VAN TIP DERGİSİ Medical Journal

KLİNİK ÇALIŞMA / CLINICAL RESEARCH

Van Tıp Derg 28(2): 211-214, 2021
DOI: 10.5505/vtd.2021.98159

Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sonrası İyileşen Hastalarda Tiroid Fonksiyonları Açısından Geç Yan Etkiler

Late Side Effects in Terms of Thyroid Functions in Patients Who Improve After Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment

Serap Karaman, Eda Çelebi Bitkin

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Van

ÖZET

Amaç: Günümüzde hasta bakımındaki şartların iyileşmesi, gelişmiş laboratuvar olanakları ve risk sınıflandırılmasının daha iyi belirlenmesi gibi etkenlerle lösemi tanılı çocukların önemli bir kısmı erişkin yaşa ulaşmaktadır, ancak neredeyse her üç hastadan ikisinde uzun dönemde kanser tedavisine bağlı yan etkiler görülmektedir. Bu çalışmada pediatrik hematoloji birimimizde kemoterapi ve radyoterapi verilip tedavisi şifa ile sonuçlanan ve tedavi bitiminin üzerinden en az iki yıl geçmiş vakalarda kemoterapi ve radyoterapi'nin tiroid fonksiyonları üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Akut lenfoblastik lösemi tanısı konulmuş, tanı anında 18 yaşın altında olan, Akut lenfoblastik lösemi tedavi protokollerine göre tedavi verilmiş, kemik iliği nakli yapılmamış, nüks olmayan, tedavi sonrası en az 2 yıllık takip süresi olan olgular dahil edilmiştir. Olguların poliklinik kontrollerinde yapılan tetkikleri ve demografik özellikleri dosyalarından ve elektronik kayıt sisteminden geriye dönük olarak kayıt edildi.

Bulgular: Çalışmaya yaşları 5-18 yaş arası 45 hasta dahil edildi. On dört olguya kemoterapiye ilave olarak radyoterapi uygulanmış olup, bunların hepsine profilaktik kranial radyoterapi verilmişti. Olguların 6'sı 12 Gy, 8'i 18 Gy almışlardı. 45 olgunun 2' sinde (% 4,4) TSH değerleri 5,5-10 µU / L arasındaydı. Hiçbir hastanın TSH >10 µU / L üzerinde değildi. Tüm hastaların sT4 düzeyleri normaldi. Tiroid fonksiyonları açısından karşılaştırıldığında kranial radyoterapi alan ve almayan hastalar da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Yapmış olduğumuz çalışmada kemoterapi ve profilaktik dozda kranial radyoterapi verilip iyileşen hastalarda troid fonksiyonları açısından geç yan etkiler saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk Çağı, Kemoterapi, Tiroid

ABSTRACT

Objectıve: Today, most of the children diagnosed with leukemia reach adult age with factors such as improved conditions in patient care, improved laboratory facilities and better determination of risk classification, but nearly two out of three patients have long-term cancer treatment-related side effects. In this study, we aimed to investigate the effects of chemotherapy and radiotherapy on thyroid functions in cases where chemotherapy and radiotherapy were given in our pediatric hematology unit and the treatment resulted in healing, and at least two years after the end of treatment.

Materıal and Methods: Patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, under 18 years of age at the time of diagnosis, treated according to acute lymphoblastic leukemia treatment protocols, bone marrow transplantation, non-recurrence, and at least 2 years post-treatment were included. The examinations and demographic features of the cases performed in the outpatient clinic controls were recorded retrospectively from their files and electronic recording system.

Results: Forty-five cases aged 6 years and over in girls and 5 years and over in boys were evaluated. Radiotherapy was applied in addition to chemotherapy in 14 cases, and all of them were given prophylactic cranial radiotherapy. Six of the patients received 12 Gy and 8 received 18 Gy. In 2 (45%) of 45 cases, TSH values were between 5.5-10 µU / L. None of the patients had TSH> 10 µU / L. All patients had normal ST4 levels. When compared with thyroid functions, patients who received and did not receive cranial radiotherapy did not differ statistically.

Conclusıon: In our study, late side effects were not detected in terms of thyroid functions in patients who received chemotherapy and prophylactic cranial radiotherapy.

