



## Revisão

# Protocolo de seguimento e revisão da literatura: sequelas endócrinas em longo prazo após tratamento de doença oncológica na idade pediátrica



Eduarda Resende<sup>a,\*</sup>, Margarida Ferreira<sup>b</sup>, Maritza Sá<sup>c</sup> e Silvestre Abreu<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Interna de Formação Específica de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia do Hospital Central do Funchal, Funchal, Ilha da Madeira, Portugal

<sup>b</sup> Assistente Graduada de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia do Hospital Central do Funchal, Funchal, Ilha da Madeira, Portugal

<sup>c</sup> Assistente Hospitalar de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia do Hospital Central do Funchal, Funchal, Ilha da Madeira, Portugal

<sup>d</sup> Diretor de Serviço de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia do Hospital Central do Funchal, Funchal, Ilha da Madeira, Portugal

## INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

### Historial do artigo:

Recebido a 2 de outubro de 2014

Aceite a 24 de novembro de 2014

On-line a 15 de junho de 2015

### Palavras chave:

Carcinoma  
Radioterapia  
Quimioterapia  
Criança  
Sequelae  
Endócrinas

### Keywords:

Carcinoma  
Radiotherapy  
Chemotherapy  
Child  
Sequelae  
Endocrine

## R E S U M O

Nas últimas três décadas a taxa de sobrevivência de crianças diagnosticadas com neoplasia maligna aumentou dramaticamente e resultou numa grande população de sobreviventes de doença oncológica na idade pediátrica. Atualmente, com a ajuda de quimioterapia, radioterapia, cirurgia e outros tratamentos, estima-se uma taxa de sobrevivência global aos cinco anos de cerca de 80%.

No caso concreto de Portugal existem por ano cerca de 350 novos casos de cancro em crianças e adolescentes até 18 anos e a taxa de sobrevivência é de cerca de 75%.

Assim, impõe-se saber reconhecer e tratar os efeitos secundários dos tratamentos empregados, tanto precoces como tardios; os problemas endócrinos encontram-se entre os mais frequentes, com repercussão em nível de crescimento, puberdade, fertilidade, composição corporal, densidade mineral óssea e da glândula tiroidea.

O objetivo dos autores é fazer uma breve revisão da literatura no que diz respeito às sequelas endocrinológicas em longo prazo dos vários tipos de tratamento e estabelecer um esquema de rastreio e seguimento para esses doentes.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Follow-up guidelines and literature review: late endocrine sequelae after treatment of oncologic disease in pediatric age

## A B S T R A C T

In the last three decades the survival rate of children diagnosed with cancer improved dramatically, resulting in a large population of childhood cancer survivors. Currently, with the help of chemotherapy, radiotherapy, surgery and other treatments the global 5-year survival rate approaches 80%.

In the case of Portugal there are about 350 new cases of cancer diagnosed in children between 0 and 18 years and the survival rate is about 75%.

So it must be able to recognize and treat the therapy-related early and late effects; the endocrine disturbs are very frequent, with repercussion in growth, puberty, fertility, corporal composition, bone density and thyroid gland.

The aim of the authors is to do a brief revision of the literature regarding the late endocrine sequelae of the several kinds of treatments and to establish a screening and follow-up scheme to these patients.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondência: Avenida do Amparo, Edifício Monumental Residence, 1B-AA, 9000-783 Funchal. Tel.: +919387755.  
Correio eletrónico: [edu.bene84@gmail.com](mailto:edu.bene84@gmail.com) (E. Resende).

## Introdução

A patologia oncológica pediátrica é a primeira causa de morte não acidental nas crianças em Portugal. Estima-se que sejam diagnosticados cerca de 350 novos casos por ano e que a taxa de sobrevivência ronde os 75% (dados do Portal de Oncologia Pediátrica [Pipop]).

O registo Eurocare-5,<sup>1</sup> que monitora a sobrevivência à patologia oncológica, evidencia que os avanços nas terapêuticas antineoplásicas resultaram num aumento de sobrevida em longo prazo. No entanto, essas mesmas terapêuticas não são inócuas e finalizado o tratamento impõe-se a necessidade de monitorar os doentes para detectar precocemente efeitos secundários, que poderão aparecer anos e até décadas após o seu término.

A patologia endócrina está entre as patologias mais frequentemente encontradas nos sobreviventes de cancro: um estudo recente,<sup>2</sup> que usa os Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers of Children's Oncology Group (COG-LTFUG), reporta alterações endócrinas em cerca de 58% dos doentes tratados. As COG-LTFUG<sup>3</sup> foram inicialmente desenvolvidas em 2003 com o objetivo de propor recomendações de vigilância em sobreviventes de patologia oncológica na idade pediátrica, de acordo com o risco inerente a cada caso. Para isso baseiam-se em vários parâmetros, como a idade e o sexo da criança, o tipo de neoplasia maligna primária, o tratamento efetuado, os potenciais efeitos adversos em longo prazo e o tempo decorrido após término da terapêutica. Só deverão ser usadas pelo menos dois anos após a finalização da terapêutica antineoplásica e o seu objetivo não é fazer um seguimento relacionado com a neoplasia maligna primária, mas sim com possíveis sequelas em longo prazo dos tratamentos aplicados.

Assim, o objetivo dos autores é fazer uma breve revisão das sequelas endócrinas em longo prazo inerentes a diferentes tipos de tratamento e elaborar um protocolo de rastreio e seguimento de crianças sobreviventes de doença oncológica.

