

# Rozdział 7. Powikłania endokrynologiczne

U ozdowieńców, którzy w dzieciństwie byli leczeni z powodu nowotworu, mogą się pojawić problemy endokrynologiczne, które są skutkiem zmian w funkcjonowaniu układu hormonalnego. Być może już przyjmujesz leki związane z tymi zmianami albo okresowo kontrolujesz organizm pod kątem zaburzeń endokrynologicznych. Zajrzyj poniżej na co powinnaś/powinieneś zwrócić uwagę.

## 7.1 Co to jest układ endokryny (hormonalny) i gdzie on się znajduje?

Układ hormonalny, czyli endokryny, funkcjonuje jako zespół gruczołów, którego poszczególne elementy, czyli narządy, mają wpływ na to, jak funkcjonuje Twój organizm. Mają wpływ między innymi na wzrost, metabolizm, dojrzewanie, produkcję moczu i to, jak organizm reaguje na stres.

W składzie układu endokryny wchodzi: **podwzgórze i przysadka mózgowa** (położone w mózgu), **tarczyca** (położona na szyi), oraz położone w obrębie jamy brzusznej i miednicy narządy takie jak: **trzustka, nadnercza, jajniki** (u kobiet) i **jądra** (u mężczyzn). Podwzgórze i przysadka mają za zadanie nie tylko wydzielanie hormonów, ale i kontrolowanie funkcjonowania pozostałych gruczołów. Leczenie chorób nowotworowych

w dzieciństwie może mieć niekorzystny wpływ na układ hormonalny, co może spowodować różne problemy zdrowotne.

## 7.2 Jak często występują zaburzenia endokrynologiczne i kogo one mogą dotyczyć?

Zaburzenia endokrynologiczne stanowią wysoki odsetek powikłań wśród pacjentów po zakończonym leczeniu onkologicznym nowotworów wieku dziecięcego. Dane literaturowe wskazują, że mogą wystąpić aż u połowy ozdrowieńców. Ryzyko wystąpienia zaburzeń endokrynologicznych zależy od pacjenta: jej/jego płci, wieku w momencie rozpoznania choroby nowotworowej, stopnia dojrzałości płciowej, predyspozycji genetycznych, jak i choroby podstawowej (w tym lokalizacji guza) oraz sposobu leczenia (operacja, chemioterapia, radioterapia, immunoterapia). Liczba ujawniających się zaburzeń wzrasta z upływem czasu od zakończenia leczenia (czyli im później, tym jest ich więcej) oraz zależy od rodzaju zastosowanej terapii.

Najczęściej zaburzenia endokrynologiczne rozwijają się u pacjentów, którzy otrzymali leczenie chemioterapeutykami alkilującymi (tj. lekami takimi jak: chlorambucyl, cyklofosfamid, fosfamide, estramustyna, chlormetyna, melfalan, karmustyna, lomustyna, streptozocyna, cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna, busulfan, dekarbazyna, prokarbazyna, temozolomid) oraz byli leczeni chirurgicznie i/lub poddani radioterapii, szczególnie gdy dotyczyło to narządów układu dokrewnego. Najczęściej występują: zaburzenia funkcji tarczycy, zaburzenia osi podwzgórzowo – przysadkowej, dysfunkcja gonad, zaburzenia metaboliczne, zaburzenia mineralizacji kości.

## 7.3 Zaburzenia funkcji tarczycy związane z radioterapią

Tarczyca jest narządem położonym na szyi w jej dolnej części. Odpowiada za produkcję dwóch hormonów – tyroksyny (T4) i trójjodotyroniny (T3), które mają znaczenie w regulacji przemian metabolicznych w ciele człowieka oraz w procesie wzrostu organizmu i rozwoju umysłowego. Jej praca jest kontrolowana przez przysadkę mózgową, która wydziela hormon tyreotropowy (TSH). W ocenie funkcji tarczycy wykorzystujemy badania krwi oraz badanie ultrasonograficzne (USG).

### 7.3.1 Niedoczynność tarczycy

Zaburzenia funkcji tarczycy najczęściej związane są u pacjentów po radioterapii stosowanej jako element leczenia: chłoniaka Hodgkina, guzów mózgu, mięsaków zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi oraz ostrej białaczki limfoblastycznej. Najczęściej obserwuje się **pierwotną niedoczynność tarczycy** (czasem poprzedzoną przejściową nadczynnością), która jest spowodowana zniszczeniem miąższu. Niedoczynność tarczycy można stwierdzić, gdy wykonane badania wskazują na to, że gruczoł produkuje zbyt mało hormonów w stosunku do zapotrzebowania organizmu. Stan ten rozwija się zwykle w ciągu **2-5** lat po zastosowanej radioterapii. Obserwowana konstelacja wyników TSH i fT4 może być różna: podwyższone stężenie TSH przy prawidłowych stężeniach fT4 lub podwyższone stężenie TSH i obniżone stężenie fT4. Ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji tarczycy zależy od zastosowanej dawki całkowitej, jaką otrzyma tarczyca podczas radioterapii – obciążająca jest dawka powyżej **25 Gy**.

