

BÖLÜM 40

Radyoterapinin Endokrinolojik Komplikasyonları



Saliha AHMETOĞLU¹

GİRİŞ

Radyasyon tedavisi, ışınlanan bezde hormon disfonksiyonu ve neoplazmaların gelişimi için ana risk faktörüdür. Endokrin komplikasyonlar akut olarak ortaya çıkabilir ya da geç etki olarak kronik olarak gelişebilir. Çocuklar yetişkinlere göre daha hassastır ve endokrin geç etkiler, uzun süreli çocukluk kanserinden kurtulanların %50'sini etkiler. Çoğu veri, belirli kılavuzların ve tavsiyelerin mevcut olduğu çocukluk çağı kanser hastalarında tedavinin geç etkilerine dayanırken, erişkin başlangıçlı kanserden kurtulanlarda geç etkilerle ilgili mevcut bilgiler çok daha az nettir. Çocukların aksine, erişkinlerde yalnızca az sayıda çalışma vardır ve bu nedenle uzun vadeli tıbbi gözetim için kanıt dayalı öneriler şu anda mevcut değildir. Sonuç olarak, bu sekellerin erken teşhis ve tedavisini sağlamak için düzenli izlem önerileri yayınlanmıştır.

PATOFİZYOLOJİ

Endokrin organlara radyasyon kaynaklı hasarın patofizyolojisi çok faktörlüdür. Bireysel olarak en-

dokrin organların duyarlılıkları farklıdır. Radyasyon programı, doz, yaş ve hastanın cinsiyeti gibi ek faktörler çok önemli belirleyicilerdir. Işınlamanın ardından kan akışının azalmasıyla birlikte doğrudan hücresel hasar gösterilmiş olup, takip eden süreçte işlev bozukluğu veya hücre ölümüyle sonuçlanmıştır. Ayrıca iyonlaştırıcı radyasyon, doğrudan veya reaktif oksijen türleri üreterek genomik kararsızlığa, kromozomal yeniden düzenlemelere ve hücresel dönüşüme yol açan DNA hasarı ile ilişkilidir (1). Endotelde değişiklik, vasküler dejenerasyon, tromboz, akut, kronik inflamasyon, fibröz organizasyon ve kısmi epitel rejenerasyon, radyasyonun neden olduğu değişikliklerdir. Işınlanmış bezin atrofisi maruziyetten on yıllar sonra ortaya çıkabilir (2).

Radyoterapi (RT), maruziyetin ardından geç dönemde kromozomal hasar ve sekonder malign neoplazm (SMN) riski arttığı bilinmektedir (3). DNA'da potansiyel olarak yeniden düzenlemelere neden olan çift zincir kırıkları radyasyona bağlı karsinogenezde ilk adımı oluşturabilir. Ayrıca, RT sonrası hedeflenen ve hedeflenmeyen hücrelerde

¹ Uzm. Dr., Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji, salihaahmetoglu@gmail.com



SONUÇ

Kanser tedavisinin artan başarısı nedeniyle, kanserden kurtulanların sayısı hızla artmaktadır. RT sonrası geç endokrin komplikasyonlar, kanserden kurtulanlarda yaygın sağlık sorunları oluşturur ve yaşam boyu sürveyans gerektirir. Bu nedenle, iyi bir yaşam kalitesi sağlamak ve geç morbidite ve mortaliteyi azaltmak için sekellerin erken teşhisi ve tedavisi esastır.

Radyoterapinin uzun vadeli sonuçları için yeni araştırmalara ve klinik yaklaşımlara ihtiyaç vardır. O zamana kadar, endokrinolojik takibin optimum şekilde acilen geliştirilmesi gerekmektedir. Kanser tedavisi gören hastalarda endokrin komplikasyonlara katkıda bulunan faktörleri tespit için geniş, işbirliğine dayalı, ileriye dönük çalışmalar gereklidir. Ayrıca, etkilenen hastalarda önleyici ve terapötik müdahaleleri değerlendiren büyük randomize kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

AKILDA TUTULACAKLAR

- Radyasyon tedavisindeki teknolojik gelişmeler, risk altındaki organları korumak için belirli sekellerin azaltılmasına katkıda bulunabilir, ancak sonraki maligniteler gibi farklı komplikasyonlara neden olabilir. Geç komplikasyonları önlemek için tiroid dahil olmak üzere çeşitli organlar için doz-hacim kısıtlamaları tanımlanmıştır.
- Merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin tedavisi ve kraniyal RTyi (KR) takiben sıklıkla hipofiz-hipotalamus etkilenir. Tüm ön hipofiz hormonları potansiyel olarak etkilenerek öncelikle ve en sık olarak büyüme hormonu (BH) eksikliğine neden olur.
- Santral hipogonadizm (veya LH/FSHE), KR'den on yıllar sonra ortaya çıkabilir ve hastaların en az %35'inde ortaya çıkar. Özellikle erkeklerde sadece LH/FSHE'nin hafif formları kolayca gözden kaçabilir.
- Tüm hipofiz eksiklikleri, replasman tedavisi ile tedavi edilebilir. Bu, hipopitüitarizmi olan hastalardaki standart yaklaşımdan farklı değildir

