

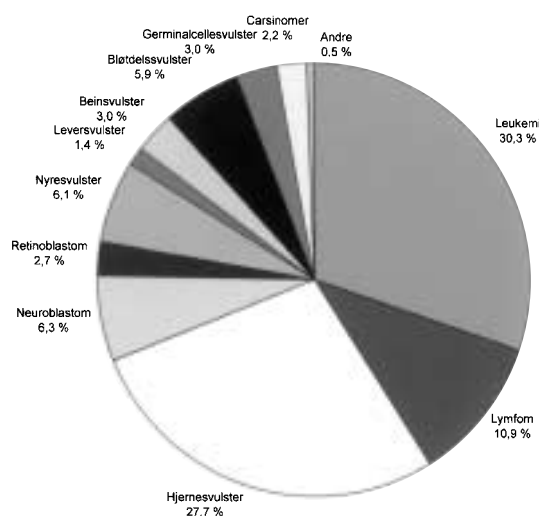
Vekstforstyrrelser og endokrine forstyrrelser ved barnekreft

Svein Kolmannskog^{1,2}, Per Eirik Hæreid²

²Barneklubben, Regionsykehuset i Trondheim, 7006 Trondheim

Innledning

Kreft hos barn er en sjelden sykdom. I Norge får omlag 130 barn (alder < 15 år) hvert år diagnosen kreft (1). Den prosentvise fordelingen mellom de forskjellige gruppene går fram av figur 1. Leukemier er den største gruppen, og utgjør 35-40 nye tilfeller årlig i vårt land. Hjernesvulster er den nest største gruppen med 30-35 årlige nye tilfeller, og er den



Figur 1. Prosentvis fordeling av de 12 vanligste diagnosegruppene innen barnekreft (alder < 15 år) i Norden 1985-94 (modifisert fra referanse 1).

¹: Korrespondanse til:
Professor Svein Kolmannskog
Barneklubben
Regionsykehuset i Trondheim,
7006 Trondheim
Tlf: 73868256
Fax: 73867322
E-post: svein.kolmannskog@medisin.ntnu.no

største solide svulsttypen. De andre gruppene solide svulster er sjeldne, fra mindre enn ett til 8 tilfeller per år (1).

For de fleste barnekreftformene har det vært en betydelig forbedring i mulighetene for å bli helbredet. Framgangen startet på slutten av 1960-tallet og tidlig på 1970-tallet (2). Det siste 10-året har vi nådd en platåfase. I de vestlige land kan vi regne med at omlag 70 % av hele barnekreftgruppen oppnår langtidsoverlevelse (3). Framgangen skyldes en kombinasjon av forbedrede diagnostiske og operative muligheter, strålebehandling, forbedret støttebehandling, og dessuten bruk av multimodal kjemoterapi.

Det er altså flere og flere som overlever kreft som barn. De som blir helbredet har også et langt gjenværende livsløp. Prevalensen blir derfor stadig økende. I år 1990 var det regnet ut at 1 av 1000 unge voksne (15-45 år) var langtidsoverlevende av kreft i barnealderen, og det antas at i år 2012 vil 1 av 250 av den yngre befolkning ha gjennomgått en kreftsykdom som barn (3).

Behandlingstiden for barnekreft kan variere fra noen uker til flere år. Målet med behandlingen er varig helbredelse med minst mulig senskader, av så vel fysisk som psykisk art. Den første tiden etter at behandlingen er over, er man mest fokusert på å finne tegn på evt. tilbakefall av sykdommen. Ettersom tiden går, er det senskadene av sykdommen og/eller behandlingen som vil være i fokus. Det er mange forskjellige former for senskader, avhengig av hvilken sykdom barnet har hatt og hvilken behandling som har blitt gitt. Vekstforstyrrelser og/eller endokrine forstyrrelser er en av hovedformene av senskader som disse barna kan være utsatt for.

I tabell 1 er hovedpunktene i behandlingen av barnekreft ført opp. Langvarig og systema-

Tabell 1

Hovedprinsipper i behandling av barnekreft

- kirurgisk behandling
- strålebehandling
- cytostatika/corticosteroider
- støttebehandling
- oppfølging:
 - oppdage residiv
 - oppdage senskader
 - behandle senskader

tisk oppfølging er en svært viktig del av totalomsorgen for denne pasientgruppen. Pediatrisk barneonkolog er den naturlige koordinator og den som bør ha hovedansvaret for oppfølgingen, men alle barneleger bør ha en del kunnskaper om problemstillingen. I tillegg må barneleger med interesse for endokrinologi og vekstforstyrrelser være med i teamet som har ansvar for disse barna/ungdommene.