Key Words: Childhood, Chemotherapy, Thyroid

***Sorumlu Yazar:** Serap Karaman, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Van
E-mail: serapkilickaraman@gmail.com, Tel: 0 (432) 215 74 04, Fax: 0 (432) 215 74 04
ORCID ID: Serap Karaman: 0000-0002-9143-6883, **Eda Çelebi Bitkin:** 0000-0002-6586-7305
Geliş Tarihi: 21.07.2020, **Kabul Tarihi:** 26.12.2020

Giriş

Lösemi, normal myeloid ve lenfoid hücre serilerinin farklılaşmasının bir evrede duraklaması, aşırı çoğalarak kemik iliği, çevre kanı ve diğer sistemlerde birikmesi sonucu oluşan malign bir neoplazidir (1). Solid tümörlerin daha sık görüldüğü erişkin popülasyonun aksine, çocukluk çağı kanserlerinin çoğunu hematolojik maligniteler (lösemi, lenfoma) oluşturur (2). Akut lösemi, çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %30'unu oluşturur ve çocuklarda en sık görülen malignite türüdür (3). Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisi gören çocukların sağkalım oranları son dört yılda önemli ölçüde iyileşmiştir. ALL'li çocukların % 85'inden fazlasının uzun süreli hayatta kalması beklenmektedir (4,5). Uzun süren kemoterapi ve/veya radyoterapiye bağlı geç dönemde ortaya çıkabilen problemler mevcuttur. Endokrin sisteme ait sorunlar ve metabolik problemler, kardiyovasküler sistem problemleri, öğrenme güçlükleri, psikolojik sorunlar ve ikincil malignitelerin görülmesi mümkündür. Endokrinolojik sisteme ait problemler önemli yer tutmaktadır (6). Bu çalışmada pediatrik hematoloji birimimizde kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) verilip tedavisi şifa ile sonuçlanan ve tedavi bitiminin üzerinden en az iki yıl geçmiş vakalarda KT ve RT'nin tiroid fonksiyonları üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamız Van Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Çocuk Hematoloji bilim dallarında yapıldı. Tek merkezli bu çalışmamıza dahil edilme kriterleri; Ocak 2012 - Nisan 2018 tarihleri arasında merkezimizde ALL tanısı konulmuş, tanı anında 18 yaşın altında olan, ALL tedavi protokollerine göre tedavi verilmiş, kemik iliği nakli yapılmamış, nüks olmayan, tedavi sonrası en az 2 yıllık takip süresi olan olgular dahil edilmiştir. Çalışmamızda cinsiyet ve yaş dağılımına göre bakıldığında, kızlarda 6 yaş ve üzeri, erkeklerde ise 5 yaş ve üzeri olan 45 olgu değerlendirildi. Çalışmaya alınan olguların tamamı ALL tanılıydı. Toplam 45 olgunun, tedavinin geç yan etkilerinden tiroid fonksiyonları üzerine olan etkilerini araştırmak amacı ile çalışmaya alınmıştır. Olguların poliklinik kontrollerinde yapılan tetkikleri ve demografik özellikleri dosyalarından ve elektronik kayıt sisteminden geriye dönük olarak kayıt edildi ve bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışılan bu parametreler için tiroid stimülan hormon (TSH): 0.55-4.78 μU / L, serbestT4 (sT4) : 0.74-1.52 μg / dL normal değerler olarak değerlendirildi. Aşikar hipotroidi tanısı sT4 düşük, TSH yüksek, subklinik hipotroidi tanısı için normal sT4 değerine sahip yüksek bir TSH seviyesi olarak tanımlandı. Düşük veya normal TSH düzeylerine sahip düşük serum sT4 ile birlikte ise santral hipotroidi tanısı konuldu.

İstastistiksel Analizler: Çalışmadaki sürekli ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov (n>50) ve Skewness-Kurtosis testleri ile bakıldı ve ölçümler normal dağıldığından dolayı Parametrik testler uygulandı. Çalışmamızdaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum, maksimum; kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Gruplara göre tüm sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında Bağımsız T-testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver.24) istatistik paket programı kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan hasta grubundan 45 olgunun 23'ü erkek, 22'si kız olup, yaş ortalaması 12.17±6.83 (5-19) yaş idi. ALL tanısıyla takipli olguların tedavi bitiminden sonraki takip süreleri değerlendirildiğinde, en kısa süreli takip 2 yıl olup, en uzun süreli takip 5 yıl olarak saptandı (Tablo.1). 45 hastanın bazı demografik özelliklerini göstermektedir. On dört olguya kemoterapiye ilave olarak radyoterapi uygulanmış olup, bunların hepsine profilaktik kranial radyoterapi (KRT) verilmişti. Olguların 6'sı 12 Gy, 8'i 18 Gy almışlardı. Çalışmaya alınan olguların tiroid fonksiyonları Tablo 1'de görülmektedir. Yaş aralıklarına göre kabul edilen referans değerler çerçevesinde TSH ve sT4 düzeyleri değerlendirildi. 45 olgunun 2' sinde (% 4,4) TSH değerleri 5,5-10 μU / L arasındaydı. Hiçbir hastanın TSH >10 μU / L üzerinde değildi. Tüm hastaların sT4 düzeyleri normaldi. TSH değeri hafif yüksek olan iki hastanın tiroid ultrasonografi (USG) 'si normaldi, ailede troid hastalığı öyküsü yoktu. Hafif TSH yüksekliği olan iki hastamızda boy kısalığı yoktu. Tiroid fonksiyonları açısından karşılaştırıldığında KRT alan ve almayan hastalar da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

(Tablo 1).

