

Çocukluk çağı kanser tedavisinin endokrin geç yan etkileri

Endocrine late effects of childhood cancer therapy

Şükran POYRAZOĞLU,¹ Firdevs BAŞ,¹ Emin DARENDELİLER,² Feyza DARENDELİLER¹

¹*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul;*

²*İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul*

Çocukluk çağı malign tümörlerinde etkin tedavi yöntemleri ile sağkalım uzadıkça, hastalığın tedavisine bağlı gelişen geç yan etkilerin görülme sıklığı da artmaktadır. Endokrin sistemi ilgilendiren bozukluklar bu tip yan etkiler arasında önemli bir yer tutar. Endokrin sistemi ilgilendiren yan etkilerin bilinmesi, klinik bulguları açısından hastaların izlenmesi hastaların izleminde önemlidir. Bu yazıda, malign hastalıkların tedavisine bağlı gelişen endokrin bozuklukların radyoterapi ve/veya kemoterapinin etkisini gösterdiği endokrin sisteme göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Çocukluk çağı maligniteleri; endokrin geç yan etkiler; kemoterapi; radyoterapi.

Survival rates are improving following effective cancer therapy in childhood cancer. As the number of childhood cancer survivors increases, the late effects of cancer therapy are encountered more frequently. Endocrine disorders are prominent among the late effects. The recognition and prompt management of these endocrine late effects are essential to prevent further morbidity and impairment of quality of life. The aim of this article was to investigate these late effects of chemotherapy and/or radiotherapy for each endocrine system.

Key words: Childhood cancer; endocrine late effects; chemotherapy; radiotherapy.

Çocukluk çağı malign tümörlerinde etkin tedavi yöntemleri ile sağkalım uzadıkça, hastalığın tedavisine bağlı gelişen geç yan etkilerin görülme sıklığı da artmaktadır. Endokrin sistemi ilgilendiren bozukluklar bu tip yan etkiler arasında önemli bir yer tutar. Malign tümörlerin tedavisinde kullanılan radyoterapi (RT) hipotalamo-hipofizer sistemi, tiroid, paratiroid bezlerini ve gonadları etkileyebilir; kemoterapi (KT) gonadları harap edebilir veya gerek RT gerekse KT kemiklerin büyümesini engelleyebilir. Bunun sonucunda hipopituitarizm, boy kısalığı, hipotiroidi, puberte bozuklukları, infertilite, jinekomasti, tiroid tümörleri ve hiperparatiroidi gibi yaşam süresini ve yaşam niteliğini etkileyen önemli yan etkiler gözlenebilir.^[1,2] Onkolojide RT ve KT genellikle birlikte uygulandığı için

ve yine tek bir sitostatik ajan yerine kombine KT verildiğinden, RT ve/veya KT'nin olumsuz etkilerini ayrı ayrı incelemek zor olmaktadır. Kaldı ki, RT'nin biyolojik etkisi sadece verilen toplam doza değil, fraksiyon sayısına, dozuna ve radyasyondan sonra geçen süreye bağlı olarak değişiklik gösterir. Ayrıca tedavi esnasında çocuğun yaşı ve puberte durumu gerek RT, gerekse KT'nin olumsuz etkilerinin ağırlığını değiştirir.^[1-3] Yine, KT protokollerinde sıklıkla yeralan glukokortikoidler, çocukların hastalık sırasında yeterli besin alamamaları ve genel sağlıklarının bozulması normal büyüme ve puberte gelişimini etkileyebilir. Malign hastalıkların tedavisine bağlı gelişen endokrin bozukluklar RT ve/veya KT'nin etkisini gösterdiği endokrin sisteme göre ayrı başlıklar altında anlatılacaktır.

A. Hipotalamo-Hipofizer Sistem

1. Büyüme Hormonu ve Büyüme

RT'nin etkisi: Hipotalamo-hipofizer bölgeye lokalize RT sonrasında ilk olarak büyüme hormonu (BH) salgılanması bozulmakta ve 5 yılda tam yetmezlik gelişebilmektedir.^[4-6] Hipotalamo-hipofizer sistemden uzakta yerleşmiş olan medulloblastom, ependimom gibi beyin tümörlerinde subaraknoid yayılımı önlemek için kraniyal RT uygulanan çocuklarda da ilk olarak BH salgılanması bozulmakta ve radyasyondan sonra geçen süre uzadıkça BH eksikliği daha bariz olmaktadır.^[3,7] BH eksikliği sonucu, bu çocukların büyümeleri yavaşlar ve nihai boyları kısa kalır. Kraniyal RT sonucu gelişen BH eksikliğinin derecesinde ve sıklığında, verilen radyasyonun toplam dozu, fraksiyon sayısı ve dozu önemlidir.^[3,5] Radyasyon dozu arttıkça, BH eksikliği daha erken gelişir. Üç haftada 3000 cGy'nin üzerinde kraniyal RT alan beyin tümürlü çocukların %100'ünde tedavi sonrası 2-5 yıl içinde BH eksikliği saptanırken, akut lenfoid lösemi (ALL) profilaksisi nedeniyle <3000 cGy doz alan çocukların aynı sürede %65'inde BH eksikliği saptanmıştır.^[8] Başka bir çalışmada, 3000-4500 cGy kraniyal RT alan medulloblastom ve baş-boyun tümürlü 112 çocuğun %72'sinde BH eksikliği gözlenirken, 2400 cGy olan ALL'li 86 çocuğun %52'sinde BH eksikliği gözlenmiştir.^[9] Koruma amacı ile 1800 cGy dozunda kraniyal RT verilen ALL'li çocuklarda da BH salgılanma bozukluğu ortaya çıkmaktadır.^[5,6] Farklı RT dozlarında farklı BH eksikliği prevalansının bulunmasının bir diğer nedeni, BH salınımının değerlendirilmesinde kullanılan testlerin seçimi ve yorumudur. Kraniyal RT'ye hipotalamus hipofizden daha duyarlıdır.^[3] İnsülin hipoglisemisine BH yanıtı BH rezervini en iyi ölçen testtir. Düşük radyasyon dozunda önce hipotalamus etkilenmekte ve insülin hipoglisemisine BH yanıtı bozulmakta, daha yüksek dozlarda ise hipofiz de etkilendiğinden arginin uyarısına BH yanıtı gibi diğer testler de bozulmaktadır.^[10] Ancak bazı durumlarda farmakolojik uyarılarla elde edilen BH yanıtı, fizyolojik BH salınımını yansıtmayabilir. Uyarı testleri yeterli BH yanıtı verdiği halde fizyolojik BH salınımı yetersiz olabilir. Özellikle düşük doz (1800-2400 cGy) RT alanlarda görülen bu duruma nörosekretuar disfonksiyon denir.

