kurczliwość i frakcja wyrzutowa serca i wzrost obciążenia następczego, rozstrzeń, ścieńczenie ściany i zmniejszenie masy lewej komory (23).

Pacjenci po chemioterapii z użyciem antracyklin (a także mitoksantronu), radioterapii obejmującej serce) powinni podlegać regularnej (co 1-2 lata) kontroli kardiologicznej w celu wczesnego wykrycia nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym.

Kardiomiopatia poantracyklinowa ma przebieg postępujący, a leczenie jest znacząco ograniczone (inhibitory enzymy konwertującego – ACE) i mało efektywne. Profilaktyczne działania polegają na używaniu mniej kardiotoxycznych form pegylowanych lub liposomalnych antracyklin.

b) Radioterapia zastosowana w obszarze klatki piersiowej, płaszczowa, rdzenia kręgowego, a także TBI, prowadzić może do przedwczesnego rozwoju choroby naczyń wieńcowych, uszkodzenia zastawek serca, mięśnia sercowego i osierdzia. Pacjenci po leczeniu HL oraz po napromienianiu lewej piersi są szczególnie narażeni na uszkodzenie serca, przedwczesny rozwój choroby wieńcowej, zawał (24).

Objawy późnej toksyczności po radioterapii pojawiają się po 5 latach i odsetek pacjentów dotkniętych powikłaniami stopniowo wzrasta z 2% po 5 latach do 23,2% po 25 latach od radioterapii (20). W przeciwieństwie do antracyklin powodujących kardiomiopatię rozstrzeniową, radioterapia prowadzi głównie do zmian restrykcyjnych, dysfunkcji fazy rozkurczowej. Czynniki ryzyka jest dawka radioterapii (>40 Gy bez zastosowania antracyklin i >30 Gy z zastosowaniem antracyklin), wydłużający się czas od zakończenia radioterapii, starsze techniki napromieniania, współistnienie innych schorzeń, jak zespół metaboliczny, otyłość, hiperlipidemie, cukrzyca, nadciśnienie. Badanie usg serca pozwala w sposób nieinwazyjny, seryjny śledzić przebieg progresji choroby. Działania profilaktyczne to przede wszystkim nowoczesne techniki napromieniania, nie stosowanie równoczesne antracyklin (20).

Radioterapia pól w obrębie głowy i szyi (u pacjentów leczonych z powodu HL, guzów oun, ostrych białaczek z napromienianiem oun) może spowodować uszkodzenie naczyń w oun, przyczynić się do wystąpienia udaru mózgu (25).

## POWIKŁANIA PŁUCNE

Dysfunkcja płuc może być wynikiem pierwotnej lokalizacji procesu nowotworowego (rzadko), przerzutów, terapii przeciwnowotworowej i dołączających się infekcji.

Tkanka płucna wykazuje jedną z największych wrażliwości na radioterapię. Jej odległym skutkiem jest włóknienie płuc, zazwyczaj asymptomatyczne. Jeśli natomiast występują objawy, są to: duszność, skrócony oddech, przewlekły, nieproduktywny kaszel, nawracające zapalenia płuc, zapalenia śródmiąższowe płuc, zapalenia opłucnej, zmniejszona wydolność wysiłkowa. Włóknienie płuc, po uprzednim uszkodzeniu tkanki śródmiąższowej, ujawnia się po upływie ok. 5 lat od zakończenia radioterapii, nasila się po 15-20 latach, dotyczy 3,5% ozdowieńców (5). Radioterapia prowadzona w dzieciństwie zaburza nie tylko rozwój płuc, ale i szkieletu klatki piersiowej (deformacje). Toksyczność płucna radioterapii zależy od wielkości (objętości) napromienianego pola, dawki sumarycznej i frakcyjnej (26). Dawka 12-14 Gy na całe pola płucne prowadzi do zmian restrykcyjnych, zmniejszenia całkowitej pojemności płuc i pojemności życiowej do 70%. W obrazie mikroskopowym obserwuje się uszkodzenie śródbłonnków, proliferację włókniaka, nadmierny rozwój substancji międzykomórkowej, klinicznym skutkiem czego jest upośledzona wymiana gazowa (27). Szczególnie narażonymi na pogorszenie czynności układu oddechowego są osoby po leczeniu HL po zastosowaniu napromieniania płaszczowego oraz cytostatyków o działaniu toksycznym na tkankę płucną (bleomycyna  $>200 \text{ U/m}^2$ ). Ryzyko włóknienia płuc wzrasta także po zastosowaniu busulfanu, cyklofosfamidu, karmustyny, lomustyny. Bleomycyna prowadzi do wystąpienia obliteracyjnego zapalenia oskrzelików, śródmiąższowego zapalenia płuc z następowym włóknieniem. Zastosowanie ww. pozostałych cytostatyków wywiera również szkodliwy wpływ na pęcherzyki płucne i tkankę śródmiąższową prowadząc w rezultacie do włóknienia płuc, zmniejszonej wydolności oddechowej (27).