ACTH eksikliği olan hastalarda adrenal krizden kaçınmak için ek replasmanlardan (özellikle T4 ile) önce hidrokortizon ile ikame yapılmalıdır.

- BH replasmanı T4'ten T3'e dönüşümünü artırır, bu nedenle tiroid fonksiyonları izlenmeli, gerekirse T4 replasman tedavisi verilmelidir.
- Kırık riskinin çok güçlü bir göstergesi olan vertebral kompresyon kırıkları genellikle asemptomatiktir ve genel popülasyonda ve kanserli hastalarda teşhis edilmeden kalır. Kalça kırığı olan hastaların %55'inden fazlasında önceden teşhis edilmemiş bir vertebra kırığı vardır.
- Hipogonadizm ve BHE nin KMD'e negatif katkıda bulunduğu unutulmamalı ve kontrendikasyonlar yoksa replasman yapılmalıdır.
- Kemik iliği transplantasyonundan sonra hayatta kalanlar için kilo, boy ve VKİ'nin yıllık olarak izlenmesini önerilir. Kan basıncı en az yılda bir kez ölçülmelidir. Aşırı kilolu veya obez çocukluklarda lipidler, açlık glükozu ya da HbA1c nin 2 yılda bir bakılması, normal ağırlıklı olanlarda her 5 yılda bir bakılması önerilir.
- Radyoterapiden sonra ortaya çıkan geç etkilerin bilinmesi ve düzenli takip, endokrin sekellerin hızlı teşhis ve tedavisine imkan verir. Ek olarak, genetik testler, yoğun tarama programları risk altındaki hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir.
- Endokrin geç etkilerinin erken teşhisi ve takibi için yayınlanmış kılavuzlar takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Jalal N, Haq S, Anwar N, Nazeer S, Saeed U. Radiation induced bystander effect and DNA damage. J Cancer Res Ther. 2014;10(4):819–833.
2. Nishi Y, Hamamoto K, Fujita N, Okada S. Empty sella/pituitary atrophy and endocrine impairments as a consequence of radiation and chemotherapy in long-term survivors of childhood leukemia. Int J Hematol. 2011;94(4):399–402.
3. Shim G, Ricoul M, Hempel WM, Azzam EI, Sabatier L. Crosstalk between telomere maintenance and radiation effects: a key player in the process of radiation-induced carcinogenesis. Mutat Res Rev Mutat Res. 2014;S1383-5742(14)00002-7.
4. Robinson IC, Fairhall KM, Hendry JH, Shalet SM.