Tartışma

Lösemiler, %95'i akut olmak üzere çocukluk çağında en sık görülen ve tanı alan kanser türüdür (7,8). ALL olguları çocukluk çağı akut lösemilerinin yaklaşık %75-80'ini oluşturmaktadır (9). Doğru tanı ve uygun tedavi rejimi ile akut lösemilerde tedavi başarısı ve sağkalım sıklığı artmaktadır. Tedavi başarısı ve etkileyen değişkenler ülkelerin ve bölgelerin gelişme

Tablo 1. KRT alan ve almayan olguların Tiroid fonksiyonları ve Demografik açıdan değerlendirilmesi

		Ortalama	Std. Dev.	Min.	Max.	p
YAŞ	KT	12,71	3,96	5	18	,580
	KT+KRT	13,43	4,09	6	18	
	Total	12,93	3,97	5	18	
BOY SDS	KT	-0,937	0,972	-3,14	1,10	,059
	KT+KRT	-0,354	0,841	-1,81	,78	
	Total	-0,756	0,963	-3,14	1,10	
VA SDS	KT	-0,904	1,136	-3,90	,80	,011
	KT+KRT	-0,005	0,830	-1,36	1,56	
	Total	-0,624	1,123	-3,90	1,56	
TSH	KT	1,762	0,518	1,01	2,65	,036
	KT+KRT	2,710	2,345	0,60	08,78	
	Total	2,057	1,416	0,60	8,78	
T4	KT	1,002	0,123	0,76	1,21	,786
	KT+KRT	0,990	0,146	0,74	1,27	
	Total	0,998	0,129	0,74	1,27	

(p><0.005), SDS: Standart Sapma

düzeyine göre farklılık gösterebilmektedir. ALL tedavisinde özellikle gelişmiş ülkelerde 5 yıllık sağkalım sıklığı %90 seviyesine ulaşmıştır (9). ALL hastalarında hem hastalığa hem de tedaviye bağlı birçok istenmeyen durum ortaya çıkabilmektedir. Bu durumların tespiti ve uygun şekilde yönetimi hem tedavi başarısını hem de sağkalımı olumlu şekilde etkilemektedir (7). Kanser tedavisi sırasında görülebilecek ciddi yan etkiler arasında kemik iliği süpresyonu, kardiyovasküler ve pulmoner toksisiteler ile santral ve periferik sinir sistemi hasarı yer almaktadır. Ancak, bunlar dışında hemen tüm organ sistemlerinde disfonksiyon gelişimi tanımlanmış durumdadır. Endokrin bozuklukları, kanser tedavisinin en yaygın uzun süreli komplikasyonudur. Lösemili hastalarda tedaviye bağlı geç yan etki olarak tiroid bezinde meydana gelen problemler ya hipotalamus-hipofiz-tiroid aksındaki etkilenme ile ya da tiroid bezinin direkt etkilenmesi ile oluşur (10). Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı radyasyona karşı hassas olup, ortaya çıkacak hasar radyasyonun dozuna bağlıdır (11,12). Radyasyon dozu < 40 Gy altındaki dozlarda hasar görülmesi nadirdir. Kranial veya kraniospinal RT'den sonra TSH eksikligi ve santral hipotiroidi görülebilir. Ancak TSH ve tiroid hormonu seviyelerinin normal olmasına ragmen düsük doz RT'nin TSH sekresyonu üzerinde az miktarda olsa da bir hasar olusturdugunu öne süren bazı literatür çalışmaları mevcuttur (13). Çağlar ve ark. nın yapmış oldukları çalışmada (14) akut lenfoblastik lösemide tiroid bezi ile ilgili olarak en sık gelişen bozukluk primer hipotiroidi olmakla birlikte bazen hipertiroidi, guatr veya nodül de görülebileceğini belirtmişlerdir (14). Bu çalışmada 54 (% 45) olguda tiroid bezinde sonografik anormallikler saptanmış olup 27 (% 22) hastada tiroid nodülü saptanmış. Çalışmamızda hafif TSH yükseliği olan iki olguda tiroid USG'de herhangi bir anomali saptanmadı. Çalısmamızda ALL hastalarında tanı yası, tedavi bitiminden itibaren geçen süre ve cinsiyet ile tiroid islev bozuklugu görülme sıklıgı arasında iliski bulunmadı.