Faktorer som kan affisere veksten/gi endokrine forstyrrelser ved barnekreft

Som tabell 2 viser er det mange faktorer som kan påvirke veksten og/eller gi endokrine forstyrrelser hos et barn/ungdom som har eller har

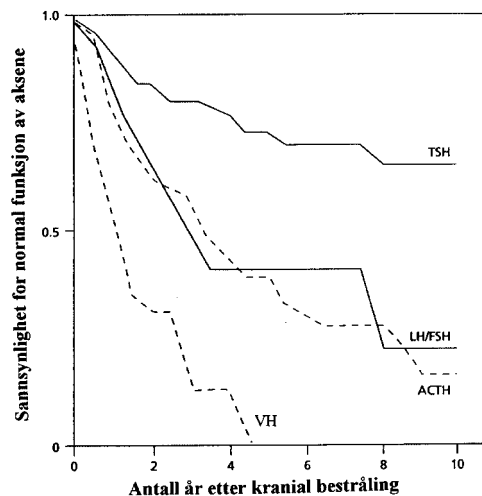
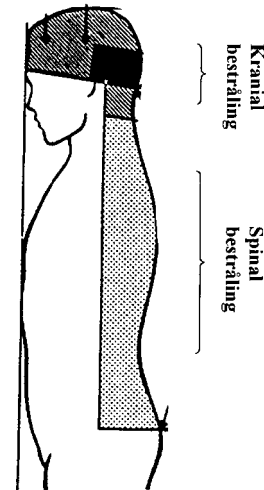
Tabell 2

Hva kan affisere veksten ved barnekreft?

- sykdommen:
 - lokalisasjonen
 - utbredelsen
 - "metabolitter"
- ernæringssvikt
- cytostatika/corticosteroider
- bestråling
- tidlig/sent innsettende pubertet

hatt kreft. Er f.eks. en svulst lokalisert i hypofysen eller i hypothalamus, er det selvsagt at veksten kan affiseres ved at en eller flere av de hypothalamisk-hypofysære aksene kan svikte. Tilstrekkelig ernæring vet vi er en forutsetning for at et barn skal vokse adekvat. Ved mange

Figur 2. Eksempel på hvordan et barn med medulloblastom i bakre skallegrøp blir bestrålt både mot hjernen (kranial bestråling) og mot spinalcolumna (spinal bestråling). 30-35 Gy gis mot hele hjernen og 20 Gy ekstra mot stedet hvor tumor har vært lokalisert, dessuten 30-35 Gy mot spinalkanen.



Figur 3. Kurver som antyder sannsynligheten for normalfungering av de forskjellige hypothalamiske-hypofyse-aksene etter at kranial bestråling har blitt gitt for en hjerne-svulst. Modifisert fra referanse 7. TSH= thyreoidestimulerende hormon. LH/FSH= luteiniserende/folikkelstimulerende hormon. ACTH= adrenocorticotrop hormon. VH= veksthormon.

kreftformer er mangel på næring eller dårlig utnyttelse av næringsstoffene et problem. Systemisk bruk av store doser glukokortikoider over lang tid er en viktig del av mange behandlingsprotokoller ved barnekreft. Dette gir redusert lengdetilvekst under behandlingsperioden. Det er også mulig at cytostatika i seg selv kan ha en direkte veksthemmende effekt (4). Det er hevdet at cytostatika kan influere på somatomedinsystemet og ha direkte effekt på vekstsonene (5).

Bestråling er fortsatt en viktig del av behandlingalternativene ved noen barnekreftformer, selv om det er betydelige bivirkninger og senskader forbundet med bruken. Ioniserende bestråling virker jo ved å ødelegge celler, og dette går også ut over normale celler som har med vekst og hormonproduksjon å gjøre. Ved akutt leukemi har man i mange land gitt profylaktisk bestråling mot centralnervesystemet (CNS) for å hindre at det skal oppstå det som benevnes som CNS-leukemi. I dagens behandlingsprotokoller i Norden er det imidlertid kun noen få med spesiell høy risiko for å utvikle CNS-leukemi som fortsatt utsettes for bestråling mot CNS (6). Ved noen av hjernevulstene er det fortsatt nødvendig å bestråle hjernen og evt. spinalkanalen for å hindre oppblussing av sykdommen, slik som ved medulloblastom og ependymom. Dette er illustrert i figur 2. Bestrålingen mot hypofyse/ hypothalamus-området vil da hos de fleste barn etter en varierende tid føre til forskjellige grader av funksjonssvikt, slik som utfall av veksthormonsekresjon og evt. utfall av de andre hypofyseaksene som illustrert i figur 3 (7).