Mieloablacja szpiku z TBI i/lub wysokodawkowa chemioterapia oraz poprzedzające leczenie przeciwnowotworowe zagraża rozwojem włóknienia płuc. Także leczenie guza Wilmsa z przerzutami do płuc, mięsaków tkanek miękkich (chirurgia, radioterapia), radioterapia oun/rdzenia predysponują do wystąpienia powikłań płucnych. Nieprawidłowy obraz radiologiczny i wyniki testów czynnościowych płuc spotykane są u ok. 30% ozdowieńców po radioterapii klatki piersiowej i u 10% po zastosowaniu bleomycyny w dawce  $>400 \text{ U/m}^2$  (27).

Innymi czynnikami ryzyka jest młody wiek terapii, zwłaszcza poniżej 3. rz., zabiegi operacyjne w obrębie klatki piersiowej, skolioza, palenie papierosów (26).

## ZABURZENIA WZRASTANIA I ENDOKRYNOPATIE

Ponad 40% ozdowieńców po leczeniu przeciwnowotworowym w dzieciństwie doświadcza zaburzeń endokrynnych związanych z chorobą zasadniczą, zabiegiem chirurgicznym, radio- i chemioterapią (28).

Rodzaj zaburzeń neuroendokrynnych po radioterapii oun zależy przede wszystkim od wieku (im młodszy tym zaburzenia występują częściej i są bardziej nasilone) i zastosowanej dawki napromieniania; niskie dawki ( $<30 \text{ Gy}$ ) powodują wystąpienie przedwczesnego pokwitania płciowego, zwłaszcza u dziewcząt zaś wysokie dawki ( $>50-60 \text{ Gy}$ ) - do opóźnionego pokwitania

płciowego lub wielohormonalnej niedomogi przysadki. Jedną z pierwszych endokrynopatii jest niedobór wydzielania hormonu wzrostu (GH – *growth hormone*), gdyż os przysadkowa GHRH – GH jest najbardziej wrażliwa na szkodliwe działania radioterapii. Pacjenci leczeni z powodu białaczek z napromienianiem oun wykazują przejściowe zwolnienie tempa wzrastania już po zastosowaniu dawki 18 Gy. Natomiast dawki od 30-50 Gy skutkują niedomogą wydzielania gonadotropin, ACTH, TSH, zaś dawki  $>50 \text{ Gy}$  – wielohormonalną niedoczynnością przysadki (29). Zaburzenia te mają charakter postępujący i wynikają z postępującej atrofii przysadki, nieprawidłowego krążenia wrotnego przysadka – podwzgórze, jak i bezpośredniego uszkodzenia neuronów.