^[11] Dolayısıyla, rutin testlerle saptanan BH düzeyi ile büyüme her zaman birbirine paralellik göstermez.^[10] Merkezi sinir sistemi çocuklarda radyasyona daha duyarlıdır. RT ne kadar erken yaşta uygulanırsa, BH salgılanma bozukluğu o kadar ağırdır.^[3] Tedaviden sonra geçen süre de büyümenin değerlendirilmesi için önemlidir. Beyin tümörlerinde operasyondan sonra azalan BH salgılanması muhtemel kafa içi basınç artışına bağlı hipotalamo-hipofizer sistem hipoksisine bağlıdır.^[12] Hormonal kısalık iki yıldan sonra barizleşir. Büyüme olumsuz yönde etkileyen diğer faktörler arasında tümör nüksü, KT, spinal bölge ve uzun kemiklere radyasyon uygulanması ve malnutrisyon gelir.

Spinal Büyüme

Spinal bölgeye uygulanan RT gövde büyümesini azaltarak orantısız boy kısalığına neden olur. Kraniyospinal veya subaraknoid yayılım riski olan beyin tümürlü hastalarda sıklıkla spinal RT de uygulanmaktadır ve gövde büyümesi bu nedenle kısıtlanmaktadır. Radyasyon dozu spinal etkilenme açısından önemlidir.^[13] Medulloblastom nedeniyle 2300-3900 cGy spinal RT alan çocuklarda gövde kısalığının 1800 cGy alanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.^[13] Çocuk ne kadar küçükse, vertebra büyümesindeki kısıtlılık o kadar ağırdır. Bir yaşında spinal RT uygulanan çocuklarda boy kaybı 9 cm, 5 yaşında 7 cm, 10 yaşında ise 5.5 cm'dir.^[14] Sadece mantle ve paraaortik RT uygulanmış 42 Hodgkin lenfomalı çocukta tedavi sırasında yaşı 12'nin altında olanların %70'inde gövde kısalığı gelişmiştir.^[15] Gövde büyümesindeki kısıtlılık özellikle puberte döneminde ortaya çıkar ve barizleşir.^[3] Wilm's tümörü, rabdomiyosarkom ve Hodgkin lenfoma başta olmak üzere çeşitli solid tümörler nedeniyle spinal RT ve KT uygulanan çocuklarda sadece KT uygulananlara göre önemli ölçüde gövde kısalığı olduğu gösterilmiştir.^[16] Asimetrik spinal RT uygulanmasına bağlı olarak skolyoz gelişebilmektedir.^[16]

KT'nin Etkisi: KT büyümeyi olumsuz yönde etkiler ve KT süresi uzadıkça büyüme bozukluğu artar. Sitozin arabinozid, vinkristin ve doksorubisin kıkırdak dokunun insüline benzer büyüme faktörü'ne [(IGF)-I] yanıtını azaltır, 6-merkaptopürin ve vinkristin önemli ölçüde, siklofos-

famid ve sitozin arabinozid daha az oranda, IGF-I yapımını azaltır; kortikosteroidler hem BH salgılanmasını merkezi yoldan azaltır, hem de periferde BH'ye IGF-I yanıtını azaltır.^[17,18] Ogilvy-Stuart ve ark.^[19] beyin tümörlü hastalarda nihai boy üzerine KT'nin kraniyospinal RT kadar etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, RT ve KT (nitrosüre, prokarbazin, vinkristin) alan beyin tümörlü olgularda sadece RT alanlara göre boy kaybının daha fazla olduğu bildirilmiştir.^[7] Başka bir çalışmada kraniyospinal RT alan 15 medulloblastomlu çocuk, kraniyospinal RT ve KT (vinkristin, CCNU-lomustin ve sisplatin) alan 23 çocuktan çok daha iyi bir büyüme göstermiştir.^[20] Hayvanlarda metotreksat ve doksorubisin gibi bazı kemoterapötiklerin özellikle osteoplastik aktivite üzere fizyolojik kemik metabolizmasını etkilediği saptanmıştır.^[21] Osteosarkom veya Ewing sarkomu nedeniyle sadece KT alan 122 çocuğun nihai boy ortalaması normal toplum değerlerinde bulunmakla beraber %16'sında 6 cm'den fazla, %80'inde ise 6 cm'e kadar varan bir boy kaybı gözlenmiştir. Özellikle KT'nin yoğun uygulandığı ilk bir yılda büyümede yavaşlama daha barizdir.^[22]

2. Diğer Ön Hipofiz Hormon Bozuklukları

BH dışında, hipotalamo-hipofizer sistemin etkilenmesi sonucunda diğer ön hipofiz hormon eksiklikleri de görülebilir. Yüksek doz RT (>4000 cGy) gonadotropin, ACTH, TRH ve TSH eksikliğine sebep olmaktadır. Benzer şekilde yüksek doz kraniyal RT ve hipotalamik bölgedeki tümörler hiperprolaktinemiye ve gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil salgılanmasında bozulmaya neden olmaktadır.^[3,23,24] Otuz iki beyin tümörlü hastanın kraniyal (3960-7020 cGy) veya kraniyospinal RT'den (1800-3960 cGy) 2-13 yıl sonra %74'ünde TSH eksikliği, %65'inde ise gonadotropin eksikliği bulunmuştur.^[25] Ayrıca %52'sinde hiperprolaktinemi ve %55'inde ACTH eksikliği saptanmıştır. Panhipopituitarizmin 4500 cGy üzerindeki dozlarda gelişmesi beklenir. Ön hipofiz harabiyetine rağmen, arka hipofiz bozukluğu olan diyabet insipidus mutad değildir.