Kanser hastalarında hipotiroidi genellikle tedavinin ilk 5 yılında ortaya çıkar. Ancak tedavinin tamamlanmasından sonraki 3 ay ve 20 yıl içinde ortaya çıkanlar da bildirilmiştir (15,16). Yapılan bir çalışmada (17) , çocukluk çağı lösemileri nedeniyle KT ve proflaktik kranial radyoterapi alan 38 hasta ile RT verilmeden kemoterapi verilen 57 olgu tiroid fonksiyonları açısından incelenmiş. Sekiz yıllık takipten sonra proflaktik uygulanan KRT'nin troid fonksiyonları açısından bir sorun oluşturmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada yazarlar, olguların önceki değerlendirmelerde hafif bozukluklar saptansa bile, uzun dönem takiplerde bu bozuklukların düzeldiğini rapor etmişlerdir ve bu nedenle takip süresinin önemli olduğu vurgulanmıştır.

Literatürde bizim çalışmamız ile uyumlu olarak KT'nin tiroid fonksiyonları üzerine zararlı etkisi bulunmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (18). Bossi (19) ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada da lösemi hastalarında kemoterapi sonrası değerlendirmede tiroid fonksiyonlarının etkilenmediği rapor edilmiştir. Çalışmamamızın kısıtlı yönleri olgu sayısının nispeten azlığı ve takip süresinin kısa olmasıdır.

Sonuç olarak lösemi tedavisinin geç yan etkisi olarak troid fonksiyon bozuklukları görülebilir. Yan etkilere

erken dönemde tanınması müdahale edilmesi bireylerin hayat kalitesini artırarak yaşamını olumlu sekilde etkileyecek ve morbiditenin azalmasına katkıda bulunacaktır. Bu nedenle hastaların görülebilecek sorunlar açısından izlemde troid fonksiyonları açısından da takibi önerilir.

Kaynaklar

1. Lanzkowsky P. Leukemias. In: P. Lanzkowsky (ed). Manual of Peadiatric Hematol and Oncol, 5th ed. Churchill Livingstone: New York 2011; 17: 518-566.
2. Hutter JJ. Childhood leukemia. Pediatr Rev 2010; 31: 234-241.
3. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. ed, International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon,2017.
4. Tonorezos ES, Oeffinger KC. Survivorship after childhood, adolescent, and young adult cancer. Cancer J 2008; 14: 388395
5. Lag R, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Eisner MP, Horner MJ, Howlader N, Hayat M, Hankey BF, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003. Bethesda, National Cancer Institute. Available at http://seer.cancer.gov/csr/1975-2003.
6. Sklar C. Endocrine compliations of the succesful treatment of neoplastic diseases in childhood. Growth. Genetics&Hormones 2001; 1: 37-42.
7. Arora RS, Eden TO, Kapoor G. Epidemiology of childhood cancer in India. Indian J Cancer. 2009; 46: 264-273.
8. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R, et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2015; 33: 2949-2962.
9. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Progress through collaboration. J Clin Oncol 2015; 33: 2938-2948.
10. Brougham FHM, Kelnar JC, Wallace B. The late endocrin effects of childhood cancer treatment. Pediatric rehabilitation 2002; 5: 191-201.
11. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, Mccormick K, Raubertas RF, Rubin F. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. N Eng J Med 1993; 328: 87-94.
12. Littey MD, Shalet SM, Beardwell CG, Robinson EL, Sutton ML: Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. Clin Endocrinol Oxf 1989; 31: 363-373.
13. Edgar AB, Morris EMM, Kelnar CJH, Wallace WHB: Long Term Follow-Up of Survivors of Childhood cancer. In Wallace WHB, Kelnar CJH (eds), Endocrinopathy after childhood cancer treatment. Endocr Dev. Basel, Karger 2009; 159-180.
14. Robison LL, Nesbit ME, Sather HN, et al. Thyroid abnormalities in long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Res 1985; 19: 266A.
15. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. N Engl J Med 1991; 325: 599605.
16. Cutuli B, Quentin P, Rodier JF, Barakat P, Grob JC. Severe hypothyroidism after chemotherapy and locoregional irradiation for breast cancer. Radiother Oncol 2000; 57: 103-105.
17. Lando A, Holm K, Nysom K, et al. Thyroid function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia:the significance of prophylactic cranial irradiation Clin Endocrinol 2001; 55: 21-25.
18. Santen Van MH, Vulsma T, Dıjkgraaf GM, et al. No damaging effect of chemotherapy in addition to radiotherapy on the thyroid axis in young adult survivors of childhood cancer. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3657-3663.
19. Bossi G, Larizza D, Conter V. Thyroid function is not affected by second exposure to erwinia asparaginase for childhood acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 1997; 82: 507-508.