Grupami szczególnego ryzyka wystąpienia endokrynopatii są pacjenci leczeni z powodu guzów oun (lokalizacja procesu nowotworowego, wysokie dawki napromieniania oun i rdzenia kręgowego), pacjenci po BMT i TBI, ale także osoby po leczeniu mięsaków tkanek miękkich z lokalizacją w obrębie głowa/szyja (radioterapia) (30, 31).

Najczęściej spotykanym następstwem jest zaburzenie wzrastania, którego przyczyny mogą być różnorakie, w tym: choroby nowotworowe *per se*, jako proces kataboliczny, wspomniany niedobór wydzielania GH, przedwczesne lub opóźnione pokwitanie płciowe, zaburzenie wzrastania napromienianej okolicy (np. kręgosłupa, kończyny), deformacje klatki piersiowej lub miednicy), niedomoga wydzielania hormonów tarczycy (centralna i odwodowa), uszkodzenie czynności gonad. Również steroidoterapia i chemioterapia w znaczącym stopniu przyczyniają się do szeregu skutków ubocznych, w tym dysfunkcji gonad, osteopenii/osteoporozy, zwiększonego ryzyka złamań i otyłości i zaburzeń lipidowych składających się na zespół metaboliczny, co w rezultacie zaburza rozwój fizyczny ozdowieńców (1, 5, 28, 32). Czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń wzrastania i otyłości jest płeć żeńska, młodszy wiek terapii, wyższe dawki radioterapii oun (1).

Zaburzenia czynności tarczycy są wynikiem radioterapii skierowanej na głowę/szyję oraz górne śródpiersie. Najczęściej obserwuje się niedoczynność tarczycy jawną lub subkliniczną (17x częściej aniżeli u zdrowego rodzeństwa), rzadziej – nadczynność, chorobę Hashimoto, guzki tarczycy, rak tarczycy. Szczególnego nadzoru wymagają pacjenci po leczeniu HL, z uwagi na pole napromieniania obejmujące najczęściej gruczoł tarczowy. Czynniki ryzyka jest: wielkość dawki (20 lat od diagnozy 30% ozdowieńców demonstruje niedoczynność tarczycy po zastosowaniu dawki 35-45 Gy i 50% – dawki  $>45 \text{ Gy}$ ), płeć żeńska, starszy ( $>15 \text{ rz.}$ ) wiek diagnozy (1). Nadczynność tarczycy stwierdza się u 5% po leczeniu HL (8 razy częściej niż w porównywalnej grupie rodzeństwa). Natomiast guzki tarczycy występują 27 razy częściej, częstość jest wyższa u kobiet, po zastosowaniu dawki radioterapii  $>25 \text{ Gy}$ . (1). Zgodnie z badaniami CCSS ryzyko wystąpienia raka tarczycy wzrasta wraz z dawką 20-29 Gy, ale przy wyższych dawkach, zwłaszcza powyżej 40Gy – maleje, co wynika ze zniszczenia utkania tarczycy (29).

Z uwagi na częstość występowania zaburzeń endokrynnych po leczeniu przeciwnowotworowym konieczne jest monitorowanie tempa wzrastania, rozwoju fizycznego, czynności tarczycy, układu kostnego (densytometria),

a w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości – konsultacja endokrynologiczna i zastosowanie terapii substytucyjnej.

## HIPOGONADYZM/NIEPŁODNOŚĆ

Radio- i chemioterapia oraz zabiegi chirurgiczne układu moczowo-płciowego (orchidektomia), zaburzenia czynnościowe i oon przyczyniają się do uszkodzenia funkcji gonad zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Szczególną wrażliwość wykazują szybko dzielące się spermatogonie. Już dawka 0,1 Gy skierowana na gonady może powodować przejściowe zaburzenie spermatogenezy, natomiast dawka 7,5 Gy – trwałą niepłodność. Komórki Leydiga jąder wykazują znacznie większą oporność na napromienianie i hipoandrogenizm jest obserwowany po zastosowaniu dawki >20 Gy skierowanej na jądra lub przy niższych dawkach (<14 Gy) i przy łącznym stosowaniu leków alkilujących (33, 34).