#### Jakie są objawy niedoczynności tarczycy?

Do **objawów niedoczynności tarczycy** zaliczamy: uczucie zmęczenia, apatię, chrypkę, problemy z koncentracją, smutek/depresję, zmiany na-

stroju, zaparcia, osłabienie, uczucie zimna, obrzęki wokół oczu, wolniejsze tempo wzrostu, opóźnienie dojrzewania płciowego, obrzęki twarzy i rąk, zwiększenie masy ciała, suchą skórę, łamliwość włosów, ból mięśni i stawów, spowolnienie tętna, obniżone ciśnienie krwi, podwyższone stężenie cholesterolu, obniżoną tolerancję wysiłku. Jeśli takie objawy występują u Ciebie – zgłoś się do lekarza celem wykonania badań, być może będziesz potrzebował konsultacji u lekarza endokrynologa i włączenia odpowiedniego leczenia hormonalnego.

### **Jak wygląda leczenie?**

Leczenie niedoczynności tarczycy jest stosunkowo łatwe, chociaż stan ten może się nie ujawniać nawet wiele lat po zakończeniu leczenia. Terapia niedoczynności tarczycy polega na doustnej suplementacji preparatem lewotyroksyny. **Leczenie trwa najczęściej przez całe życie.** W przypadku skompensowanej niedoczynności tarczycy (czyli, kiedy organizm poradził sobie z uszkodzeniem narządu) leczenie może zostać wstrzymane, gdy tarczyca zacznie funkcjonować prawidłowo.

### **Kiedy powinienem/powinnam się badać i jak często?**

Wskazane jest okresowe (co 6 – 12 miesięcy) oznaczenie stężenia hormonów tarczycy we krwi przez wiele lat od zakończenia leczenia onkologicznego, a w grupach wysokiego ryzyka – do końca życia. Pamiętaj o okresowej kontroli i wykonywaniu niezbędnych badań.

## **7.3.2 Choroba guzkowa i rak tarczycy (brodawkowaty lub pęcherzykowy)**

Rak tarczycy rozwija się zwykle z wieloletnim opóźnieniem (po okresie 5 – 30 lat od zakończenia leczenia onkologicznego). Czynnikiem ryzyka zachorowania są młody wiek w trakcie leczenia onkologicznego, płeć żeńska oraz dawka promieniowania zastosowana na obszar tarczycy

w granicach między 10 – 30 Gy. Dzieci młodsze, szczególnie te, u których radioterapię zastosowano przed 5. Rokiem życia, obciążone są znacznie większym ryzykiem powstania guzków tarczycy, a tym samym potencjalnie raka tarczycy. Pacjenci, u których zastosowano MIBG-131-I w okresie dzieciństwa i dorastania, wykazują znacznie większe ryzyko rozwinięcia guzków i raka tarczycy oraz dysfunkcji tarczycy. Ponadto grupą narażoną na zmiany są pacjenci po transplantacji komórek hematopoetycznych szpiku, szczególnie gdy wykonano u nich napromienianie całego ciała przed zabiegiem przeszczepu.

### **Kiedy powinienem/powinnam się badać i jak często?**

Regularne badanie lekarskie tarczycy powinno odbywać się co najmniej raz w roku, a badanie USG tarczycy optymalnie co 2 lata i w każdym przypadku stwierdzenia guzka tarczycy. Biopsję cienkoigłową należy rozważyć w każdym przypadku potwierdzenia guza tarczycy. Jeśli znajdujesz się w grupie ryzyka – pamiętaj o okresowej kontroli i wykonywaniu niezbędnych badań.

### **Jak wygląda leczenie?**

Leczenie chorych na raka tarczycy wymaga usunięcia zmiany nowotworowej wraz z odpowiednim marginesem zdrowej tkanki (czyli części lub całości tarczycy), a o zakresie operacji decyduje chirurg w oparciu o wykonane badania obrazowe. Często kolejnym, uzupełniającym etapem leczenia po zabiegu jest terapia jodem radioaktywnym (I131), która ma za zadanie zniszczenie pozostałej tkanki gruczołowej. Niewielki odsetek chorych wymaga zastosowania radioterapii, ale decyzja o takim leczeniu jest podejmowana indywidualnie na interdyscyplinarnym konsylium lekarskim. Większość osób po leczeniu raka tarczycy wymaga codziennego stosowania tabletek zawierających hormony tarczycy.

## 7.4 Zaburzenia funkcji tarczycy związane z chemioterapią

W grupie ryzyka zaburzeń czynności tarczycy po leczeniu przeciw-nowotworowym znajdują się pacjenci, u których przed leczeniem wykryto przeciwciała przeciw-tarczycowe. Zastosowanie takich leków jak cytokiny przeciwnowotworowe tj. IL-2, IFN- $\alpha$  sprzyjają rozwojowi **autoimmunologicznego zapalenia tarczycy**. Do rozwoju niedoczynności tarczycy u 30–50% chorych może prowadzić terapia inhibitorami kinaz tyrozynowych, rzadziej stan ten występuje u pacjentów, u których zastosowano wielolekowe schematy zawierające cisplatynę i winkrystynę lub leki alkilujące np. po przeszczepie szpiku.

### Kiedy powinienem/powinnam się badać i jak często?

U pacjentów po leczeniu onkologicznym wskazane jest okresowe (co 6–12 miesięcy) oznaczenie stężenia hormonów tarczycy przez wiele lat od zakończenia terapii, a w grupach wysokiego ryzyka do końca życia. Pamiętaj o okresowej kontroli i wykonywaniu niezbędnych badań.

