

# Hypophysis dysfunctio irradialt beteganyagban

DR. NEMES ORSOLYA

PTE KK I SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA

XXV. PANNON ENDOKRIN CLUB HÉTVÉGE  
SIKLÓS, 2018. OKTÓBER 12-13.

## Miért fontos?

- ▶ Progresszív és irreversibilis neuroendokrin működészavar
- ▶ A leggyakoribb késői szövődmény a craniális, hypophysis vagy fej-nyaki radiotherápián átesett betegeknél
- ▶ A hypothalamus-hypophysis működészavar gyakorisága hosszú távon elérheti a 80%-t
- ▶ Érintheti a növekedést, a testösszetételt, a csontrendszer kialakulását, a fertilitást, a szexuális működéseket, a fizikai és lelki egészséget
- ▶ A hypopituitarismus fokozott morbiditással és mortalitással jár

# Miért késik a diagnosis?

- ▶ A hypophysis elégtelenség széles időintervallumban alakulhat ki
- ▶ A tünetek gyakran nem jellegzetesek
- ▶ Hosszú időn át rendszeres endokrin vizsgálatok indokoltak
- ▶ A diagnosztikai ajánlások ma még hiányosak

## Kiket érinthet?

- ▶ Agytumrok, haematológiai malignitások miatt craniális radioterápiában részesülők
- ▶ Agresszív-invazív hypophysis tumorok miatt irradiáltak
- ▶ Fej-nyaki tumorok (sinus, orr, garat) miatt kezelték
- ▶ A sikeres onkológiai kezelések következtében növekszik a túlélési arány

# Irradiations károsodás patofiziológiája

- ▶ Csak részben ismert
  - ▶ Direkt sejtkárosító hatás
  - ▶ Vaszkuláris károsodás
  - ▶ Fibrosis
  - ▶ Krónikus gyulladás
  - ▶ Hypophysis műtét után gyakoribb
- ▶ Életkortól függő érzékenység (GH hiány gyermekkorban, ACTH, LH hiány felnőttkorban)
- ▶ > 40 Gy felett mind a hypothalamus, mind a hypophysis károsodik
- ▶ Hypothalamus – hyperprolactinaemia, elhúzódó válasz a stimulációs tesztekben
- ▶ Hypophysis - Csökkent válasz a hypothalamikus stimuláló hormonokra

# Az irradiáció dózisának jelentősége

- ▶ A GH termelés a legsebezhetőbb, ezt követi a gonadotropinok, az ACTH majd a TSH elégtelen termelése
- ▶ Konvencionális sugárkezelésnél, ha a dózis  $<40$  Gy, általában csak GH hiány alakul ki, főleg gyermekeknél
- ▶ Nagyobb sugárdózisoknál ( $>50$  Gy, nasopharyngealis carcinoma, basis tumorok) korai és multiplex adenohypophysis elégtelenség jelentkezik

# Várható hormonhiányok dózis szerint

Irradiáció típusa	Tumor típusa	Hormonhiány gyakorisága
Teljes test besugárzás (7-16 Gy)	Leukémia, lymphoma	Izolált GHD a pubertas során
Profilaktikus craniális irrad (18-24 Gy)	Leukémia, lymphoma	Izolált GHD gyermekekben 30%, felnőttben nem
		GHD pubertásban
		Hiperaktív CRH-ACTH tengely
Cranialis irrad (30-50 Gy)	<b>Extrasellaris agytumorok</b>	Pubertas praecox lányokban
		GHD 30-100%, életkortól és dózistól függően
		Pubertas praecox mk. nemben
		LH, FSH hiány >20%
		TSH hiány 3-9%
		ACTH hiány 3%
		Hyperprolactinaemia 5-20% nőkben

Darzy KH. Curr Opin Endocrinol Diab Obes 2013. 20: 342.