Cytostatyki o działaniu gonadotoksycznym, w tym leki alkalizujące – cyklofosfamid, ifosfamid oraz busulfan, prokarbazyna melfalan, cisplatyna są często stosowane w leczeniu nowotworów u dzieci. Ryzyko wystąpienia azoospermii zależy przede wszystkim od dawki kumulacyjnej leków (cyklofosfamid >19 g/m<sup>2</sup>, ifosfamid >60 g/m<sup>2</sup>, prokarbazyna >4 g/m<sup>2</sup>, busulfan >600 mg/m<sup>2</sup>, melfalan >140 mg/m<sup>2</sup>, cisplatyna >600 mg/m<sup>2</sup>). Terapia złożona z kilku leków alkalizujących nasila znacząco efekt gonadotoksyczności. Okres przedpokwitaniowy zasadniczo nie chroni przed toksycznym działaniem ww. preparatów. Azoospermia po leczeniu przeciwnowotworowym może mieć charakter trwały, ale istnieje możliwość odbudowy prawidłowej spermatogenezy nawet po latach od zakończenia leczenia (33).

Grupami szczególnego zagrożenia dysfunkcją gonad są mężczyźni po leczeniu HL (leki alkilujące, zwłaszcza protokół MOPP i radioterapia pól podprzeponowych – odwrócone Y), po BMT (TBI, wysokie dawki leków alkilujących), guzów oon (po radioterapii oon – deficyt gonadotropin).

U kobiet radioterapia pól podprzeponowych, a zwłaszcza skierowana na miednicę, okolice krzyżową oraz stosowanie leków alkilujących przyczynia się do uszkodzenia jajników i w rezultacie – do przedwczesnego (<40. rz.) wystąpienia menopauzy (POF – *premature ovarian failure*) u części pacjentek (ok. 8%). Badania usg oraz ocena wartości hormonu anty-mullerowskiego – AMH i inhibiny B (co pośrednio wskazuje na liczbę oocytów) potwierdzają zmniejszającą się rezerwę jajnikową, przedwczesne „starzenie się” jajników i skrócone „okienko” płodności (*fertility window*). Zaburzenia miesiączkowania po chemioterapii są zależne od wieku terapii i znacznie bardziej nasilone u kobiet leczonych po 30., a zwłaszcza po 40. rz., przy czym u młodszych istnieje większe prawdopodobieństwo powrotu regularnych cykli miesięcznych (39-55% kobiet <40. rz. i 0-11% – powyżej 40. rz.). Jednakże, kobiety regularnie miesiączkujące są również narażone na POF, a miesiączkowanie nie jest równoznaczne z ich płodnością (35, 36, 37, 38). Czynnikiem dodatkowo zmniejszającą płodność po radioterapii jest zmniejszona objętość i elastyczność macicy, co może prowadzić do trudności w rozwoju płodu,

niskiej masy urodzeniowej lub porodu przedwczesnego. Jednak częstość występowania wad wrodzonych u dzieci matek leczonych przeciwnowotworowo nie jest większa od przeciętnie występującej (35, 36, 37).

Celem oceny płodności zalecana jest analiza wskaźników hormonalnych; u kobiet – poziomu FSH, estradiolu, inhibiny B i AMH lub testów dynamicznych rezerwy jajnikowej, u mężczyzn – FSH, LH, inhibiny B (marker spermatogenezy), testosteronu (33, 38). Ponadto u kobiet możliwe jest badanie objętości jajników i pomiaru liczby pęcherzyków antralnych, zaś u mężczyzn – ocena ilościowa i jakościowa nasienia.

Znajomość czynników prowadzących do niepłodności stwarza możliwości prewencyjne; z jednej strony to modyfikacje protokołów terapeutycznych w celu zmniejszenia ich potencjału gonadotoksycznego oraz krioprezervacja nasienia lub spermatogonii (u chłopców w wieku przedpokwitaniowym – w fazie badań) (33). U kobiet stosuje się przemieszczanie jajników poza obszar napromieniania, krioprezervację oocytów lub zarodków (36).