## 7.5 Pierwotna niedoczynność tarczycy

**Zabiegi chirurgiczne** w obrębie tarczycy (usunięcie tarczycy, czyli tyroidektomia) i leczenie radioaktywnym jodem (I-131) mogą również spowodować spadek lub brak wydzielania hormonów tarczycy. Stopień uszkodzenia jej funkcji zależy od wielkości usuniętej lub uszkodzonej tkanki gruczołu. Badania surowicy krwi wykazują wysokie stężenie TSH, gdyż przysadka reaguje na niższe niż normalne stężenie T3 i T4 będące skutkiem uszkodzenia gruczołu. Leczenie jest podobne jak w przypadku innych przyczyn niedoczynności.

### Ważne!

Kobiety ozdrowieńcy o podwyższonym ryzyku wystąpienia problemów

z tarczycą, które planują ciążę, powinny zbadać stężenie hormonów **przed zajściem w ciążę**. Odpowiednio wczesne wykonanie tych badań jest ważne, gdyż u kobiet ze schorzeniami tarczycy istnieje podwyższone ryzyko urodzenia dziecka obciążonego wadami rozwojowymi. Dodatkowo wskazane jest monitorowanie stężenia hormonów tarczycy podczas całej ciąży. Pamiętaj, aby porozmawiać o tym z prowadzącym Ciebie lekarzem ginekologiem!

## 7.6 Zaburzenia osi podwzgórzowo – przysadkowej

Radioterapia zastosowana u chorych leczonych z powodu guzów mózgu, nowotworów głowy i szyi oraz napromienianie całego ciała, szczególnie w wieku dziecięcym, często prowadzi do zaburzeń czynności układu podwzgórzowo– przysadkowego. Popromienne uszkodzenie podwzgórzka może prowadzić do niedoczynności przedniego płata przysadki, hipoprolaktynemii, przedwczesnego dojrzewania i patologicznej otyłości.

### 7.6.1 Niewydolność przedniego płata przysadki

Niewydolność (czyli inaczej niedoczynność) przysadki to stan, w którym obserwuje się zmniejszone wydzielanie jednego lub kilku hormonów produkowanych przez przysadkę. Poziom ten jest na tyle niski, że nie wystarcza do pokrycia zapotrzebowania organizmu. W przypadku niedoboru trzech lub więcej hormonów mówimy o całkowitej niedoczynności przysadki.

Przysadka jest odpowiedzialna za produkcję następujących hormonów:

- **hormon wzrostu** (GH) – odpowiedzialny za pobudzenie wzrostu kości, mięśni i innych tkanek, metabolizm tłuszczu i prawidłowe funkcjonowanie organizmu;

- **hormon tyreotropowy** (TSH) – pobudza do pracy tarczycę (wytwarzanie hormonów);
- **hormon adrenokortykotropowy** (ACTH) – stymuluje pracę nadnerczy (produkcja kortyzolu);
- **prolaktyna** – stymuluje wytwarzanie mleka u kobiet karmiących piersią;
- **hormony płciowe** (gonadotropiny) - hormon luteinizujący (LH) i folikulotropowy (FSH) - stymulują wydzielanie hormonów przez jądra i jajniki;
- **hormon antydiuretyczny** (ADH) - wpływa na gospodarkę wodną organizmu.

#### **Niedoczynność przysadki może być skutkiem:**

- radioterapii mózgu (szczególnie, gdy przysadka otrzymała dawkę powyżej 30 Gy),
- chirurgicznego usunięcia przysadki,
- uszkodzenia przysadki/ podwzgórza na skutek operacji mózgu bliskiej lokalizacji guza w pobliżu przysadki /podwzgórza,
- infekcji, ciężkich urazów głowy oraz wrodzonego brak przysadki.

Niedoczynność przysadki po radioterapii może wynikać z bezpośredniego uszkodzenia komórek przysadki lub podwzgórza na skutek działania promieniowania jonizującego. Stan ten często rozwija się skrycie i powoli, a pierwsze objawy mogą wystąpić nawet wielu latach po zakończeniu leczenia onkologicznego. Nasilenie niedoczynności przysadki zależy głównie od dawki jaką otrzymała przysadka. **Najczęściej opisywane są deficyty (czyli niedobór):** hormonu wzrostu (GH) – u ponad 40%, gonadotropin – LH i FSH – u około 11%, TSH – około 7,5 %, ACTH – około 4%. Najwcześniej dochodzi do wystąpienia **niedoboru hormonu wzrostu**, ponieważ komórki somatotropowe są najbardziej wrażliwa na uszkodzenie na skutek promieniowania.

## **7.6.2 Niedobór hormonu wzrostu**

Hormon wzrostu (GH) jest niezbędny do prawidłowego wzrostu i rozwoju zębów u dzieci. Ma również wpływ na stężenie cukru we krwi, pracę serca i naczyń krwionośnych, spalanie tkanki tłuszczowej oraz na rozwój mięśni. U osoby zdrowej produkcja tego hormonu trwa od narodzin do osiągnięcia dorosłości. Niewielka ilość tego hormonu niezbędna jest również dorosłym do utrzymania prawidłowej ilości tkanki tłuszczowej, kostnej i mięśniowej.