Nitrosüre grubunda BCNU'nun kraniyal RT ile sinerjistik etki gösterdiği ve kraniyal RT ve BCNU alanlarda, sadece kraniyal RT alan gruba göre hi-

perprolaktineminin daha fazla olduğu gösterilmiştir.^[26]

3. Erken Püberte ve Gonadotropin Eksikliği

Kraniyal RT'nin neden olduğu başka bir bozukluk erken pübertedir. Erken veya hızlı ilerleyen püberteye ≥ 1800 cGy kraniyal radyasyon alan çocuklarda rastlanmaktadır.^[27] Radyasyonun >4000 cGy olduğu hastalarda ise gonadotropin eksikliğine bağlı gecikmiş püberte gelişebilmektedir.^[3] Beyin tümörlü 46 hastada püberte başlama yaşı kızlarda 8.5 yaş, erkeklerde ise 9.2 yaş olarak bulunmuştur ve RT'nin erken uygulandığı her 1 yıl için pübertenin 0.29 yıl erken olduğu sonucuna varılmıştır.^[28] RT'nin etkisiyle pübertenin hangi nedenle erkene kaydığı ve özellikle neden kızlarda bu olayın daha sık görüldüğü bilinmemekle beraber, RT'nin, GnRH salgılayan nöronlar üzerine etkili olan inhibitör yolları harap etmesi ile erken pübertenin ortaya çıktığı düşünülmektedir. Erken püberte kemik olgunlaşmasını hızlandırarak epifizlerin erken kapanmasına neden olur. Zaten BH salgılanma bozukluğu ve büyüme sorunu olan bu tip hastalarda erken pübertenin etkisiyle nihai boy prognozu daha da kötüleşmektedir.

4. Obezite

Kraniyofaringioma gibi beyin tümörlerin tedavisinden sonra sıklıkla görülen obezite ALL sonrasında da bildirilmektedir.^[3,29] Hipotalamustaki iştah merkezlerine radyasyonun etkisi, leptin direnci, sıklıkla birlikte bulunan BH eksikliğinin yağ dokusunu artırması, glukokortikoid kullanımı gibi birçok etken obeziteden sorumlu olabilir.^[3] Kızlarda, 4 yaşından önce ve >1800 cGy RT alanlarda obesite gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir.^[29]

B. Gonadlar

Radyoterapinin Etkisi

Testis: Germ hücreleri RT'ye leydig hücrelerine göre daha duyarlıdır.^[30] Altmış yedi sağlıklı gönüllü erişkinde 8-600 cGy arası radyasyonun spermatogenez üzerine etkisi incelendiğinde spermatogoniaların en duyarlı hücreler olduğu ve 35 cGy ile harabiyet olabileceği gözlenmiştir. Spermatozitler 200-300 cGy'de; spermatidler ise 400-600 cGy'de harap olmuşlardır. Geriye dönüşüm ise doza ve süreye bağlı olarak mümkündür. Testisler

100 cGy'den sonra 9-18 ay, 200-300 cGy'de 30 ay ve 400-600 cGy de ise 5 yılda radyasyon öncesi duruma gelebilir. Ancak 600 cGy üstü dozlarda ise germinal hücre kaybı ve azospermi genellikle geri dönüşümsüz olur.^[31,32]

Çocuklarda germ hücre harabiyeti ile RT dozu arasındaki ilişki kesin olarak bilinmemekle beraber, Shalet ve ark.,^[33] nefroblastom nedeniyle prepübortal dönemde abdominal RT almış ve hesaplanan testis dozu 268-983 cGy olan 10 olgunun (21 yıl izlemede) 8'inde oligo-azospermi geliştiğini bildirmişlerdir. Prepübortal dönemde de germ hücreleri radyasyona duyarlıdır. Leydig hücrelerinde harabiyet 500-1000 cGy ile başlar, 2000 cGy üzerinde ise tam harabiyet oluşur.^[34] Testis infiltrasyonu nedeni ile 12 fraksiyonda toplam 2400 cGy RT alan 21 prepübortal ALL'li çocuk ortalama 4 yıl sonra incelendiğinde %90'ında leydig hücre harabiyeti gösterilmiştir.^[35] Yaş küçüldükçe, leydig hücre harabiyeti artmaktadır.

Over: Testislerin aksine, overler radyasyona daha dirençlidir ve yaş küçüldükçe direnç artar. Kırk yaş üzeri over harabiyeti için yaklaşık 250-500 cGy yeterli iken, genç kadınlarda ablasyon için 800 cGy üzeri doz gerekir.^[36] Bu, muhtemelen genç kadınlarda oosit sayısının çok daha fazla olmasındandır. Testisin aksine, fraksiyon sayısı arttıkça, overin radyasyona duyarlılığı azalır.^[36] Tüm vücut ışınlanması sırasında 1000 cGy/tek fraksiyon RT uygulanan kız çocuklarının çoğunda primer amenore veya sekonder seks karakterlerinin gelişmediği görülmüştür.^[37] Çocukluk döneminde pelvik RT uygulanan hastalarda erken menapoz bildirilmiştir.^[38]

Kemoterapinin Etkisi

Çeşitli kemoterapik ajanların gonadlar üzerine toksik etki gösterdiği bilinmektedir. Alkilleyici ajanlar (mekloreteamin, siklofosfamid, klorambusil, ifosfamid, dakarbazin, tiotepa, melfalan, busulfan, karmustin, lomustin, prokarbazin) özellikle gonadotoksiktir.^[39] Yüksek doz alkilleyici ajanların, diğer ilaçlarla kombinasyonu ve beraberinde RT uygulanması gonadotoksikite riskini artırmaktadır. Siklofosfamid malign olmayan hastalıkların tedavisinde tek ilaç olarak kullanıldığı için gonadotoksik etkisi kesin saptanmıştır. Siklofosfamid,