- Differential radiosensitivity of hypothalamo-pituitary function in the young adult rat. *J Endocrinol*. 2001;169(3):519–526.
5. Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11(4):589–602.
 6. Velentza L, Tolia M, Christakou C, et al. Addressing the post-irradiation hypothalamic-pituitary endocrine abnormalities of brain tumors in pediatric patients. *J BUON*. 2017;22(5):1240–1245.
 7. Darzy KH, Thorner MO, Shalet SM. Cranially irradiated adult cancer survivors may have normal spontaneous GH secretion in the presence of discordant peak GH responses to stimulation tests (compensated GH deficiency). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(2):287–293.
 8. Chemaitilly W, Li Z, Huang S, et al. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study. *J Clin Oncol*. 2015;33(5):492–500.
 9. Baronio F, Battisti L, Radetti G. Central hypothyroidism following chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(11–12):903–906.
 10. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet*. 2016;388(10058):2403–2415.
 11. Seland M, Bjørø T, Furre T, et al. Hormonal dysfunction is frequent in cancer survivors treated with radiotherapy to the head and neck region. *J Cancer Surviv*. 2015;9(4):630–640.
 12. Appelman-Dijkstra NM, Malgo F, Neelis KJ, Coremans I, Biermasz NR, Pereira AM. Pituitary dysfunction in adult patients after cranial irradiation for head and nasopharyngeal tumours. *Radiother Oncol*. 2014;113(1):102–107.
 13. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3494–3498.
 14. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancer. *Survivorship guidelines 2013*.
 14. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancer. *Survivorship guidelines 2013*.
 15. Greenhouse AH. Pituitary sarcoma; a possible consequence of radiation. *JAMA*. 1964;190(4):269–273.
 16. Adams WH, Harper JA, Rittmaster RS, Grimson RC. Pituitary tumors following fallout radiation exposure. *JAMA*. 1984;252(5):664–666.
 17. Preston DL, Ron E, Yonehara S, et al. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(20):1555–1563.
 18. Sommat K, Ong WS, Hussain A, Soong YL, Tan T, Wee J, Fong KW. Thyroid V40 predicts primary hypothyroidism after intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(3):574–580.
 19. Green DM, Brecher ML, Yakar D, et al. Thyroid function in pediatric patients after neck irradiation for Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol*. 1980;8(2):127–136.
 20. Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3227–3232.
 21. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(9):599–605.
 22. van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, et al. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Hum Reprod Update*. 2012;18(1):12–28.
 23. Picco P, Garaventa A, Claudiani F, Gattorno M, De Bernardi B, Borrone C. Primary hypothyroidism as a consequence of 131-I-metaiodobenzylguanidine treatment for children with neuroblastoma. *Cancer*. 1995;76(9):1662–1664.
 24. Khan NF, Mant D, Carpenter L, Forman D, Rose PW. Long-term health outcomes in a British cohort of breast, colorectal and prostate cancer survivors: a database study. *Br J Cancer*. 2011;105(Suppl 1):S29–S37.
 25. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(2):180–187.
 26. Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Res*. 2010;174(6):741–752.
 27. Veiga LH, Holmberg E, Anderson H, et al. Thyroid cancer after childhood exposure to external radiation: an updated pooled analysis of 12 studies. *Radiat Res*. 2016;185(5):473–484.
 28. Acquaviva G, Visani M, Repaci A, et al. Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: a review of genetic alterations and their clinicopathological relevance. *Histopathology*. 2018;72(1):6–31.
 29. van Santen HM, Tytgat GA, van de Wetering MD, et al. Differentiated thyroid carcinoma after 131I-MIBG treatment for neuroblastoma during childhood: description of the first two cases. *Thyroid*. 2012;22(6):643–646.
 30. Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3227–3232.



31. Clement SC, Kremer LC, Verburg FA, et al. Balancing the benefits and harms of thyroid cancer surveillance in survivors of Childhood, adolescent and young adult cancer: Recommendations from the international Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the Pan-CareSurFup Consortium. *Cancer treatment reviews*. 2018;63:28-39.
32. S3 Guideline: "Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter"
33. Tezelman S, Rodriguez JM, Shen W, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Primary hyperparathyroidism in patients who have received radiation therapy and in patients who have not received radiation therapy. *J Am Coll Surg*. 1995;180(1):81-87.
34. Ippolito G, Palazzo FF, Sebag F, Henry JF. Long-term follow-up after parathyroidectomy for radiation-induced hyperparathyroidism. *Surgery*. 2007;142(6):819-82
35. Mashburn MA, Chonkich GD, Chase DR, Petti GH Jr. Parathyroid carcinoma: two new cases—diagnosis, therapy, and treatment. *Laryngoscope*. 1987;97(2):215-218.
36. Xu W, Janss A, Packer RJ, Phillips P, Goldwein J, Moshang T Jr. Endocrine outcome in children with medulloblastoma treated with 18 Gy of craniospinal radiation therapy. *Neuro-oncol*. 2004;6(2):113-118.
37. Kauppila M, Koskinen P, Irjala K, Remes K, Viikari J. Long-term effects of allogeneic bone marrow transplantation (BMT) on pituitary, gonad, thyroid and adrenal function in adults. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(4):331-337.
38. National Cancer Institute. Late effects of treatment for childhood cancer. <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/late-effects-hp-pdq>. Accessed 11 March 2019.
39. Shalet SM, Horner A, Ahmed SR, Morris-Jones PH. Leydig cell damage after testicular irradiation for lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol*. 1985;13(2):65-68.
40. Rakici SY, Guzel AI, Tumkaya L, Sevim Nalkiran H, Mercantepe T. Pelvic Radiation-Induced Testicular Damage: An Experimental Study at 1 Gray. *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 2020;66(2):89-98).
41. Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):332-339.
42. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res*. 1974;59(3):665-678.
43. Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5307-5314.
44. Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, Yasui Y. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2374-2381.
45. Brydøy M, Fosså SD, Dahl O, Bjørø T. Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors. *Acta Oncol*. 2007;46(4):480-489.
46. Salooja N, Szydlo RM, Socie G, et al. Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet*. 2001;358(9278):271-276.
47. Kenney LB, Cohen LE, Shnorhavorian M, et al. Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(27):3408-3416.
48. Gilsanz V, Carlson ME, Roe TF, Ortega JA. Osteoporosis after cranial irradiation for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 1990;117(2 Pt 1):238-244.
49. Hui SK, Khalil A, Zhang Y, et al. Longitudinal assessment of bone loss from diagnostic computed tomography scans in gynecologic cancer patients treated with chemotherapy and radiation. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(4):353.e1-7.
50. Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, et al. Clinical results of proton beam therapy for advanced neuroblastoma. *Radiat Oncol*. 2013;8(1):142.
51. Gurney JG, Kaste SC, Liu W, et al. Bone mineral density among long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(7):1270-1276.
52. den Hoed MA, Pluijm SM, Stolk L, Uitterlinden AG, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Genetic variation and bone mineral density in long-term adult survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(12):2212-2220.
53. Halton J, Gaboury I, Grant R, et al. Canadian STOPP Consortium. 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;24(7):1326-1334.
54. Kaste SC, Tong X, Hendrick JM, et al. QCT versus DXA in 320 survivors of childhood cancer: association of BMD with fracture history. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(7):936-943.
55. Huh SJ, Kim B, Kang MK, Lee JE, Lim DH, Park W, Shin SS, Ahn YC. Pelvic insufficiency fracture after pelvic irradiation in uterine cervix cancer. *Gynecol Oncol*. 2002;86(3):264-268.