Leczenie przeciwnowotworowe zastosowane przed zakończeniem wzrastania, szczególnie w bardzo młodym wieku, wpływa na zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń wydzielania hormonu wzrostu. Dodatkowo terapia skojarzona, w skład której wchodzi radioterapia lub zabieg w obrębie głowy i mózgu, może wpływać negatywnie na funkcjonowanie przysadki, która nie będzie wydzielać odpowiedniej ilości GH. Niedobór hormonu wzrostu może wystąpić również u osób, które nigdy nie otrzymały leczenia przeciwnowotworowego. Niedobór hormonu wzrostu może pojawić się u pacjentek/ów z nowotworami hematologicznymi już **przy niskich dawkach 10 – 12 Gy**, jeśli jako element przygotowania do przeszczepu otrzymały/li radioterapię całego ciała (TBI – total body irradiation). **Gdy dawka promieniowania na obszar przysadki przekroczyła 40 Gy, niedobór hormonu wzrostu występuje u wszystkich pacjentów w ciągu 5. lat od zakończenia terapii.** Grupą szczególnie narażoną są dzieci po radioterapii mózgowia i osi mózgowo-rdzeniowej, z uwagi na to, że z wyjątkiem TBI, leczenie promieniami ma charakter miejscowy (czyli dotyczy jedynie chorej okolicy ciała). Zaburzenia wzrostu mogą wystąpić również po leczeniu białaczki, szczególnie po zastosowaniu radioterapii profilaktycznej mózgowia czy też w przypadku zastosowania w ramach terapii cytostatyków takich jak merkaptopuryna, winkrystyna, czy arabinozyd cytozyny.

### Jakie są objawy?

U dzieci najbardziej widocznym objawem jest spowolnienie wzrostu o mniej niż prognozowane 5 – 6 cm rocznie. Charakterystyczne jest to, że **dzieci są mniejsze niż ich rówieśnicy, ale zachowują właściwe proporcje ciała**. U dorosłych niedobór hormonu wzrostu może objawiać się: częstym zmęczeniem, zaburzeniami psychicznymi (lęk, drażliwość, obniżony nastrój i motywacja, brak zainteresowania seksem), słabszą siłą mięśni, większą skłonnością do złamań, otyłością czy wysokim stężeniem cholesterolu. Jeśli takie objawy występują u Ciebie – zgłoś się do lekarza celem wykonania badań, być może będziesz potrzebował konsultacji u lekarza endokrynologa i włączenia odpowiedniego leczenia hormonalnego.

### Jak wygląda leczenie?

U pacjentów z potwierdzonym niedoborem hormonu wzrostu wskazane jest leczenie rekombinowanym hormonem wzrostu podawanym w formie zastrzyków. Warunkiem kwalifikacji do takiej terapii jest co najmniej 12- miesięczna przerwa od leczenia onkologicznego. Hormon wzrostu jest zwykle stosowany do czasu osiągnięcia wzrostu dorosłego lub niższego, akceptowanego wzrostu. Kontynuacja leczenia po osiągnięciu dorosłości wymaga indywidualnej rozmowy z prowadzącym endokrynologiem.

### Kiedy powinienem/powinnam się badać i jak często?

Systematyczna ocena parametrów wzrostu u dzieci powinna następować co 6– 12 miesięcy. W trakcie wizyty oprócz badania fizykalnego należy ocenić wzrost, masę ciała, stopień dojrzewania płciowego, stan odżywienia i ogólne samopoczucie. Ponadto, u pacjentów z grupy ryzyka diagnostyka w kierunku niedoboru hormonu wzrostu z zastosowaniem testów stymulacyjnych powinna odbywać się nie rzadziej niż co 6 – 12 miesięcy. Do grupy tej należą chorzy po leczeniu guzów okolicy podwzgórzowo – przysadkowej oraz po radioterapii na obszar mózgowia

w dawce  $\geq 18$  Gy. Pamiętaj, że zakończenie okresu wzrostu nie zwalnia z regularnych wizyt u endokrynologa.

W grupie ryzyka wystąpienia niedoboru hormonu wzrostu znajdują się również pacjenci poddani procedurze przeszczepiania komórek hematopoetycznych, która zwykle jest poprzedzona napromienianiem całego ciała lub megachemioterapią. Najczęstsze powikłania obserwowane wśród tych chorych to: zaburzenia wzrastania wynikające z uszkodzenia chrząstki wzrostowej kości długich i kręgosłupa oraz uszkodzenie okolicy podwzgórzowo– przysadkowej w wyniku radioterapii całego ciała. Stopień uszkodzenia zależy od: choroby podstawowej, rodzaju chemioterapii, leczenia glikokortykosteroidami, stanu odżywienia, powikłań w tym choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Wskazana jest systematyczna ocena parametrów wzrostu u dzieci co 6 – 12 miesięcy, w tym pomiar w pozycji siedzącej.

### 7.6.3 Zaburzenia w wydzielaniu gonadotropin (LH, FSH)

Zaburzenia te mogą prowadzić zarówno do wystąpienia centralnego przedwczesnego dojrzewania płciowego (dotyczy około 12% dzieci leczonych z powodu guzów mózgu), jak i opóźnionego dojrzewania w przypadku ich niedoboru. Czynnikiem ryzyka wystąpienia **centralnego przedwczesnego dojrzewania** są: guzy zlokalizowane w okolicy podwzgórza, przysadki i dróg wzrokowych, wodogłowie, młodszy wiek w momencie leczenia, płeć żeńska, wyższe BMI (nadwaga lub otyłość), zastosowanie radioterapii na obszar mózgowia i/lub przysadki w średnich dawkach 18 – 24 Gy.