# Várható hormonhiányok dózis szerint

Irradiáció típusa	Tumor típusa	Hormonhiány gyakorisága
Intenzív craniális irradiat. (50-70 Gy)	<b>Nasopharyngealis cc, basis tumorok</b>	GHD 5 év után csaknem 100%
		Gonadotrop hiány 20-50%
		TSH hiány 60%
		ACTH hiány 27-35%
		Hyperprolactinaemia 20-50%
Hypophysis radiotherapia (30-50Gy)	Hypophysis és parasellaris tumorok	GHD 5 év után csaknem 100%
		Gonadotrop hiány 10 év után 60%
		TSH hiány 10 év után 30%
		ACTH hiány 10 év után 60%
		Hyperprolactinaemia 20-50%

Darzy KH. Curr Opin Endocrinol Diab Obes 2013. 20: 342.

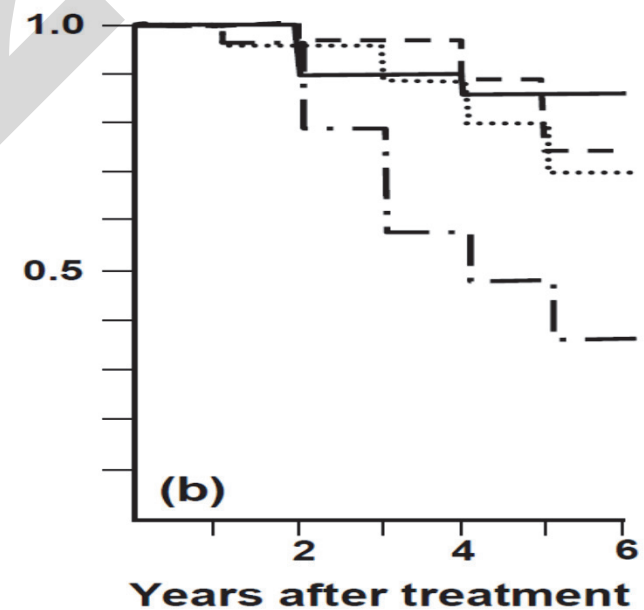
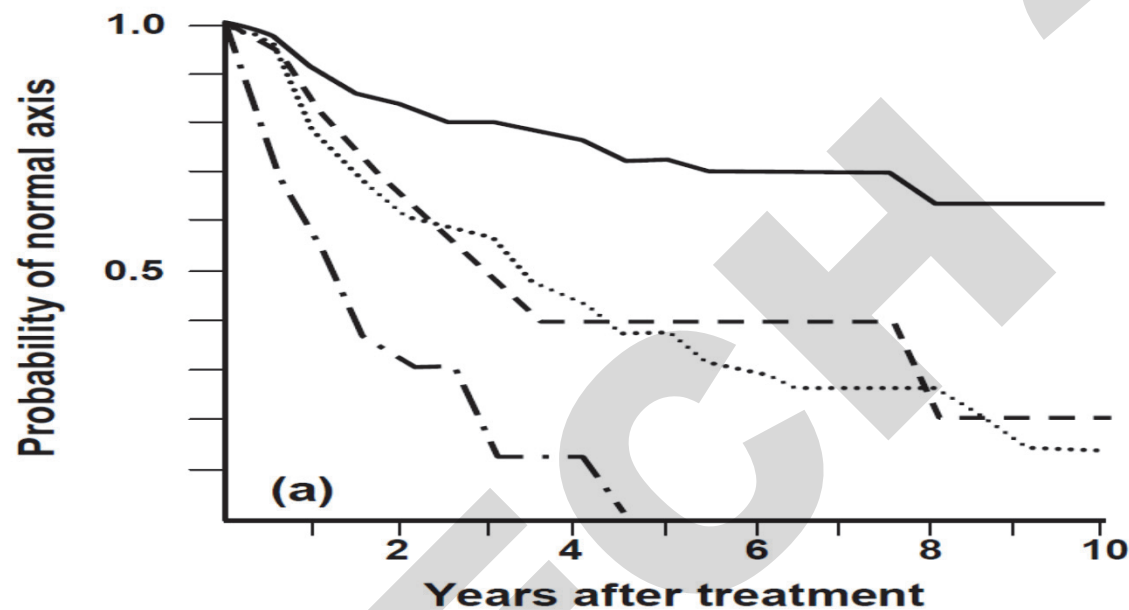