## NERKI I UKŁAD MOCZOWY

Chemio – i radioterapia, leczenie wspomagające (antybiotyki aminoglikozydowe, amfoterycyna B), ostre powikłania jak zespół lizy guza, a także zabiegi operacyjne (nefrektomia) sprzyjają uszkodzeniu nerek. Nefrotoksyczność związana z chemioterapią może manifestować się jako ostra niewydolność nerek, stopniowo postępująca lub jako tubulopatia. Klinicznymi objawami będą nadciśnienie, proteinuria, glikozuria i w różnym stopniu – objawy niewydolności nerek. Zastosowanie wysokich dawek ifosfamid (14 g/m<sup>2</sup>) powoduje redukcję filtracji kłębkowej u 25% leczonych (39). Najczęstszym odległym skutkiem leczenia ifosfamidem jest tubulopatia z kwasicą cewkową (obserwowana u 50% leczonych), z objawami zespołu Fanconiego (u 5%) takimi jak: glikozuria, aminoacyduria, utrata z moczem fosforanów, dwuwęglanów (39, 40). Pochodne platyny, zwłaszcza cisplatyna prowadzą do zmniejszenia filtracji kłębkowej, utraty magnezu, aczkolwiek u znacznego odsetka pacjentów ma to charakter przejściowy.

Radioterapia nerek w dawce sumarycznej >20 Gy powoduje uszkodzenie funkcji nerek z nadciśnieniem, proteinurią, niewydolnością, nadciśnieniem, prowadzi do hipoplazji narządu, miażdżycy. Natomiast następstwem radioterapii pęcherza moczowego jest jego włóknienie, hipoplazja, zmniejszenie elastyczności ścian (39).

## UKŁAD POKARMOWY

Objawy uboczne chemioterapii zazwyczaj mają charakter ostry. Natomiast radioterapia w dawce >40 Gy prowadzi nie tylko do ostrych, ale i do szeregu odległych, postępujących powikłań, zwłaszcza u pacjentów, u których przeprowadzony był zabieg operacyjny w obrębie jamy brzusznej. Dochodzi do włóknienia w obrębie przelyku, jelita cienkiego lub grubego, objawów zespołu złego wchłaniania, nawracających biegunek, upośledzonej drożności przewodu pokarmowego, rezultatem czego jest zaburzony rozwój fizyczny, utrata masy ciała, zaburzenia wzrastania (40).

Leczenie przeciwnowotworowe powoduje szereg powikłań ze strony układu nerwowego, centralnego i obwodowego, zaburzenia neuropoznawcze, dysfunkcje narządów zmysłów, co w znacznym stopniu pogarsza jakość życia ozdrowieńców i w wielu przypadkach czyni ich osobami niepełnosprawnymi.

Problem odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego powinien być znany przez lekarzy pierwszego kontaktu, pediatrów, a następnie internistów; wiele powikłań ma początek skąpoobjawowy lub pojawia się po wielu latach od zakończenia leczenia. Dlatego istotna jest współpraca onkologów dziecięcych i innymi specjalistami, nie tylko w wieku rozwojowym, ale i w późniejszych latach; przekazywanie informacji dotyczących rodzaju i przebiegu terapii, możliwości późnych następstw, konieczności wykonywania badań kontrolnych, zapobiegania i leczenia powikłań (3, 40). W tym celu w wielu krajach powstają oddziały i poradnie zajmujące się opieką nad dziećmi i dorosłymi leczonymi w przeszłości z powodu choroby nowotworowej, gdyż w chwili obecnej równie istotnym jest wyleczenie z nowotworu jak i zapewnienie odpowiedniej jakości życia i stanu zdrowia po leczeniu.