56. Blomlie V, Rofstad EK, Talle K, Sundfør K, Winde-
ren M, Lien HH. Incidence of radiation-induced
insufficiency fractures of the female pelvis: eva-
luation with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.*
1996;167(5):1205–1210.
57. Braam KI, van der Torre P, Takken T, Veening MA,
van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJ. Physi-
cal exercise training interventions for children
and young adults during and after treatment for
childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev.*
2016;3:CD008796.
58. Cohen JE, Wakefield CE, Cohn RJ. Nutritional inter-
ventions for survivors of childhood cancer. *Cochra-
ne Database Syst Rev.* 2016;(8):CD009678.
59. Pundole X, Cheema HI, Petitto GS, Lopez-Olivo MA,
Suarez-Almazor ME, Lu H. Prevention and treatment
of bone loss and fractures in patients undergoing
a hematopoietic stem cell transplant: a systematic
review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.*
2017;52(5):663–670.
60. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in
rats given daily subcutaneous injections of recom-
binant human parathyroid hormone (1-34) for 2 ye-
ars and relevance to human safety. *Toxicol Pathol.*
2002;30(3):312–321.
61. Mo D, Fleseriu M, Qi R, Jia N, Child CJ, Bouillon R,
Hardin DS. Fracture risk in adult patients treated
with growth hormone replacement therapy for
growth hormone deficiency: a prospective obser-
vational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*
2015;3(5):331–338.
62. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, et al. En-
docrine abnormalities in aging survivors of childho-
od cancer: a report from the Childhood Cancer Sur-
vivor Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3240–3247.
63. Brennan BM, Rahim A, Blum WF, Adams JA, Eden
OB, Shalet SM. Hyperleptinaemia in young adults
following cranial irradiation in childhood: growth
hormone deficiency or leptin insensitivity? *Clin En-
docrinol (Oxf).* 1999;50(2):163–169.
64. Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, et al. Risk fa-
ctors for the development of obesity in children
surviving brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab.*
2003;88(2):611–616.
65. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjö-
ren I, Lagerqvist B, Blomqvist C. Distribution of coro-
nary artery stenosis after radiation for breast can-
cer. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):380–386.
66. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal
tissue complication probability models in the clinic.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3 Suppl):S10–
S19.
67. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lip-
sanen-Nyman M. Impaired glucose toleran-
ce and dyslipidaemia as late effects after bo-
ne-marrow transplantation in childhood. *Lancet.*
2000;356(9234):993–997.
68. Armenian SH, Sun CL, Vase T, et al. Cardiovascular
risk factors in hematopoietic cell transplantation
survivors: role in development of subsequent car-
diovascular disease. *Blood.* 2012;120(23):4505–
4512.
69. DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden JA, et al. CIBMTR
Late Effects and Quality of Life Working Committee;
EBMT Complications and Quality of Life Working
Party. Metabolic syndrome and cardiovascular di-
sease after hematopoietic cell transplantation: sc-
reening and preventive practice recommendations
from the CIBMTR and EBMT. *Biol Blood Marrow
Transplant.* 2016;22(8):1493-503.