En spinal bestråling (figur 2) vil gi et spinalt veksttap fordi strålingen skader ryggvirvlene direkte, og da spesielt selve vekstsonene (8). Det spinale veksttapet blir større jo yngre barnet er når det blir bestrålt. Studier har vist at et tap på over 9 cm kan oppstå dersom bestrålingen blir gitt når barnet er 1 år, og et tap på rundt 7 cm kan beregnes når bestrålingen finner sted når barnet er 5 år gammelt (8). Tapet kommer under puberteten, uavhengig av når bestrålingen fant sted, da det er i den perioden ryggen vokser mest (9). Et slikt spinalt veksttap vil føre til en dysproporsjonal vekst, overkroppen vokser mindre enn underekstremitetene (sitte- høyden øker ikke tilsvarende totale høyden). Den dysproporsjonerte veksten vil forverres

ved bruk av veksthormon, da veksthormon ikke kan påvirke den skaden som er oppstått i selve columna.

Både tidlig og seint innsettende pubertet kan være forbundet med enkelte former for barnekreft. En slik pubertetsforstyrrelse kan få stor betydning for hvilken slutthøyde barnet får. Årsakene til pubertetsforstyrrelsene kan være selve sykdommen som kan gi enten en sentral eller en perifer pubertas precox, eller forårsaket av behandlingen, slik som kirurgisk skade eller stråleskader som påvirker hypofyseaksene (10-12).

Det kan være vanskelig å si hvilke av faktorene som spiller størst rolle; ofte kan det være en kombinasjon av flere faktorer som kan gi barnet unormal tilvekst og/eller endokrine forstyrrelser.

Vanlige vekstforstyrrelser og endokrine forstyrrelser ved barnekreft

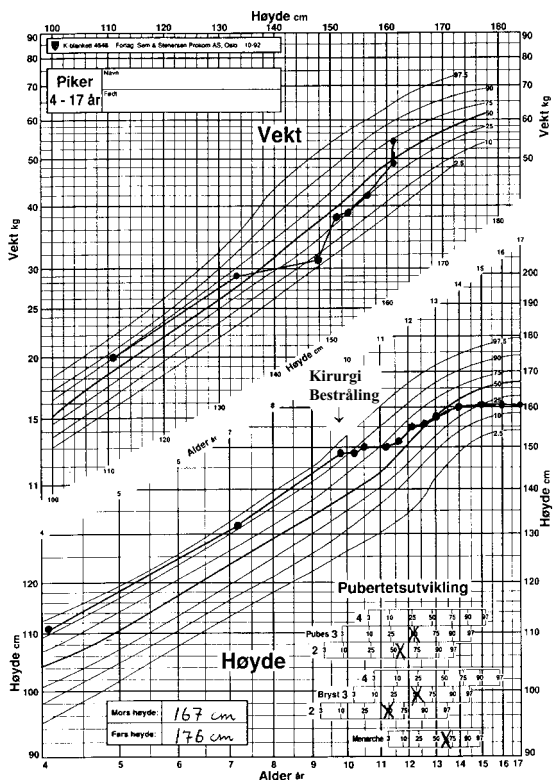
I tabell 3 er det satt opp de vanligste forstyrrelsene som vi kan regne med å møte når vi følger opp barn som har blitt behandlet for barnekreft. Tidlig innsettende pubertet kan oppstå ved hjernesvulster som affiserer LH/FSH-aksen, men er vanligere sett etter bestråling mot hjernen. Det har vist seg at det er hypothalamus som er mest følsom for bestråling (12). Noen leukemibarn må fortsatt få bestråling mot hjernen, og de er dermed utsatt for å komme i tidlig pubertet (13,14).