#### PIŚMIENNICTWO

- Hudson M.M., Mulrooney D.A., Bowers D.C., Sklar C.H., Green D.M., Donaldson S.S., Oeffinger K.C., Neglia J.P., Meadows A.T., Robison L.L.: High-Risk Populations Identified in Childhood Cancer Survivor Study Investigations: Implications for Risk-Based Surveillance. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 14, 2405-2414.
- Maunsell E., Pogany L., Barrera M., Shaw A.K., Speechley K.N.: Quality of Life Among Long – Term Adolescent and Adult Survivors of Childhood Cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2006, 16, 2527-2536.
- Langer T., Henze G., Beck J.D.: Basic methods and the developing structure of a late effects surveillance system (LESS) in the long-term follow-up of Pediatric Cancer Patients in Germany. *ed. Ped. Oncol.*, 2000, 34, 348-351.
- Krawczuk-Rybak M., Panasiuk A., Muszyńska-Roślan K., Stachowicz-Stencel T., Drożyńska E., Balcerska A., Pobudejska A., Szczepański T., Sadowska J., Wachowiak J., Czajńska A., Perek D., Zubowska M., Młynarski W., Segá Pondel D., Kazanowska B., Chybička A., Badowska W., Szymańska-Miller D., Kowalczyk J., Kottan A., Wysocki M., Wieczorek M., Sobol G., Garus K., Balwierz W., Wawrzeńczyk A., Kamińska E., Urański T.: Stan zdrowia polskich dzieci i młodzieży po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym. *Onkol. Pol.*, 2012, 3, 96-102.
- Diller L., Chow E.J., Gurney J.G., Hudson M.M., Kadin-Lottick N.S., Kawashima T.J., Leisenring W.M., Meacham L.R., Mertens A.C., Mulrooney D.A., Oeffinger K.C., Packer R.J., Robison L.L., Sklar C.A.: Chronic Disease in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort: A Review of Published Findings. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 14, 2339-2353.
- Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A., Kawashima T., Hudson M.M., Meadows A.T., Friedman D.L., Marina N., Hobbie W., Kadin-Lottick N.S., Schwartz C.L., Leisenring W., Robison L.L.: Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 15, 1572-1582.
- Armstrong G.T., Sklar C.A., Hudson M.M., Robison L.L.: Long-Term Health Status Among Survivors of Childhood Cancer: Does Sex Matter? *J. Clin. Oncol.*, 2007, 28, 4477-4489.
- Woodward E., Jessop M., Glaser A., Stark D.: Late effects in survivors of teenage and young adult cancer: does age matter? *Ann. Oncol.*, 2011, 22, 2501-2508.
- Armstrong G.T.: Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: the experience of the Childhood Cancer Survivors Study. *Eur. J. Pediatr. Neurol.*, 2010, 14, 298-303.
- Michel G., Bordigoni P., Simeoni M.C., Curtillet C., Hoxha S., Robitail S., Thuret I., Pall-Kondolff S., Chambost H., Orbicini D., Auquier P.: Health status and quality of life in long-term survivors of childhood leukaemia: the impact of haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 2007, 40, 897-904.
- Mertens A.C., Liu Q., Neglia P., Wasilewski K., Leisenring W., Armstrong G.T., Robison L.L., Yasui Y.: Cause-Specific Late Mortality Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2008, 100, 1368-1379.
- Reulen R.C., Winter D.L., Frobisher C., Lancashire E.R., Stiller E.R., Jenney M.E., Skinner R., Stevens M.C., Hawkins M.M.: Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA* 2010, 2, 172-179.
- Armstrong G.T., Liu Q., Yasui Y., Neglia J.P., Leisenring W., Robison L.L., Mertens A.C.: Late Mortality Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer: A Summary From the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 14, 2338-2338.
- Meadows A.T., Friedman D.L., Neglia J.P., Mertens A.C., Donaldson S.S., Stovall M., Hammond S., Yasui Y., Inskip P.D.: Second Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: Findings From the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 14, 2356-2362.
- Armstrong G.T., Liu W., Leisenring W., Yasui Y., Hammond S., Bhatia S., Neglia J.P., Stovall M., Srivastava D., Robison L.L.: Occurrence of Multiple Subsequent Neoplasms in Long-Term Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 22, 3056-3064.
- Neglia J.P., Robison L.L., Stavall M., Liu Y., Packer R.J., Hammond S., Yasui Y., Kasper C.E., Mertens A.C., Donaldson S.S., Meadows A.T., Inskip P.D.: New Primary Neoplasm of the Central Nervous System in Survivors of Childhood Cancer: a Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006, 21, 1528-1537.
- Pommier P., Sunyach P.S., Pasteuris C., Frappaz D., Carrie C.: Second Cancer After Total-body Irradiation (TBI) in Childhood. *Strahlenther Onkol.*, 2009, S2, 13-16.
- Travis L.B., Rabkin C.S., Brown L.M., Allan J.M., Alter B.P., Ambrosone C.B., Begg C.B., Caporaso N., Chanock S., DeMichele A., Figg W.D., Gospodarowicz M.K., Hall E.J., Hisada M., Inskip P., Kleinerman R., Little J.B., Malkin D., Ng A.K., Offit K., Pui C.H., Robison L.L., Rothman N., Shields P.G., Strong L., Taniguchi T., Tucker A., Greene M.H.: Cancer Survivorship-Genetic Susceptibility and Second Primary Cancers: Research Strategies and Recommendations. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006, 1, 15-25.
- Brassasco M.S., Xavier D.J., Camparoto M.L., Montaldi A.P., Godoy W., Scrideli C.A., Tone L.G., Sakamoto-Hojo E.T.: Cytogenetic Instability in Childhood Acute