# Irradiation dose – hypophysis tengelyek

Mean dose to hypothalamus	Time to development of GH deficiency	Effect on LH and FSH	TSH deficiency	ACTH deficiency
10–15 Gy	Unknown			
15–20 Gy	60 months	Precocious puberty, in girls more than in boys	Rare	Rare
25–30 Gy	36 months	Precocious puberty, equally in girls and boys		
30 Gy			Possible	Possible in brain tumour survivors especially, or in patients with other pituitary hormone deficiencies
42–60 Gy		LH and FSH deficiency possible CRI doses >30 Gy		
>60 Gy	12 months		Very likely	

Crowne E és mtsai *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 568–76

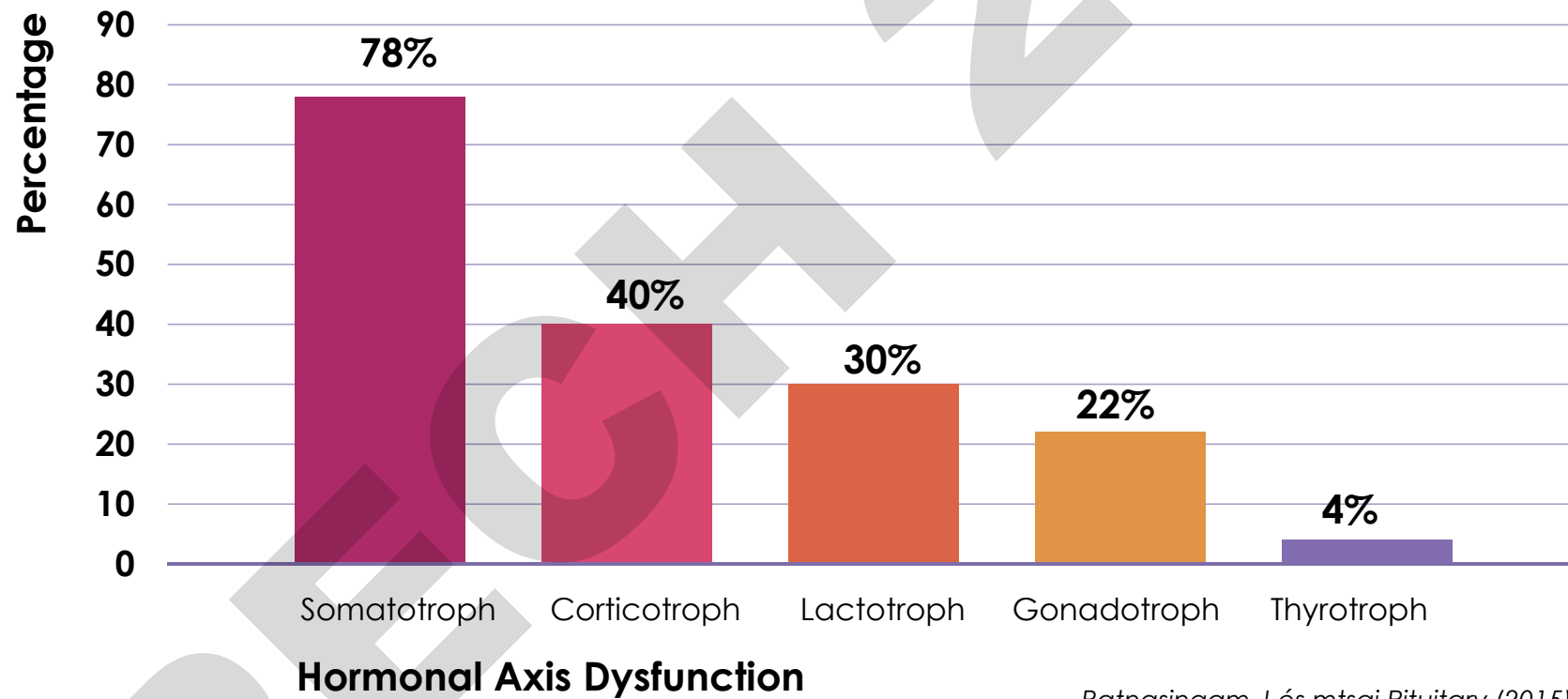
# Az egyes hormontengelyek normális működésének esélye élethossziglan hypophysis adenoma és nasopharyngealis carcinoma sugárterápiája esetén