özellikle hızlı bölünen hücreler üzerine etkili olur, en büyük etkisini testisin germinal epiteli üzerinde gösterir. Özellikle toplam >7.5 gr/m² siklofosfamid alanlar gonadotoksikite açısından yüksek risk taşırlar.^[40] Watson ve ark.^[41] nefrotik sendrom nedeni ile çocukluk çağında siklofosfamid kullanan 30 erkek hastanın tedaviden 12.8 yıl sonra %43'ünde azospermi saptamıştır. Toplam 5-45 gr siklofosfamid kullanmış olan bu hastalarda ilaç dozu ve sperm dansitesi arasında direkt bir korelasyon bildirilmiştir. Hastalarda puberte normal olarak ilerlemiş sadece hormonal olarak kendini gösteren kompanse bir leydig hücre yetersizliği görülmüştür. Kızlarda ise benzer bir çalışmada, siklofosfamid kullanımından 14.5 yıl sonra 18 hastanın sadece 2'sinde menstruasyon bozuklukları saptanmıştır.^[42] Overler siklofosfamidin etkisine daha dirençlidir. Çeşitli solid tümörler nedeniyle RT ve özellikle siklofosfamid içeren KT alan 52 erkek çocuğun erişkin yaştaki değerlendirilmesinde yüksek oranda küçük testis ve azospermi bildirilmiştir.^[43] Eskiden, yaş küçüldükçe gonadların KT'ye daha az duyarlı oldukları düşünülürdü.^[44] Hatta bu nedenle, KT süresince erişkin gonadını prepübortal gonad durumuna getirmek amacıyla GnRH analog tedavisi önerilirdi.^[45] Ancak son yapılan çalışmalarda prepübortal gonadların erişkin gonadları kadar KT'ye duyarlı oldukları gösterilmiştir.^[46] RT'de olduğu gibi leydig hücreleri germ hücrelerinden daha yüksek dozlarda KT'den etkilenmektedirler.^[47]

Gonadotoksikitenin görüldüğü önemli bir hastalık grubu Hodgkin lenfomadır. MOPP [Mekloreteamin, onkovin (vinkristin), prokarbazin, prednisolon] tedavisinin erkeklerde %75-80 oranında azospermi yaptığı gösterilmiştir.^[48,49] Mekloreteamin ve prokarbazin bu tedavinin toksik ajanlarıdır. COPP (siklofosfamid, onkovin, prokarbazin, prednisolon) ve/veya OPPA (onkovin, prokarbazin, prednisolon, adriamisin) tedavisi verilen Hodgkin lenfomalı hastaların %88'inde kompanse bir leydig hücre yetersizliği ve %53'ünde germ hücre yetersizliğinin göstergesi olan FSH yüksekliği saptanmıştır.^[50] KT dozu ile testis fonksiyon bozukluğu arasında direkt ilişki gösterilmiştir.^[50] Bu tedavi rejiminde de prokarbazin ve siklofosfamid, gonadotoksik ajanlardır. ChIVPP (klorambusil, vinblastin, prokarbazin, prednisolon) protokolü ve infradiyafrag-

matik RT uygulanmış 40 Hodgkin lenfomalı hastanın 17 yılı aşkın izleminde %90'nın üzerinde germ hücre harabiyeti ve %50'ye yakın leydig hücre harabiyeti gözlenmiştir.^[51] Pelvik RT almadan MVPP (mekloreタミン, vinblastin, prokarbazin, prednisolon) tedavisi alan 37 ve ChIVPP/EVA (klorambusil, vinblastin, prokarbazin, prednisolon, etoposid, adriyamisin) protokolü uygulanmış 52 Hodgkin lenfomalı hastanın KT'den 2.5 yıl sonra gonad işlevlerinin karşılaştırılmasında yüksek oranda gonad işlev bozukluğu saptanmış ve iki protokol arasında fark bulunmamıştır.^[52]

Hodgkin lenfomalı kız hastaların cinsel gelişim açısından prognozları erkeklere göre daha iyidir. RT ve KT sonucu oluşan infertilite erkeklere göre çok azdır. Overler alkilleyici ajanlara testislerle göre çok daha dirençlidir.^[3] Pelvik radyasyon ve MOPP tedavisi almış 103 Hodgkin lenfomalı hastanın %31'inde amenore saptanmıştır.^[53] Bu hastaların hepsine orta hat ooforopeksi yapılmıştır. Ooforopeksi, overlerin aldığı toplam RT dozunu %6-14 oranında azaltarak fertilitte şansını artırmaktadır.^[49] Çocukluk döneminde Hodgkin lenfoma nedeniyle sadece ChIVPP alan 32 kız hastanın 10 yılı aşan izleminde %53'ünün gonadotropin düzeyleri yüksek bulunmuş ve bunların yarısında da gonad yetmezliğinin klinik bulguları gözlenmiştir.^[54] Clark ve ark.'nın^[52] çalışmasında MVPP veya ChIVPP/EVA protokolleri ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çocukluk döneminde alkilleyici ajanlar ve/veya pelvik RT alan kadınlarda erken menapoz riskinin artmış olduğu gösterilmiştir.^[38,55] Doğum oranını etkileyen başka bir etken de prepübertal dönemde uterusun radyasyondan etkilenmesi sonucu uterus boyutlarının küçük kalması ve damar yapısının bozulması nedeniyle, gebeliğin ikinci trimestrinde görülen düşüklüdür.^[56] Özellikle çocukluk döneminde yüksek dozda batın radyasyonu almış kadınların gebeliklerini sürdürmeleri zor olabilir.