- Lymphoblastic Leukaemia Survivors. *J. Biomed Biotech.*, 2011, 17, 1-6.
20. *Kleinerman R.A.*: Cancer risks following diagnostic and therapeutic radiation exposure in children. *Pediatr. Radiol.*, 2006, suppl. 2, 121-125.
  21. *Franco V.L., Henkel J.M., Miller T.M., Lipshultz S.E.*: Cardiovascular Effects in Childhood Cancer Survivors Treated with Anthracyclines. *Cardiol. Res Pract.* 2011, ID 134679.
  22. *De Ville de Goyet M., Moniotte S., Brichard B.*: Cardiotoxicity of childhood cancer treatment: update and current knowledge on long-term follow-up. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2012, 5, 395-414.
  23. *Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Sallan S.E., Dalton V.M. Mone S.M., Gelber R.D., Colan S.D.*: Chronic Progressive Cardiac Dysfunction Years After Doxorubicin Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 12, 2629-2636.
  24. *Travis L.B., Ng A.K., Allan J.M. Pui C.H., Kennedy A.R., Xu G.X., Purdy J.A., Applegate K., Yahalom J., Constine L.S., Gilbert E.S., Boice J.D.*: Second Malignant Neoplasms and Cardiovascular Disease Following Radiotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2012, 104, 357-370.
  25. *Morris B., Partap S., Yeom K., Gibbs I.C., Fisher P.G., King A.A.*: Cerebrovascular disease in childhood cancer survivors: A Children's Oncology Group Report. *Neurology* 2009, 22, 1906-1913.
  26. *Mertens A.C., Yasui Y., Liu Y., Stavall M., Hutchinson R., Ginsberg J., Sklar C., Robison L.L.*: Pulmonary Complications in Survivors of Childhood and Adolescent Cancer. *Cancer* 2002, 11, 2421-2441.
  27. *Huang T.T., Hudson M.M., Stokes D.C., Krasin M.J., Spunt S.T., Ness K.K.*: Pulmonary outcomes in survivors of childhood cancer: a systematic review. *Chest* 2011, 4, 881-901.
  28. *Nandagopal R., Laverdiere C., Mulrooney D., Hudson M.M., Meacham L.*: Endocrine Late Effects of Childhood Cancer Therapy: A Report from the Children's Oncology Group. *Horm. Res.*, 2008, 69, 65-74.
  29. *Rutter M.M., Rose S.R.*: Long-term endocrine sequelae of childhood cancer. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2007, 19, 480-487.
  30. *Shalitin S., Gal M., Goshen Y., Cohen I., Yaniv I., Philip M.*: Endocrine outcome in long-term survivors of childhood brain tumors. *Horm. Res. Paediatr.*, 2011, 2, 113-122.
  31. *Felicetti F., Manicone R., Corrias A., Manieri C., Biasin E., Bini J., Bocuzzi G., Brignardello E.*: Endocrine late effects after total body irradiation in patients who received hematopoietic cell transplantation during childhood: a retrospective study from a single institution. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2011, 9, 1343-1348.