### Jak wygląda leczenie?

W przypadku potwierdzenia centralnego przedwczesnego dojrzewania płciowego zależnego od GnRh (hormonu wydzielanego przez podwzgórze, pobudzającego produkcję gonadotropin) wskazane jest stosowanie

leków z grupy agonistów GnRh (jak w przypadku pacjentów nieonkologicznych), które hamują proces pobudzania przez podwzgórze.

#### **Kiedy powinienem/powinnam się badać i jak często?**

W przypadku chorych z grupy ryzyka wystąpienia zaburzeń wydzielana GH/LH, czyli dzieci z wywiadem wodogłowia, guzów okolicy podwzgórzowo– przysadkowej oraz napromieniania tej okolicy, wskazana jest okresowa ocena dojrzewania płciowego. U chłopców zaleca się oznaczenie testosteronu oraz stężenie LH przed godziną 10:00. Kontrole i badania pod tym kątem są prowadzone w poradniach i na oddziałach endokrynologicznych. Pamiętaj, że zaburzenia te mogą wystąpić w odległym czasie od zakończenia leczenia onkologicznego.

### **7.6.4 Niedobór gonadotropin (LH, FSH)**

Zaburzenie w postaci hipogonadyzmu hipogonadotropowego może się objawiać opóźnionym dojrzewaniem płciowym, zahamowaniem dojrzewania płciowego oraz objawami obniżonej produkcji hormonów płciowych zależnych od wieku i stopnia dojrzałości płciowej chorego. Ryzyko niedoboru gonadotropin wzrasta wraz z dawką zastosowaną w radioterapii mózgowia – dawka powyżej 35 Gy powoduje znaczne niedobory gonadotropin, szczególnie w okresie 5 – 10 lat po leczeniu.

#### **Jak wygląda leczenie?**

W leczeniu niedoboru gonadotropin zastosowanie ma hormonalna terapia zastępcza. Jest ona zależna od płci, wieku i stopnia dojrzałości płciowej. Dodatkowo u chłopców wskazana jest próba indukcji spermatogenezy (w przypadku rozpoznania niedoboru gonadotropin w okresie pokwitania) polegająca na podawaniu ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, a następnie na monitorowaniu jej skutków (takich jak powiększanie się jąder, wzrost owłosienia, skok wzrostowy) oraz pomiarach stężenia testosteronu. Po 6 miesiącach dodatkowo dołączany jest

preparat będący odpowiednikiem FSH. Leczenie prowadzi się do 17 – 18 roku życia. Po osiągnięciu tego wieku zachodzi konieczność badania spermy, którego wynik decyduje o utrzymaniu leczenia. W przypadku braku plemników mimo przeprowadzonego leczenia należy rozważyć zmianę leczenia i przejście na terapię substytucyjną androgenami.

#### **Kiedy powinienem/powinnam się badać i jak często?**

Systematyczna ocena w kierunku niedoboru LH i FSH powinna być prowadzona u wszystkich chorych z grupy ryzyka wystąpienia takich zaburzeń, szczególnie u ozdowieńców po radioterapii okolicy podwzgórzowo – przysadkowej w dawce powyżej 30 Gy oraz u pacjentów po zabiegach neurochirurgicznych tej okolicy. W diagnostyce hipogonadyzmu hipogonadotropowego zalecane jest zastosowanie testów stymulacyjnych, jak w przypadku pacjentów nieonkologicznych. O wszystkim opowie Ci lekarz endokrynolog.

### **7.6.5 Niedobór TSH**

Zaburzenie to powoduje centralną niedoczynność tarczycy (bo uszkodzeniu ulega przysadka, czyli organ „nadzorujący” nad pracą tarczycy), a ryzyko jej rozwoju wzrasta wraz z dawką zastosowaną przy radioterapii. Najczęściej niedobór TSH jest obserwowany, gdy przysadka otrzyma dawkę powyżej 30 Gy. Zwykle objawy niedoczynności tarczycy rozwijają się stopniowo i mogą zostać nierozpoznane. Należą do nich: opóźnione dojrzewanie, suchość skóry, obniżone napięcie mięśniowe, niskie ciśnienie krwi, zaparcia, większe zapotrzebowanie na sen, nietolerancja zimna. Jeśli zaobserwowałeś/ęś takie objawy u siebie, zapytaj swojego lekarza czy nie powinnaś/ęś sprawdzić stężenia hormonów tarczycy. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się stężenie fT4 na dolnej granicy lub poniżej normy w połączeniu z niskim, prawidłowym lub nieznacznie podwyższonym stężeniem TSH.

### **Jak wygląda leczenie?**

W leczeniu centralnej niedoczynności tarczycy stosowane są doustne preparaty lewotyroksyny. Terapia zwykle trwa całe życie. Monitorowanie leczenia w poradni endokrynologicznej polega na oznaczeniach stężenia fT4, bez konieczności oznaczania stężenia TSH.

### **Kiedy powinienem/powinnam się badać i jak często?**

U ozdowieńców nowotworów wieku dziecięcego wskazane jest okresowe (co 6 – 12 miesięcy) oznaczanie stężenia hormonów tarczycy oraz TSH. W grupie ryzyka niedoborów znajdują się szczególnie chorzy z guzami mózgu położonymi w okolicy podwzgórzowo – przysadkowej oraz poddani radioterapii na obszar podwzgórzka lub przysadki dawką przekraczającą 30 Gy.