Osteosarkomlu hastalarda sisplatinin gonadotoksik etkisi olduğu gösterilmiştir.^[57]

Çocukluk çağında sık görülen hipotalamo-hipofizer sistemi direkt ilgilendirmeyen beyin tümörlerinde kraniyospinal RT ve KT sonucu gonad harabiyeti gelişmektedir.^[58,59] RT ve KT'nin beraber uygulandığı hastalarda özellikle KT'nin RT'ye

göre daha gonadotoksik olduğu saptanmıştır.^[58] Beyin tümörü nedeniyle kraniyospinal RT ve KT alan 29 çocuğun hepsinde oligospermi ve FSH düzeyinde artış gözlenmiştir, buna karşın hastaların pübertelerin normal seyretmiştir.^[59]

Batın tümörlerinin tedavisi sonrasında da gonad harabiyeti gözlenebilir.^[60] Batın tümörü nedeniyle cerrahi ve RT uygulanmış 53 kız çocuğun değerlendirilmesinde tüm batına 2000-3000 cGy RT alan 38 hastanın 27'sinde püberte gelişmemiş, 10'unda ise erken menapoz olmuştur. Aynı dozu sadece tümör bölgesine alan 15 hastanın sadece birinde over yetmezliği gözlenmiştir.^[61] Çocukluk döneminde gonadal veya ekstragonadal teratomlar nedeniyle opere olmuş 32 hastanın uzun süreli izleminde özellikle erkeklerde gonad işlev bozuklukları saptanmıştır.^[62] Bazı bozukluklar operasyona bağlanmakla beraber primer bir germ hücre defektinin hem teratom oluşumuna hem de gonad işlev bozukluğuna yol açtığı ileri sürülmüştür.

C. Tiroid

RT'ye bağlı tiroid ile ilgili bozukluklar tiroid kanseri, hipotiroidi, tiroid nodülü, kronik lenfositik tiroidit ve hipertiroidi olarak sayılabilir.

Tiroid Karsinomu

Tiroid kanseri baş, boyun ve toraks ışınlaması sonrası gelişebilir. Çocukluk dönemi kanser sağkalem çalışma grubunun baş-boyun ve toraks bölgesine RT almış 14054 hastadaki çalışmasında 69 hastada tiroid kanseri geliştiği bildirilmiştir.^[63] Hastalarda radyasyon dozu arttıkça kanser gelişme riskinin arttığı görülmüştür. Tiroid kanseri insidansı özellikle 2000-2900 cGy dozlarında artmakta 3000 cGy üzerinde ise insidans azalmaktadır. Ayrıca 10 yaşından önce tanı ve tedavi alanlarda tiroid kanseri riski 10 yaş üstündekilerden daha fazla bulunmuştur. KT'nin tiroid kanseri üzerine etkisi saptanmamıştır. Sklar ve ark.'nın^[64] RT alan 1791 Hodgkin lenfomalı çocukta yaptığı başka bir çalışmada 20 hastada tiroid kanseri saptanmış ve tiroid kanseri riskini genel popülasyondan 18.3 kat fazla olduğu görülmüştür. Hastalarda RT sonrası tiroid kanseri 5 ile 26 yıl arasında gelişmiştir.

RT'nin tiroid kanseri ile ilişkisini araştıran başka bir çalışmada tinea kapitis nedeni ile düşük doz

RT almış olan 10834 çocuk, RT almamış 16226 sağlıklı çocuk ile karşılaştırılmış ve tiroid kanseri sıklığı RT alanlarda 1/100 iken diğerlerinde 1/280 olarak bulunmuştur. Dokuz cGy dozda bile tiroid kanserinde 4 misli artış olduğu gözlenmiştir.^[65] Beyin tümörlerinde tiroid kanseri bildirimi azdır. Bunun nedeni beyin tümörlerinde sağ kalımın nispeten düşük ve tedaviden sonra geçen sürenin nispeten kısa olmasına bağlı olabilir. RT sonrası başlıca papiller tiroid kanseri gelişmektedir.^[63-66]

Tiroid Nodülü

Hodgkin lenfoma nedeniyle baş ve boyun bölgesine RT alan hastalarda izlem sürelerine ve yönleme göre değişmekle birlikte %2-65 oranlarında tiroid nodülü saptanmıştır.^[67-69] Crom ve ark.^[68] Hodgkin lenfomalı hastaların %44'ünde ortalama 11 yıl sonra ultrason ile nodül bildirmiştir. Başka bir çalışmada Hodgkin lenfomalı 647 hastanın %10.4'ünde bir veya daha fazla nodül saptanmış ve 7 hastada ortalama 16.2 yıl sonra tiroid kanseri gelişmiştir.^[69] Sklar ve ark.^[64] RT alan 1791 Hodgkin lenfomalı çocuğun %9'unda tiroid nodülü saptamışlar ve kardeşlerine göre 27 kere daha sık olduğunu göstermişlerdir.

Hipotiroidi ve Hipertiroidi

Çocukluk dönemi kanser sağkalım çalışma grubu baş-boyun veya toraks bölgesine RT almış 13674 çocukta radyasyon dozu arttıkça (>450 cGy), tanı yaşı ilerledikçe (>15 yaş), kızlarda ve tedavi sonrası ilk 5 yılda hipotiroidi riskinin arttığını göstermişlerdir.^[64] Radyasyon dozu >450 cGy olan hastalarda hipotiroidi ilk 5 yılda %25, 20 yıl sonunda %50'ye yakın bulunmuştur. Hodgkin lenfomalı 461 çocuğun incelendiği başka bir çalışmada %43'ünde tedaviden ortalama 2.9 yıl sonra hipotiroidi gelişmiş ve kızlarda risk daha yüksek bulunmuştur.^[70]

Hipertiroidi radyasyon sonrası daha az bilinen bir yan etkidir. Klinik Graves hastalığına benzetilmektedir. Sklar ve ark.^[64] Hodgkin lenfomalı hastalarda hipertiroidi insidansını kardeşlere göre 8 kat artmış bulmuştur.

Beyin tümörlerinde uygulanan kraniyospinal RT sonucu aşikar bir hipotiroididen sadece TSH yüksekliği ile giden gizli hipotiroidiye kadar değişik derecelerde primer hipotiroidi olabilir. RT ile

beraber KT'ninde hipotiroidi insidansını artırdığını gösteren çalışmalar^[71-74] yanısıra bunu desteklemeyen çalışmalarda vardır.^[75-77] Beyin tümör nedeniyle kraniyospinal RT alan 47 çocuğun 11'inde (%23) TSH artışı olurken, kraniyospinal RT ve KT (CCNU, vinkristin) alan 29 çocuğun 20'sinde (%69) TSH artışı saptanmıştır.^[71] İlk kez bu çalışmada KT'nin, özellikle CCNU'nun, RT'nin tiroid üzerine olumsuz etkisini artırdığı bildirilmiştir. Vinkristin ve lomustin dışında 5 fluorourasil ve L-asparaginazın da tiroid işlev bozukluğu yapabileceği gösterilmiştir.^[73,74]

Tiroidit

RT sonrası kronik lenfositik tiroidit ve tiroid antikor müspetliği bildirilmiştir.^[66] Tiroid antikor müspetliği sadece RT alan Hodgkin lenfomalı hastalarda %24-31 oranında ve sadece KT protokolleri alanlarda %21-28 arasında bildirilmiştir.^[78,79] RT ve KT'nin tiroid otoimmunitesini hangi yolla artırdığı bilinmemektedir.