Er det derimot tegn på en perifer pubertas precox, må man lete etter en hormonproduse-

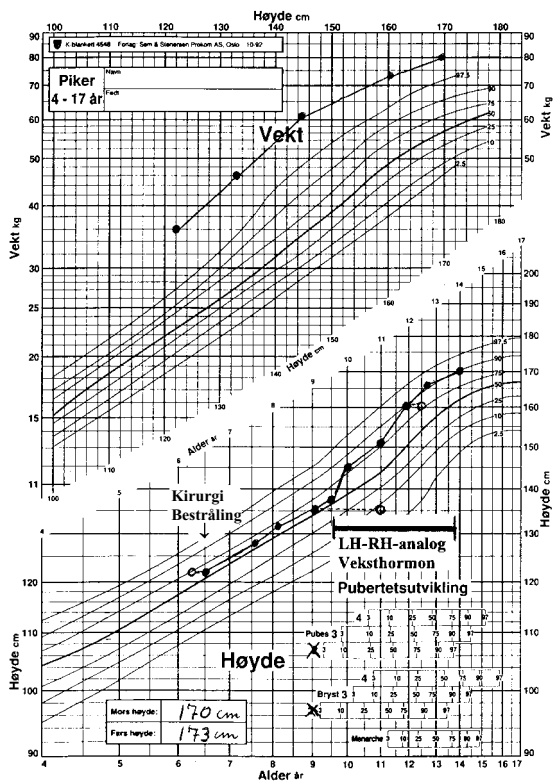
Tabell 3

Endokrine problemstillinger ved barnekreft

- tidlig/sent innsettende pubertet
- kortvoksthet
- hypofysesvikt
- hypothyreose
- gonadesvikt
 - hormonelt
 - infertilitet



Figur 4. Høyde- og vekt-percentilkurvene til en jente som knapt 10 år gammel fikk stilt diagnosen medulloblastom (malign tumor i bakre skallebrosj), ble makroskopisk radikalt operert og fikk postoperativt kraniospinal bestråling. Hun hadde normal pubertetsutvikling og skjelettmodningen tilsvarte kronologisk alder. Vekstsvikten skyldes hos henne veksthormonsvikt og et spinalt veksttap. Hun fikk ikke veksthormon, da det på det tidspunktet (>10 år siden) var usikkert om tilførsel av veksthormon ville øke faren for residiv av sykdommen. Hun har likevel oppnådd en slutt-høyde på 161 cm som ligger innenfor konfidensintervallet for midtforeldrehøyden (165 cm ± 10 cm). Hun substitueres med thyroxin og kjønnshormoner, da en kombinert primær og tertiær hypothyreose utviklet seg 6 år etter bestråling og gonadotropinsvikt 8 år etter bestråling. Hun vil bli vurdert for substitusjon med veksthormon nå i voksen alder.



Figur 5. Høyde- og vekt-percentilkurvene for en jente som 6,5 år gammel fikk diagnosen pilocytisk astrocytom, lokalisert supracellært mot hypothalamus. Tumor var inoperabel. Det ble gitt strålebehandling mot tumor (54 Gy). Hun fortsatte å vokse langs 50-percentilkanalen, men avanserte mye i skjelettalder i forhold til kronologisk alder, dessuten utvikling av sekundære kjønnskarakteristika like før 9-årsalder. Ved 9-årsalder viste utredning manglende veksthormonrespons og at puberteten var i gang. LHRH-analog og veksthormon ble gitt fram til 14-årsalder (selv med gjenværende resttumor), senere veksthormon i "voksensdoser". Hun har fortsatt normale ACTH og TSH-akser. Hun er overvektig, noe som er vanlig ved hypothalamiske skader. Åpen sirkel på figuren angir skjelettalder.

rende tumor, oftest da i abdomen. Sen innsettende pubertet kan også ses ved hjernesvulster som affiserer LH/FSH-aksen, og er da ledd i en hypofysesvikt.

Når det gjelder utfall av de forskjellige hypofyse/hypothalamusaksene kan de komme fra kort tid til flere år etter bestrålingen er gitt som vist i figur 3. Vår erfaring er at TSH-aksen oftere er affisert enn ACTH-aksen. En sentralt betinget ACTH-svikt vil sjelden gi alvorlig binyresvikt slik som Addisonkrise. Når det gjelder VH-aksen, er komplett veksthormonsvikt ofte forutgått av en fase med neurosekretorisk dysfunksjon. I figur 4 er vist et eksempel på et barn som vokste dårlig etter kraniospinal bestråling, noe som oppfattes som resultat av en veksthormonsvikt og et spinalt veksttap. Hjernebestrålte barn kan ha en kombinasjon av tidlig innsettende pubertet og samtidig forskjellige grader av VH-svikt. Tilveksten per år ser da tilsynelatende bra ut. Imidlertid kan skjelettmotningen ha akselerert betydelig. Dette er vist i figur 5.