## **7.6.6 Centralna niewydolność nadnerczy, czyli niedobór ACTH**

Centralna niewydolność nadnerczy wynika z niedoboru hormonu zwanego adrenokortykotropiną (ACTH) wydzielanego przez przysadkę mózgową. ACTH stymuluje nadnercza do produkcji hormonu zwanego kortyzolem. Jeśli ilość ACTH wydzielana przez przysadkę będzie za mała, to nadnercza nie będą produkować kortyzolu. Jest to hormon bardzo ważny dla zdrowia, bo wpływa na stężenie cukru we krwi oraz pobudza organizm do działania w sytuacjach stresowych, takich jak uraz czy gorączka. Niedobór ACTH jest stwierdzany znacznie rzadziej w porównaniu z niedoborami innych hormonów. Osobami, u których można się spodziewać tego zaburzenia, są pacjenci: po leczeniu guzów mózgu, po radioterapii mózgowia (szczególnie okolicy podwzgórzowo-przysadkowej), z niedoborem hormonu wzrostu, z centralną niedoczynnością tarczycy oraz osoby, u których usunięto chirurgicznie przysadkę mózgową. Zwykle niedobór ACTH obserwuje się u pacjentów, u których dawka promieniowania na obszar mózgowia była powyżej 24 Gy. Zaburzenie

to należy podejrzewać, gdy stężenie porannego kortyzolu o godzinie 8:00 wynosi 5 ug/dl lub mniej. Do potwierdzenia centralnej niedoczynności nadnerczy wskazane jest wykonanie testu stymulacyjnego z syntetycznym ACTH. O wszystkim opowie Ci lekarz endokrynolog i zleci niezbędne badania.

### **Jakie są objawy niedoboru ACTH?**

Często ozdowieńcy mogą nie doświadczać objawów związanych z niedoborem ACTH, albo objawy mogą mieć niewielkie nasilenie i chorzy skarżą się na zmęczenie, osłabienie, brak apetytu lub zawroty głowy. Do nasilenia objawów może dochodzić w warunkach stresowych i pojawiają się wtedy wymioty, biegunka, spadek stężenia cukru we krwi i odwodnienie. Jeśli zaobserwowałaś/eś takie objawy u siebie, zapytaj swojego lekarza czy nie powinnaś/eś sprawdzić czy nie wystąpił u Ciebie niedobór ACTH.

### **Jak wygląda leczenie?**

U osób, u których stwierdzono niedobór ACTH, konieczne jest stosowanie doustnej suplementacji hydrokortyzonem w dawkach podzielonych na poszczególne pory dnia. W sytuacjach stresowych może być wymagana modyfikacja dawki i drogi podania. **UWAGA! Pamiętaj, jeśli stwierdzono u Ciebie centralną niewydolność nadnerczy, powinieneś nosić przy sobie informację na ten temat (dokumentacja, bransoletka), by w przypadku stanu zagrożenia życia służby medyczne mogły udzielić ci odpowiedniej pomocy. Leczenie zwykle trwa całe życie.**

### **Kiedy powinienem/powinnam się badać i jak często?**

Nie wszyscy chorzy wymagają monitorowania pod kątem niedoboru ACTH po zakończonym leczeniu. U pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia zaburzeń wskazane jest okresowe (raz w roku) oznaczenie ACTH i kortyzolu. Jest ono zalecane u pacjentów z guzami mózgu położonymi w okolicy podwzgórzowo – przysadkowej oraz poddanych radioterapii



w tej okolicy w dawce powyżej 30 Gy. O wszystkim opowie Ci lekarz endokrynolog i zleci niezbędne badania.

### 7.6.7 Hiperprolaktynemia

Hiperprolaktynemia jest to zespół objawów związanych ze zwiększonym wydzielaniem przez przysadkę hormonu prolaktyny (PRL). Zbyt wysokie stężenie prolaktyny może wywołać problemy z prawidłową pracą jajników (u kobiet) i jąder (u mężczyzn). U kobiet hiperprolaktynemia objawia się mlekotokiem (czyli wydzielaniem mleka z gruczołów piersiowych niezwiązanym z ciążą i macierzyństwem) i nieregularnymi miesiączkami lub ich brakiem. U mężczyzn występuje mlekotok oraz spadek stężenia testosteronu, co wpływa na zmniejszenie libido. Jeśli zaobserwowałeś/eś takie objawy u siebie, zapytaj swojego lekarza czy nie wymagasz diagnostyki w tym kierunku. Hiperprolaktynemia jest zwykle łagodna i przemijająca, a wynika ze zmniejszenia hamującego wpływu wydzielanej w podwzgórzu dopaminy na komórki laktotropowe. Ryzyko wystąpienia hiperprolaktynemii dotyczy chorych, u których przysadkę poddano napromienianiu wysokimi dawkami powyżej 50 Gy. Należy zawsze wykluczyć hiperprolaktynemię w przypadku podejrzenia hipogonadyzm hipogonadotropowego. Do innych czynników ryzyka wystąpienia hiperprolaktynemii zaliczamy ciążę, wystąpienie drugiego nowotworu w rejonie przysadki oraz stosowanie niektórych leków i używek (np. marihuana i alkohol). Rzadko hiperprolaktynemia może być wynikiem niedoczynności tarczycy, a wyrównanie poziomu stężenia hormonów tarczycy zwykle reguluje stężenie prolaktyny.