D. Paratiroid

RT'nin hiperparatiroidi sıklığını artırdığı bildirilmiştir.^[80] On altı yaşından önce tonsil bölgesine RT almış 4297 çocuğun uzun süreli izleminde hiperparatiroidi sıklığının topluma göre 2.9 kat arttığı bildirilmiştir.^[81] Hiperparatiroidli hastaların %31'inde birlikte tiroid kanseri saptanmıştır. Schneider ve ark.^[82] 16 yaşından önce baş-boyun RT almış 2555 kişiyi incelediklerinde 36'sında hiperparatiroidi geliştiğini bildirmişlerdir. Sitozin arabinozid ve adriablastinin parathormon süpresyonu yapabileceği gösterilmiştir.^[83]

E. Metabolik Bozukluklar

Obezite dışında insülin direnci, hiperinsülinemi, glükoz intoleransı, hipertansiyon ve HDL kolesterolün azalması ile giden dislipidemi çocukluk çağında kanser tedavisi alan adolesan ve genç erişkinlerde görülmektedir.^[84] Bu tip hastaların kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranı da yüksektir. Ayrıca çocukluk döneminde kraniyal RT alan genç erişkinlerde leptin düzeyleri yüksek saptanmıştır.^[85]

F. Vücut Kompozisyonu

Çocukluk dönemi malignitelerinde ve tedavi sonrası kas-iskelet sisteminde bozukluklar ve

kas gücünde azalma bildirilmiştir.^[86] Ayrıca hastaların tanı sırasında kemik yapımının azalmış olmasına bağlı olarak kemik mineral yoğunluklarında (KMY) azalma olduğu, daha sonra ise tedavi döneminde kemik rezorpsiyonunun artması ile KMY'nin daha da düştüğü gözlemlenmiştir.^[87] KMY'nin azalması bu çocuklara osteoporoz ve kırık açısından risk getirir. KT, glukokortikoid kullanımı, beslenme bozukluğu, büyüme hormonu eksikliği, RT, tedavi sırasında oluşan hipogonadizm, immobilizasyon gibi çeşitli etkenler, KMY'nin azalmasına neden olmaktadır.^[1,2]

Sonuç

Endokrin sistemi ilgilendiren yan etkilerin spektrumunun bilinmesi, klinik bulguları açısından hastaların izlenmesi, uygun laboratuvar testlerinin yapılması ve gerekirse tedavi başlanması açısından önemlidir. Çocukların büyüme ve puberte gelişimleri mutlaka 3-6 ay ara ile izlenmelidir. Büyüme hızında yavaşlama varsa, BH uyarı testleri ile BH salgılanması değerlendirilmelidir. RT'ye bağlı BH eksikliğinde tedavi ile başarılı sonuçlar alınmaktadır.^[88] Ayrıca BH eksikliği sadece boy kısalığına değil, obezite, metabolik bozukluklar ve KMY'ni azaltarak osteoporozu neden olmaktadır. Baş-boyun bölgesine RT almış hastalarda 6-12 ay ara ile TSH ve tiroid hormon düzeyleri bakılmalı ve tiroid ultrasonu yapılmalıdır. Klinik bulgu olmasa da TSH yüksek bulunursa nodül ve kanser gelişme riskini azaltmak için L-tiroksin tedavisi başlanmalıdır. Hipotalamo-hipofizer-adrenal eksenin değerlendirilmesi için sabah alınan kan örneğinde belirli aralarla kortizol bakılmalıdır. Erken puberte durumunda puberteyi durdurarak boy uzamasını arttırmak için GnRH analogları kullanılabilir. Buna karşın puberte başlamadıysa veya durakladıysa, önce gonadotropin düzeyleri değerlendirilerek bu durumun hipotalamo-hipofizer kaynaklı mı (gonadotropinler düşük), yoksa gonadal kaynaklı mı olduğu (gonadotropinler yüksek) araştırılmalıdır. Hiperprolaktineminin de hipogonadizme yol açacağı akılda tutularak pubertesi başlamamış veya duraklamış çocuklarda PRL düzeyi de değerlendirilmelidir. Belirli aralarda ve özellikle obesite durumunda lipid düzeyleri ve kan şekeri bakılmalıdır. KMY değerlendirilmeli ve azalma varsa, Ca,

D vitamini tedavisi gibi mineralizasyonu arttıracak önlemler alınması gerekebilir. Kanser tedavisi almış vakaların mutlaka endokrin yan etkiler açısından belirli aralarla izlenmesine devam edilmelidir, bazı endokrin bozuklukların yıllar içinde ve oldukça geç çıkabileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355(15):1572-82.
2. Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res* 2008;69(2):65-74.
3. 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.
4. Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G, Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med* 1989;70(262):145-60.
5. Brownstein CM, Mertens AC, Mitby PA, Stovall M, Qin J, Heller G, et al. Factors that affect final height and change in height standard deviation scores in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4422-7.
6. Costin G. Effects of low-dose cranial radiation on growth hormone secretory dynamics and hypothalamic-pituitary function. *Am J Dis Child* 1988;142(8):847-52.
7. Shalet SM, Clayton PE, Price DA. Growth and pituitary function in children treated for brain tumours or acute lymphoblastic leukaemia. *Horm Res* 1988;30(2-3):53-61.
8. Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991;118(2):226-8.
9. Rappaport R, Brauner R. Endocrine disorders and growth after cranial radiation *Acta Pediatr Jpn* 1988;30:55-60.
10. Dickinson WP, Berry DH, Dickinson L, Irvin M, Schedewie H, Fiser RH, et al. Differential effects of cranial radiation on growth hormone response to arginine and insulin infusion. *J Pediatr* 1978;92(5):754-7.
11. Blatt J, Bercu BB, Gillin JC, Mendelson WB, Poplack DG. Reduced pulsatile growth hormone secretion in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1984;104(2):182-6.
12. Shalet SM, Beardwell CG, Morris-Jones PH, Pearson