En del barn med kreft utvikler hypothyreose, noe som nesten utelukkende er relatert til bestråling (12). Primær hypothyreose kan oppstå etter at thyreoideakjertelen har blitt utsatt for bestråling (i strålefeltet ved spinal bestråling eller ved bestråling av lymfoid vev som ved Hodgkin's sykdom) og sekundær/tertiær hypothyreose som kan oppstå etter hypofyse/hypothalamus har blitt bestrålt.

Gonadefunksjonen kan bli nedsatt hos barn med kreft, både etter visse cytostatika (spesielt alkylende stoffer) og etter bestråling. Strålingen kan skade gonadene direkte eller via forstyrrelser av gonadotropinaksen (12).

Endokrinologisk oppfølging og behandling

Alle barn med kroniske sykdommer bør ha regelmessig målinger av høyde og vekt, dessuten vurdering av pubertetsutviklingen. Dette er spesielt viktig for barn med kreft både under behandling og i lang tid etter avsluttet behandling. Det er vanlig at tilveksten blir nedsatt første året under leukemibehandling (ernæringsproblemer, høye doser steroider), men det blir vanligvis en opphentningsvekst senere i behandlingsperioden (15).

Bestemmelse av skjelettalderen bør gjøres ved diagnosetidspunktet og senere årlig av barn som bestråles. Det er imidlertid viktig å være klar over at puberteten kan være mer avansert enn skjelettalderen skulle tilsi. Thyreoideafunksjonen bør evalueres hvert halvår hos dem som er disponert for utvikling av hypothyreose. Det er forskjellig praksis om barn med mistenkt veksthormonsvikt etter hjernebestråling skal VH-utredes eller ikke. Noen setter disse barna på substitusjonsbehandling når det har gått minst to år etter behandling og tilveksten indikerer veksthormonsvikt, når andre årsaker til vekstsvik er utelukket. Vi pleier imidlertid å gjøre veksthormonutredning når vekstsvikt oppstår, og benytter da anledningen også til å teste ut ACTH-aksen samtidig. Før behandling med veksthormon oppstartes, må barnet og foreldrene forklares at bruk av veksthormon kan gi noe dysproporsjonert vekst når spinalkanalen har blitt bestrålt.

Som nevnt er flere av disse barna disponert for utvikling av tidlig innsettende pubertet. Det kan da være aktuelt å behandle dem med pubertetsutsettende medikamenter inntil man har kontroll over høydetilveksten, evt. i kombinasjon med veksthormon dersom veksthormonsvikt foreligger (illustrert i figur 5).

Ved manglende gonadefunksjon må det gis nødvendig substitusjon når man har kontroll med sluttøyden.

Er det farlig å gi veksthormon ved barnekreft?

Det har vært engstelse for at bruk av veksthormon øker faren for at barnet kan få tilbakefall av sin cancer. Japanske forskere rapporterte i 1988 at det var flere barn som brukte veksthormon som utviklet akutt leukemi (16). Disse observasjonene har ikke blitt bekreftet i senere store internasjonale studier (17-19). I dag konkluderes det med at bruk av veksthormon ikke gir økt leukemiforekomst, og at bruk av veksthormon ved veksthormonsvikt ikke fører til økt residivfare etter at et barn er ferdigbehandlet for hjernesvulst (20). Det er likevel viktig at data på barn som er disponert for utvikling av nye maligniteter og dessuten utsatt for tilbakefall av sin cancer, blir samlet i databaser for å få endelige svar på disse spørsmålene.

Når det gjelder å gi veksthormon til et barn

etter bestråling av hjernen, har det vært vanlig praksis å vente til det har gått 1-2 år etter behandlingen er ferdig før veksthormonbehandling oppstartes. Rasjonalet for det har vært at de fleste har en viss veksthormonsekresjon den første tiden etter bestråling er fullført, og at de fleste residivene som kommer, vil oppstå i løpet av de første årene.

Hva kan gjøres for å gi optimal vekst?

Til en del barn med kreft kan man fortsatt ikke unngå å gi strålebehandling, men det forsøkes å

reduere bestrålingen for visse kreftformer og å avskjerme følsomme endokrine områder.

Mange tidligere rapporter som har omtalt effekten av veksthormon til barn som har fått bestråling mot hjernen, har vist nedslående resultater (21-23). Med høyere veksthormondoser er bedre tilvekst oppnådd (24). Med tillegg av LHRH-analoger for å forsinke pubertetsutviklingen hos hjernebestrålte barn som går i tidlig pubertet, er ytterligere tilvekst oppnådd (25,26). Det er også viktig ikke vente for lenge med behandling når vekstsvikt oppstår.