  32. *Halton J., Gaboury J., Grant R., Alos N. Cummings E.A., Matzinger M., Shenouda N., Lentle B., Abish S., Atkinson S., Cairney E., Dix D., Israels S., Stephure D., Wilson B., Hay J., Moher D., Rauch F., Siminoski K., Ward L.M.*: Advanced Vertebral Fracture Among Newly Diagnosed Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Canadian Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) Research Program. *J. Bone Miner. Res.*, 2009, 7, 1326-1334.
  33. *Kennedy L.B., Cohen L.E., Shnorhvorian M., Metzger M.L., Lockart B., Hijiya N., Duffey-Lind E., Constine L., Green D., Meacham L.*: Male Reproductive Health After Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.*, 2012, 27, 3408-3416.
  34. *Green D.M., Kawasluma T., Stovall M., Leisenring W., Sklar C.A., Mertens A.C., Donaldson S.S., Byrne J., Robison L.L.*: Fertility of Male Survivors of Childhood Cancer: A report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 2, 332-339.
  35. *Green D.M., Sklar C.A., Boice J.D., Mulvihill J.J., Whitton J.A., Stovall M., Yasui Y.*: Ovarian Failure and Reproductive Outcomes After Childhood Cancer Treatment: Results From the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 14, 2374-2381.
  36. *Singh K.L., Davies M., Chatterjee R.*: Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Hum. Reprod. Update* 2005, 1, 69-89.
  37. *Hamre H., Kiserud C.E., Ruud E. Thorsby P.M., Fossa S.D.*: Gonadal Function and Parenthood 20 Years After Treatment for Childhood Lymphoma: A Cross-Sectional Study. *Pediatr. Blood Cancer* 2012, 59, 271-277.
  38. *Brougham M.F., Crofton P.M., Johnson E.J. Evans N., Anderson R.A., Wallace W.H.*: Anti-Mullerian Hormone Is a Marker of Gonadotoxicity in Pre- and Postpubertal Girls Treated for Cancer: A Prospective Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, 6, 2059-2067.
  39. *Jones P.D., Spunt S.L., Green D., Springate J.G.*: Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children Oncology Group. *Pediatr. Blood Cancer* 2008, 6, 724-731.
  40. *Feing S.A., Gamis A.S., Hord J.D. Kodish E.D., Mueller B.U., Werner E.J., Berkow R.L.*: Long-term Follow-up Care for Pediatric Cancer Survivors. *Pediatrics*, 2009, 123, 906-915.

---

#### Wkład Autorów/Authors' contributions

Według kolejności/According to the order of the Authorship

#### Konflikt interesu/Conflicts of interest

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.  
The Authors declare no conflict of interest.

**Nadesłano/Received:** 22.01.2013 r.

**Zaakceptowano/Accepted:** 08.02.2013 r.

**Published online/Dostępne online**

---

Adres do korespondencji:

Maryna Krawczuk-Rybak

Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej UMB

ul. Waszyngtona 17, 15-724 Białystok

tel./fax: (85)745-08-46

e-mail: rybak@umb.edu.pl