- - - - - GH  
 - - - - - Gonadotrophins  
 . . . . . ACTH  
 ——— TSH

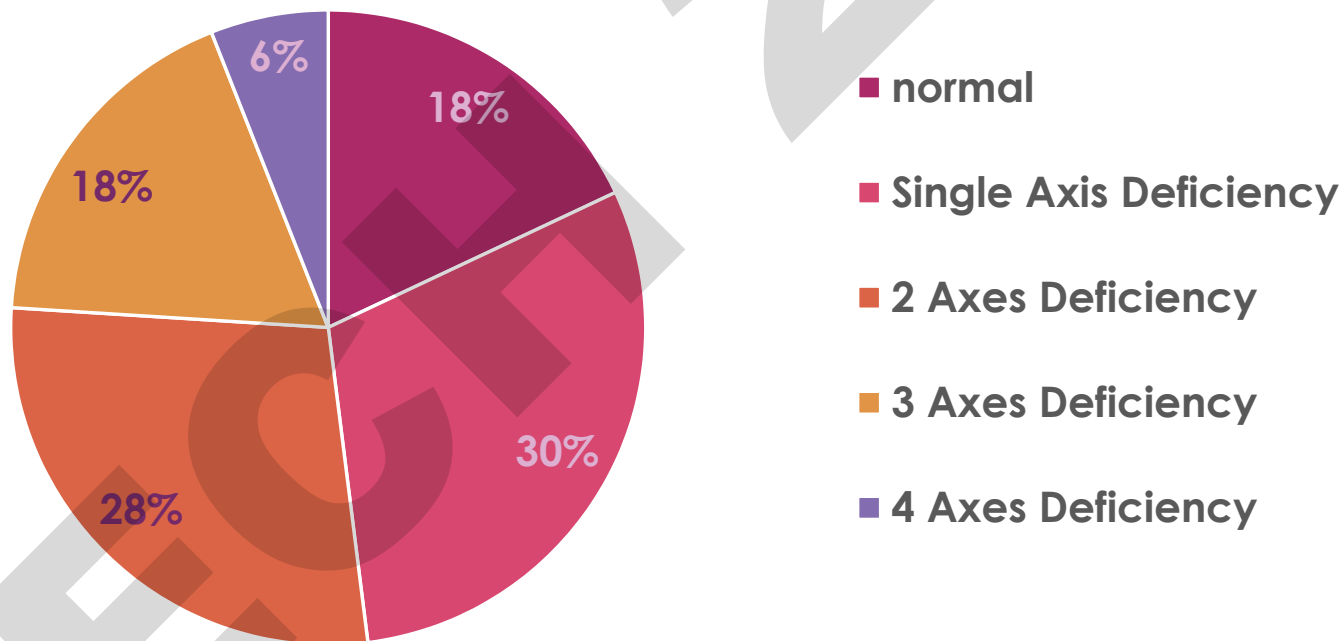
*Littley et al. Q. J. Med. 70 (1989) 145–160,  
 Lam et al. Q. J. Med. 78 (1991) 165–176.*