#### Jak wygląda leczenie?

W leczeniu hiperprolaktynemii stosowane są preparaty hamujące produkcję prolaktyny. Rodzaj i czas leczenia są dla każdego pacjenta ustalane indywidualnie. W diagnostyce oznacza się stężenie prolaktyny w

krwi. O wszystkim opowie Ci lekarz endokrynolog i zleci niezbędne badania.

### 7.6.8 Otyłość podwzgórzowa

Zaburzenie to obserwuje się szczególnie często u kobiet, które otrzymały radioterapię w dawkach > 20 Gy z powodu guzów mózgu obejmujących podwzgórze (np. czaszokogardlaków) przed ukończeniem 10. roku życia. Zaburzenia te prowadzą m.in. do: zaburzenia funkcji ośrodką głodu i sytości, hiperfagii (nadmiernego łaknienia), nieprawidłowej odpowiedzi na hormony jelitowe (np. grelinę czy leptynę), leptynooporności, zwiększonego napięcia nerwu błędnego, obniżonej aktywności układu współczulnego, hiperinsulinizmu i insulinooporności, jak również obniżenia tempa przemiany materii. Leczenie jest dobierane indywidualnie przez prowadzącego lekarza endokrynologa.

### 7.6.9 Zaburzenia czynności gruczołów płciowych

Powikłaniem radioterapii podwzgórza i przysadki (omówione wyżej) u obu płci może być niepłodność i hipogonadyzm. Przyczyną wystąpienia takich zaburzeń może być również bezpośrednio uszkodzenie jajników lub jąder, które jest wynikiem radioterapii okolic miednicy mniejszej, jamy brzusznej i kończyn dolnych. Skutki działania radioterapii na gonady (czyli jajniki oraz jądra) zależą od dawki promieniowania, płci i wieku. W przypadku **chłopców** i napromieniania okolicy jąder rodzaj powikłań zależy od dawki. Szczególnie wrażliwa na radioterapię (czyli powikłania występują już przy niskich dawkach) jest spermatogeneza, a w mniejszym stopniu czynność hormonalna jąder. Oznacza to, że nawet zaburzona produkcja spermy niekoniecznie musi wiązać się z niedoborem testosteronu. Jak to jest u **dziewczynek**? Wrażliwość jajników na

promieniowanie zwiększa się z wiekiem (czyli im dziewczynka starsza, tym niższa dawka promieniowania powoduje uszkodzenie funkcji jajników), a szczególnie wrażliwe na uszkodzenie są jajniki kobiet po 40 roku życia – w tej grupie jest najwyższe ryzyko wystąpienie przedwczesnego wygaśnięcia czynności jajników.

Niekorzystnym działaniem chemioterapii może być niedoczynność jąder, która najczęściej występuje po zastosowaniu środków alkilujących (cyklofosfamid, busulfan, melfalan). U chłopców należy zwracać uwagę na objętość jąder i postęp w dojrzewaniu płciowym. Leczenie onkologiczne nastoletnich chłopców powinno być poprzedzone poinformowaniem pacjenta i rodziców o możliwości zabezpieczenia nasienia przed rozpoczęciem chemioterapii. Spośród cytostatyków największy wpływ na funkcję jajników mają: cyklofosfamid, ifosfamid, cytarabina, winblastyna oraz prokarbazyna. Prowadzone są badania nad poprawą zachowania płodności u dziewczynek po leczeniu onkologicznym (zamrażanie dojrzałych oocytów czy chirurgiczne usunięcie jajników poza pole napromieniania).

Objawami zaburzeń czynności gruczołów płciowych są u dzieci opóźnione lub zatrzymane dojrzewanie płciowe. Zaburzenia te u dorosłych objawiają się: obniżonym libido, zaburzeniami erekcji, osłabieniem zarostu i utratą owłosienia ciała, ginekomastią (czyli powiększeniem gruczołów sutkowych u mężczyzn), zaburzeniami miesiączkowania i brakiem miesiączki, atrofią urogenitalną (czyli zanikiem lub zmniejszeniem wielkości narządów płciowych) i bezpłodnością. Dołączyć do nich mogą inne niespecyficzne objawy tj. obniżenie nastroju, pogorszenie pamięci, osłabienie siły mięśniowej, zmiana składu ciała, uderzenia gorąca oraz nadmierna potliwość.

Dodatkowymi problemami kobiet i dziewcząt poddawanych radioterapii, która obejmuje swym zasięgiem macicę, są: obniżona płodność, zwiększone ryzyko poronienia lub przedwczesnego porodu oraz niska masa ciała płodu. Są to skutki uszkodzeń wynikających ze zmian

popromiennych w mięśniu macicy i endometrium oraz zaburzeń unaczynienia i rozwoju macicy. Pamiętaj o tym, jeśli planujesz ciążę i jesteś w grupie ryzyka powikłań. Być może będziesz wymagała opieki ginekologicznej w specjalistycznym ośrodku.