- D. Pituitary function after treatment of intracranial tumours in children. *Lancet* 1975;2(7925):104-7.
13. Xu W, Janss A, Moshang T. Adult height and adult sitting height in childhood medulloblastoma survivors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4677-81.
 14. Shalet SM, Gibson B, Swindell R, Pearson D. Effect of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child* 1987;62(5):461-4.
 15. Mauch PM, Weinstein H, Botnick L, Belli J, Cassady JR. An evaluation of long-term survival and treatment complications in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1983;51(5):925-32.
 16. Herber SM, Kay R, May R, Milner RD. Growth of long term survivors of childhood malignancy. *Acta Paediatr Scand* 1985;74(3):438-41.
 17. Price DA, Morris MJ, Roswell KV, et al. The effects of antileukemic drugs on somatomedin production and cartilage responsiveness to somatomedin in vitro. *Ped Res* 1981;15:1553.
 18. Nivot S, Benelli C, Clot JP, Saucet C, Adan L, Souberbielle JC, et al. Nonparallel changes of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and GH-binding protein, after craniospinal irradiation and chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(3):597-601.
 19. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumours. *Arch Dis Child* 1995;73(2):141-6.
 20. Olshan JS, Gubernick J, Packer RJ, D'Angio GJ, Goldwein JW, Willi SM, et al. The effects of adjuvant chemotherapy on growth in children with medulloblastoma. *Cancer* 1992;70(7):2013-7.
 21. Friedlaender GE, Tross RB, Doganis AC, Kirkwood JM, Baron R. Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66(4):602-7.
 22. Glasser DB, Duane K, Lane JM, Healey JH, Caparros-Sison B. The effect of chemotherapy on growth in the skeletally immature individual. *Clin Orthop Relat Res* 1991;(262):93-100.
 23. Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P, Broome DC, Burghen GA, Li H, et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4472-9.
 24. Rose SR, Danish RK, Kearney NS, Schreiber RE, Lustig RH, Burghen GA, et al. ACTH deficiency in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(6):808-13.
 25. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328(2):87-94.
 26. Constine LS, Rubin P, Woolf PD, Doane K, Lush CM. Hyperprolactinemia and hypothyroidism following cytotoxic therapy for central nervous system malignancies. *J Clin Oncol* 1987;5(11):1841-51.
 27. Oberfield SE, Soranno D, Nirenberg A, Heller G, Allen JC, David R, et al. Age at onset of puberty following high-dose central nervous system radiation therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150(6):589-92.
 28. Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(6):1282-6.
 29. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1359-65.
 30. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;(34):12-7.
 31. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974;59(3):665-78.
 32. Clifton DK, Bremner WJ. The effect of testicular x-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse. *J Androl* 1983;4(6):387-92.
 33. Shalet SM, Beardwell CG, Jacobs HS, Pearson D. Testicular function following irradiation of the human prepubertal testis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978;9(6):483-90.
 34. Leiper AD, Grant DB, Chessells JM. Gonadal function after testicular radiation for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1986;61(1):53-6.
 35. Brauner R, Caltabiano P, Rappaport R, Leverger G, Schaison G. Leydig cell insufficiency after testicular irradiation for acute lymphoblastic leukemia. *Horm Res* 1988;30(2-3):111-4.
 36. Gradishar WJ, Schilsky RL. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. *Semin Oncol* 1989;16(5):425-36.
 37. Liesner RJ, Leiper AD, Hann IM, Chessells JM. Late effects of intensive treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplasia in childhood. *J Clin Oncol* 1994;12(5):916-24.
 38. Sklar C. Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;(34):25-7.
 39. Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term complications following childhood and adolescent cancer: foundations for providing risk-based health care for survivors. *CA Cancer J Clin* 2004;54(4):208-36.
 40. Afify Z, Shaw PJ, Clavano-Harding A, Cowell CT.