## Sequelas hipotálamo-hipofisárias

A irradiação craniana tem várias sequelas no nível do hipotálamo e da hipófise, sobretudo em crianças mais novas (não se aconselha a crianças com menos de três anos). Os tumores do sistema nervoso central (SNC) são a patologia mais frequentemente associada a tratamento com radioterapia (RT) craniana nessa faixa etária; no entanto, outros tumores que impliquem irradiação corporal total como preparação para transplante de medula óssea são também uma causa importante de RT craniana nessas faixas etárias.

Os efeitos secundários da RT dependem da dose total, do número de fracionamentos, do tempo de recuperação tecidual entre doses (é aconselhável < 2 Gy por sessão e não mais de cinco sessões semanais) e do local a irradiar.<sup>4,5</sup>

A secreção de hormônio de crescimento (GH) é a mais sensível à radiação, seguida das gonadotrofinas, do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e do hormônio tirotrófico (TSH).<sup>5</sup>

### Déficit de hormônio de crescimento

Pode dever-se tanto à RT como a efeito direto de tumor do SNC (por efeito de massa ou por tratamento cirúrgico). Tumores que necessitem de doses muito elevadas de RT, como o meduloblastoma ou o glioma ótico, têm um risco de déficit de GH muito elevado nos 10 anos após a terapêutica<sup>6</sup>. O déficit de GH é dependente da dose e do tempo: quanto maior é a dose de radiação e quanto mais tempo tiver passado desde a sua administração, maior o risco de déficit de GH<sup>6</sup>. No entanto, o déficit de GH pode aparecer com doses totais tão baixas como 10 a 12 Gy.<sup>7</sup>

A irradiação corporal total associada a transplante de medula óssea é empregue em diversas neoplasias e é também uma causa importante de déficit de GH.<sup>8</sup>

No entanto, o déficit de GH não é a única causa implicada nas alterações do crescimento: a má nutrição tão comum nesses doentes, as lesões da coluna vertebral (por RT à espinal medula em tumores como meduloblastomas eependimomas), a corticoterapia e períodos de imobilização prolongada, disfunção tiroidea associada e eventualmente a presença de puberdade precoce são todos fatores que influenciam a estatura final da criança.<sup>9</sup> Os efeitos da quimioterapia são controversos: alguns estudos demonstraram que a QT associada à RT espinal agrava as expectativas de estatura na idade adulta.<sup>10,11</sup>

A RT espinal provoca muitas vezes uma diminuição irreversível do crescimento vertebral, o que poderá alterar as proporções corporais<sup>12</sup> – alterações no quociente entre a estatura em ortostatismo e na posição de sentado.

É aconselhado monitorar a cada seis meses o crescimento, a altura, o peso, o índice de massa corporal (IMC) e o estado pubertário e seguir a criança até atingimento da altura final prevista.

Se se altera a velocidade de crescimento (< 4 a 5 cm por ano) e/ou a criança segue um percentil inferior ao 3 ou existe cruzamento de percentis, terá indicação para efetuar doseamento de *Insulin-like growth-factor* (IGF-1), *Insulin-like growth factor binding protein 3* (IGFBP3), função tiroidea, Raios X de mão e punho não dominantes (idade óssea) e prova de estimulação de GH quando necessário.<sup>13</sup>

A prova padrão-ouro para estabelecer o diagnóstico de déficit de GH é a prova de hipoglicemia insulínica<sup>14</sup>. No entanto, há quem pondere se os estudos de secreção espontânea de GH (níveis médios de GH nas 24 horas, análise de pulsatilidade) poderiam ser mais úteis que os testes farmacológicos clássicos; existe até uma forma de déficit parcial de GH denominada *disfunção neurosecretora de GH* e que se caracteriza por uma resposta normal aos testes de estímulo, mas com diminuição da secreção espontânea de GH, notadamente em alturas de maior demanda, como é o caso da puberdade.<sup>15</sup>

De recordar que a prova de hipoglicemia insulínica não é aconselhável em crianças mais novas ou em risco de ter convulsões. Assim, se a prova de hipoglicemia insulínica não puder ser executada (risco da criança ou falta de apoio com monitoração cardíaca e pessoal treinado), então a dedução da carência de GH deverá ser feita com outros dados, notadamente informação relativa à história clínica, corte de percentis e dados analíticos (IGF-1) e imagiológicos (idade óssea).

De acordo com o consenso de 2003<sup>16</sup>, a falta de resposta num único teste em doentes que tenham recebido RT craniana é suficiente para estabelecer o diagnóstico de déficit de GH; no entanto, os pontos de corte estabelecidos (10, 5 ou 3 ng/ml), a sua interpretação e a sua utilidade diagnóstica são temas bastante controversos.<sup>17</sup>

Se há indicação para instituir tratamento com GH, deve esperar-se pelo menos dois anos após fim do tratamento antineoplásico e a dose a administrar é entre 0,025 e 0,035 mg/Kg/dia.<sup>18</sup>

É sempre importante recordar que o tratamento com GH está contraindicado nos casos de neoplasia ativa; um trabalho<sup>19</sup> baseado no *Childhood Cancer Survivor Study* concluiu que os sobreviventes de cancro tratados com GH não têm maior risco de recidiva dos seus tumores primários nem de mortalidade, embora tenham maior risco de segundas neoplasias, especialmente aqueles com antecedentes de leucemias ou linfomas. Outro estudo, o *National Cooperative Growth Study* (NCGS),<sup>20</sup> chega a uma conclusão semelhante, embora em ambos a radioexposição tenha sido considerada o fator de risco mais importante para o desenvolvimento dessas segundas neoplasias. O risco de segundas neoplasias parece diminuir à medida que aumenta o tempo de seguimento.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3278295>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3278295>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)