### **Kiedy powinienem/powinnam się badać i jak często?**

U **kobiet** do oceny funkcji jajników wskazane jest oznaczenie hormonu antymüllerowskiego (AMH). Można je oznaczyć w dowolnym momencie, gdyż jego stężenie jest stabilne w okresie całego cyklu miesięczkowego. AMH może być używany jako marker rezerwy jajnikowej, a stężenie koreluje z liczbą komórek pęcherzykowych. Przed okresem dojrzewania zaleca się monitorowanie funkcji jajników przez oznaczenie FSH i estradiolu. Oznaczanie AMH powinno być pozostawione dla pacjentek po 25 roku życia, podejrzanych o przedwczesne wygasanie czynności jajników. Funkcja gonad u kobiet powinna być monitorowana co 6–12 miesięcy z wykorzystaniem AHM, estradiolu i FSH.

W przypadku **mężczyzn** w celu oceny możliwości płodności przeprowadzana jest analiza nasienia. Zaleca się również oznaczenie inhibiny B – jej stężenie powiązane jest z jakością nasienia i może stanowić marker ryzyka bezpłodności. Ważne jest jednak wstępne oznaczenie inhibiny B po zakończonym leczeniu onkologicznym. Pamiętaj, że przeprowadzone dotychczas badania wykazały, że wiele lat po leczeniu może nastąpić nawrót funkcji rozrodczych jąder. Funkcja gonad powinna być monitorowana co 6–12 miesięcy z wykorzystaniem inhibiny B, FSH i testosteronu u mężczyzn.

Ważnym problemem w przypadku dzieci i młodych dorosłych leczonych onkologicznie jest utrata płodności i brak możliwości posiadania potomstwa. Z tego względu intensywnie rozwija się **oncofertility**. Jest to gałąź medycyny łącząca onkologię z medycyną rozrodu, proponująca pacjentom onkologicznym rozwiązania, których celem jest zachowanie płodności. U mężczyzn uznaną i skuteczną metodą zachowania płodności jest mrożenie nasienia (optymalnie przed rozpoczęciem

chemioterapii). U kobiet rekomendowanymi metodami są mrożenie zarodków i oocytów. Więcej na ten temat przeczytasz w rozdziale 19 – zajrzyj tam koniecznie!

### 7.6.10 Zaburzenia metaboliczne

Otyłość i nadwaga w późniejszym wieku występują u ponad 60% pacjentów, którzy zachorowali przed 5. rokiem życia. U dorosłych kobiet po leczeniu onkologicznym ryzyko otyłości wzrasta o ponad 50% w stosunku do populacji ogólnej, szczególnie w przypadku zastosowania radioterapii w obszarze głowy. U kobiet tych stwierdza się podwyższone stężenie insuliny i glukozy na czczo. Ponadto analiza składu masy ciała u ozdowieńców wykazała mniejszą masę beztłuszczową oraz wzrost brzusznej i trzewnej tkanki tłuszczowej. O zasadach zdrowego żywienia i o tym, jak zaplanować swoją dietę przeczytasz w rozdziale 22. Pamiętaj, że nadwaga i otyłość sprzyjają również występowaniu innych chorób! Potencjalne mechanizmy, które sprzyjają wzrostowi ryzyka chorób metabolicznych, obejmują: uszkodzenie osi podwzgórzowo– przysadkowej (chirurgiczne lub na skutek działania promieniowania jonizującego), nieprawidłowe wydzielanie hormonu wzrostu (na skutek uszkodzenia podwzgórza lub przysadki), zaburzenia w wydzielaniu i działaniu leptyny i adiponektyny, niewydolność trzustki, złe nawyki żywieniowe, siedzący tryb życia oraz zmianę flory bakteryjnej po radioterapii na obszar jamy brzusznej i miednicy mniejszej. Następstwa metaboliczne po radioterapii całego ciała (stosowanej jako element przygotowania do przeszczepu) stwierdzone są średnio do 10. lat od zakończenia leczenia. Najczęściej występują: cukrzyca typu 2, insulinooporność, rogowacenie ciemne, otyłość oraz zaburzenia lipidowe (najczęściej hipertriglicerydemia).

#### **Kiedy powinienem/powinnam się badać i jak często?**

U pacjentów znajdujących się w grupie ryzyka zaburzeń metabolicznych wskazane jest monitorowanie stężenia lipidów, glikemii oraz insuli-

nemii. Częstość kontroli zależy od masy ciała pacjenta – co 6 miesięcy przy współistniejącej nadwadze i otyłości, a co 12 miesięcy przy prawidłowym BMI.

### 7.6.11 Zaburzenia gęstości mineralnej kości i gospodarki elektrolitowej

Zaburzenia metabolizmu kostnego oraz obniżenie gęstości mineralnej kości są kolejnym następstwem leczenia onkologicznego. Przyczyną wystąpienia takich zaburzeń mogą być: stosowane leki przeciwnowotworowe, szczególnie glikokortykosteroidy i metotreksat, radioterapia na obszar kończyn lub kręgosłupa jak i na obszar osi mózgowo-rdzeniowej, znacznie utrudniona aktywność ruchowa lub jej brak, niedobór witaminy D, mała ekspozycja na słońce, zaburzenia odżywiania oraz nieprawidłowa dieta.

#### **Kiedy powinienem/powinnam się badać i jak często?**

W początkowej fazie leczenia chory powinien mieć wykonaną ocenę gęstości mineralnej kości. W ramach profilaktyki zalecana jest aktywność ruchowa, suplementacja witaminy D, odpowiednia dieta. Częstość kontroli zależy od choroby podstawowej i otrzymanego leczenia.