Referanser

1. Gustafsson G, Langmark F, Pihkala U, de Verdier B, Aasvang GM. Childhood cancer in the Nordic countries. Report on epidemiology and therapeutic results from registries and working groups. NOPHO annual meeting, Kuopio, 1997.
2. Hammond GD. The cure of childhood cancers. *Cancer* 1986; 58: 407-13.
3. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. 3. utg. Philadelphia/New York: Lippincott-Raven Publishers. 1997.
4. Roman J, Villaizan CJ, Garcia-Foncillas J, et al. Growth and growth hormone secretion in children with cancer treated with chemotherapy. *J Pediatr* 1997; 131: 105-12.
5. Price DA, Morris MJ, Roswell KV et al. The effects of anti-leukemic drugs on somatomedin production and cartilage responsiveness to somatomedin in vitro. *Pediatr Res* 1981; 15: 1553.
6. Gustafsson G, Kreuger A, Clausen N et al. Intensified treatment of acute childhood lymphoblastic leukaemia has improved prognosis, especially in non-high-risk patients: the Nordic experience of 2648 patients diagnosed between 1981 and 1996. *Acta Pædiatr* 1998; 87: 1151-61.
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: 53-61.
8. Shalet SM, Gibson B, Swindell R et al. Effect of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child* 1987, 62: 461-4.
9. Borgström B, Bolme P. Growth and growth hormone in children after bone marrow transplantation. *Horm Res* 1988; 30: 98-100.
10. Brauner R, Chernichow P, Rappaport R. Precocious puberty after hypothalamic and pituitary irradiation in young children. *N Eng J Med* 1984; 311: 920.
11. Winter RJ, Green OC. Irradiation-induced growth hormone deficiency, blunted growth response and accelerated skeletal maturation to growth hormone therapy. *J Pediatr* 1985; 106: 609-12.
12. Shalet SM. Endocrine consequences of treatment of malignant disease. *Arch Dis Child*. 1989, 64: 1635-41.
13. Davies HA, Didcock E, Didi M et al. Growth, puberty and obesity after treatment for leukemia. *Acta Pædiatr*. 1995; (suppl 411): 45-50.
14. Leiper AD, Stanhope R, Kitching P et al. Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1107-12.
15. Marky I, Samuelsson BO, mellander L et al. longitudinal growth in children with Non-Hodgkin's lymphoma and children with acute lymphoblastic leukemia: compa-

- risson between unirradiated and irradiated patients. *Med Ped Oncol* 1991; 19: 96-9.
16. Watanabe S, Tsunematsu Y, Fujimoto J et al. Leukemia in patients treated with growth hormone. *Lancet* 1988,i: 1159.
 17. Allen DB,. Safety of human growth hormone therapy: current topics. *J Pediatr* 1996; 128: 8-13.
 18. Allen DB, Rundle AC, Graves DA et al. Risk of leukemia in children with human growth hormone: review and reanalysis. *J Pediatr* 1997; 131: 32-6.
 19. Stahnke N. Leukemia in growth-hormone-treated pateints: an update. *Horm Res* 1992; 38 (suppl 1): 56-62.
 20. Moshang T. Use of growth hormone in children surviving cancer. *Med Ped Oncol* 1998; 31: 170-2.
 21. Herber SM, dunsmore IR, Milner RDG. Final stature in brain tumors other than craniopharyngeoma: Effect of growth hormone. *Hormone Res* 1985; 22: 63-7.
 22. Romshe CA, Zipf WB, Miser J et al. Evaluation of growth hormone release and growth hormone treatment in children with cranial irradiation associated short stature. *J Pediatrics* 1984; 104: 177-81.
 23. Shalet SM, Whitehead E, Chapman EJ et al. The effects of growth hormone therapy in children with radiation.induced growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand* 1981; 4: 609-12.
 24. Lannering B, Albertsson-Wikland K. Improved growth response to GH treatment in irradiated children. *Acta Pædiatr Scand* 1989; 78: 562-7.
 25. Adan L, Souberbielle JC, Zucker JM et al. Adult height in 24 patients treated for growth hormone deficiency and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 229-33.
 26. Adan L, Sainte-Rose C, Souberbielle JC et al. Adult height after growth hormone (GH) treatment for GH deficiency due to cranial irradiation. *Med Ped Oncol* 2000; 34: 14-9.