- Growth and endocrine function in children with acute myeloid leukaemia after bone marrow transplantation using busulfan/cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(10):1087-92.
41. Watson AR, Rance CP, Bain J. Long term effects of cyclophosphamide on testicular function. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291(6507):1457-60.
 42. Watson AR, Taylor J, Rance CP, Bain J. Gonadal function in women treated with cyclophosphamide for childhood nephrotic syndrome: a long-term follow-up study. *Fertil Steril* 1986;46(2):331-3.
 43. Siimes MA, Rautonen J. Small testicles with impaired production of sperm in adult male survivors of childhood malignancies. *Cancer* 1990;65(6):1303-6.
 44. Chapman RM. Effect of cytotoxic therapy on sexuality and gonadal function. *Semin Oncol* 1982;9(1):84-94.
 45. Glode LM, Robinson J, Gould SF. Protection from cyclophosphamide-induced testicular damage with an analogue of gonadotropin-releasing hormone. *Lancet* 1981;1(8230):1132-4.
 46. Quigley C, Cowell C, Jimenez M, Burger H, Kirk J, Bergin M, et al. Normal or early development of puberty despite gonadal damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1989;321(3):143-51.
 47. Gerl A, Mühlbayer D, Hansmann G, Mraz W, Hiddemann W. The impact of chemotherapy on Leydig cell function in long term survivors of germ cell tumors. *Cancer* 2001;91(7):1297-303.
 48. Waxman JH, Terry YA, Wrigley PF, Malpas JS, Rees LH, Besser GM, et al. Gonadal function in Hodgkin's disease: long-term follow-up of chemotherapy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285(6355):1612-3.
 49. Ortin TT, Shostak CA, Donaldson SS. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(4):873-80.
 50. Brämswig JH, Heimes U, Heiermann E, Schlegel W, Nieschlag E, Schellong G. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer* 1990;65(6):1298-302.
 51. Shafford EA, Kingston JE, Malpas JS, Plowman PN, Pritchard J, Savage MO, et al. Testicular function following the treatment of Hodgkin's disease in childhood. *Br J Cancer* 1993;68(6):1199-204.
 52. Clark ST, Radford JA, Crowther D, Swindell R, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy for Hodgkin's disease: a comparative study of MVPP and a seven-drug hybrid regimen. *J Clin Oncol* 1995;13(1):134-9.
 53. Horning SJ, Hoppe RT, Kaplan HS, Rosenberg SA. Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1981;304(23):1377-82.
 54. Mackie EJ, Radford M, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy for childhood Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1996;27(2):74-8.
 55. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Kasper C, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(13):890-6.
 56. Critchely MOD, Wallace WHB, Shalet SM, et al. Abdominal irradiation in childhood, the potential for pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:392-94.
 57. Wallace WH, Shalet SM, Crowne EC, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR, Price DA. Gonadal dysfunction due to cis-platinum. *Med Pediatr Oncol* 1989;17(5):409-13.
 58. Clayton PE, Shalet SM, Price DA, Jones PH. Ovarian function following chemotherapy for childhood brain tumours. *Med Pediatr Oncol* 1989;17(2):92-6.
 59. Clayton PE, Shalet SM, Price DA, Campbell RH. Testicular damage after chemotherapy for childhood brain tumours. *J Pediatr* 1988;112(6):922-6.
 60. Himelstein-Braw R, Peters H, Faber M. Influence of irradiation and chemotherapy on the ovaries of children with abdominal tumours. *Br J Cancer* 1977;36(2):269-75.
 61. Wallace WH, Shalet SM, Crowne EC, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989;1(2):75-9.
 62. Lahdenne P. Late sequelae of gonadal, mediastinal and oral teratomas in childhood. *Acta Paediatr* 1992;81(3):235-8.
 63. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet* 2005;365(9476):2014-23.
 64. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, 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):3227-32.
 65. Ron E, Modan B, Preston D, Alfandary E, Stovall M, Boice JD Jr. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiat Res* 1989;120(3):516-31.
 66. Fleming ID, Black TL, Thompson EI, Pratt C, Rao B, Hustu O. Thyroid dysfunction and neoplasia in children receiving neck irradiation for cancer. *Cancer* 1985;55(6):1190-4.
 67. Gleeson HK, Shalet SM. Endocrine complications of

- neoplastic diseases in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2001;13(4):346-51.
68. Crom DB, Kaste SC, Tubergen DG, et al. Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood cancer survivors. *Medical Pediatric Oncology* 1997;28:15-21.
 69. Metzger ML, Howard SC, Hudson MM, Gow KW, Li CS, Krasin MJ, et al. Natural history of thyroid nodules in survivors of pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(3):314-9.
 70. Metzger ML, Hudson MM, Somes GW, Shorr RI, Li CS, Krasin MJ, White race as a risk factor for hypothyroidism after treatment for pediatric Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24(10):1516-21.
 71. Livesey EA, Brook CG. Thyroid dysfunction after radiotherapy and chemotherapy of brain tumours. *Arch Dis Child* 1989;64(4):593-5.
 72. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM, Gattamaneni HR. Thyroid function after treatment of brain tumors in children. *J Pediatr* 1991;119(5):733-7.
 73. Beex L, Ross A, Smals A, Kloppenborg P. 5-fluorouracil-induced increase of total serum thyroxine and triiodothyronine. *Cancer Treat Rep* 1977;61(7):1291-5.
 74. Garnick MB, Larsen PR. Acute deficiency of thyroxine-binding globulin during L-asparaginase therapy. *N Engl J Med* 1979;301(5):252-3.
 75. Chin D, Sklar C, Donahue B, Uli N, Geneiser N, Allen J, et al. Thyroid dysfunction as a late effect in survivors of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: a comparison of hyperfractionated versus conventional radiotherapy. *Cancer* 1997;80(4):798-804.
 76. van Santen HM, Vulsma T, Dijkgraaf MG, Blumer RM, Heinen R, Jaspers MW, 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(8):3657-63.
 77. Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Poulsen HS, Müller J. A population-based study of thyroid function after radiotherapy and chemotherapy for a childhood brain tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):136-40.
 78. Tamura K, Shimaoka K, Friedman M. Thyroid abnormalities associated with treatment of malignant lymphoma. *Cancer* 1981;47(11):2704-11.
 79. Pasqualini T, Iorcansky S, Gruñeiro L, Diez B, Pavlovsky S, Sackmann-Muriel F, et al. Thyroid dysfunction in Hodgkin's disease. *Cancer* 1989;63(2):335-9.
 80. Rao SD, Frame B, Miller MJ, Kleerekoper M, Block MA, Parfitt AM. Hyperparathyroidism following head and neck irradiation. *Arch Intern Med* 1980;140(2):205-7.
 81. Cohen J, Gierlowski TC, Schneider AB. A prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood. *JAMA* 1990;264(5):581-4.
 82. Schneider AB, Gierlowski TC, Shore-Freedman E, Stovall M, Ron E, Lubin J. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(1):254-7.
 83. Freedman DB, Shannon M, Dandona P, Prentice HG, Hoffbrand AV. Hypoparathyroidism and hypocalcaemia during treatment for acute leukaemia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284(6317):700-2.
 84. Talvensaaari KK, Lanning M, Tapanainen P, Knip M. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(8):3051-5.
 85. Brennan BMD, Rahim A, Blum WF, et al. Hyperleptinemia in young adults following cranial irradiation in childhood growth hormone deficiency or leptin insensitivity? *Clin Endocrinol* 1999;50:163-69.
 86. Murray RD, Brennan BM, Rahim A, Shalet SM. Survivors of childhood cancer: long-term endocrine and metabolic problems dwarf the growth disturbance. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(433):5-12.
 87. Arikoski P, Komulainen J, Riiikonen P, Voutilainen R, Knip M, Kröger H. Alterations in bone turnover and impaired development of bone mineral density in newly diagnosed children with cancer: a 1-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(9):3174-81.
 88. Clayton PE, Shalet SM, Price DA. Growth response to growth hormone therapy following craniospinal irradiation. *Eur J Pediatr* 1988;147(6):597-601.