# H-P működészavar nasopharyngealis carcinoma túlélői között N=50, medián 8 év követés



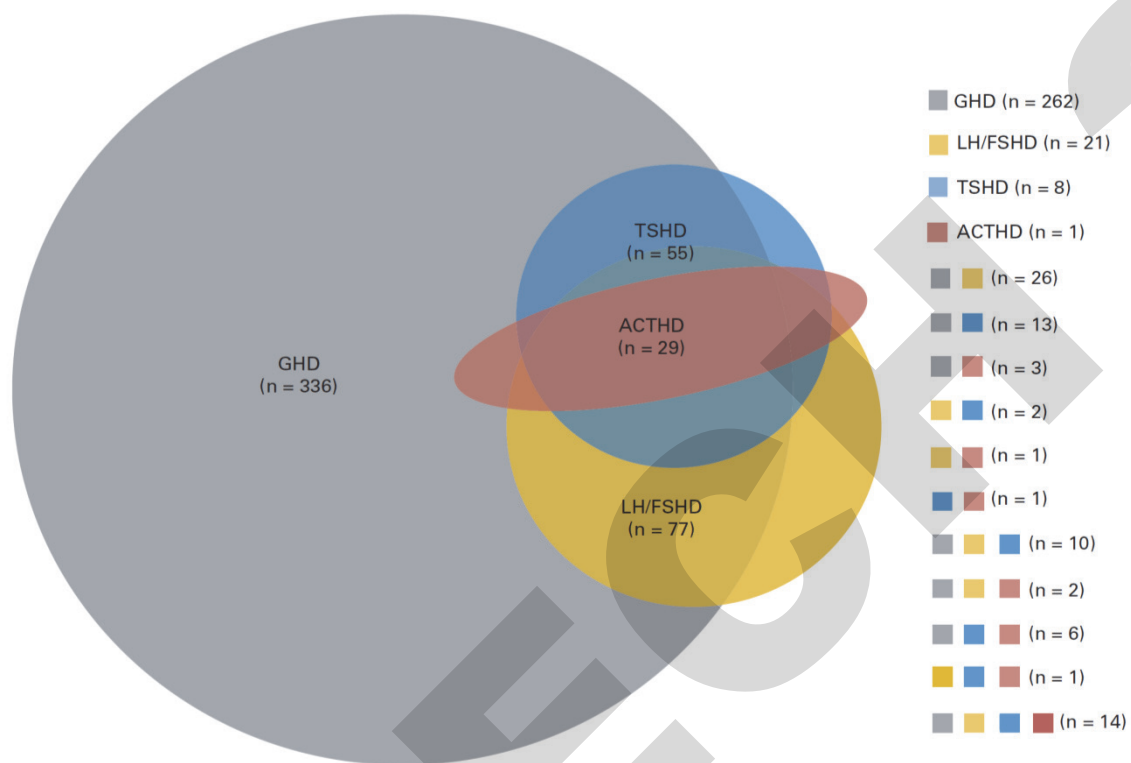
Ratnasingam J és mtsai Pituitary (2015) 18:448-455

# H-P működészavar nasopharyngealis carcinoma túlélői között N=50, medián 8 év követés



Ratnasingam J és mtsai Pituitary (2015) 18:448–455

# Adenohypophysis dysfunctio kialakulása felnőtt korban gyerekkori agyi irradatiót követően N: 748 – 27.3 év



- ▶ **GHD:** 46,5%,  
nem kezelt: 99,7% >22 Gy
- ▶ **LH/FSHD:** 10,8%,  
nem kezelt: 78,5% >22 Gy  
férfi nem, obesitas,  
kaukázusi rassz
- ▶ **TSHD:** 7,5% >30 Gy  
kaukázusi rassz
- ▶ **ACTHD:** 4,0% > 30 Gy

# Saját adataink

- ▶ Szűrőprogram 2017 óta a sella régiót is érintő, de nem hypophysis célú irradiációs kezelés hosszú távú endokrin következményeinek felmérésére
- ▶ Fül-Orr-Gégészeti Klinika és Idegsebészeti Klinika részvételével
- ▶ Betegszám: 42, FOG-i betegek: 28 fő, idegsebészeti betegek: 14 fő.
- ▶ Átlag életkor az irradiatio kezdetén: 54.3 év volt (54.6 / 53.8 év)
- ▶ Irradiatio és az első endokrin szűrés között átlagosan eltelt idő: 3.05 év (3 hó-11 év)
- ▶ Férfi/nő arány: 57/42 % volt , FOG: férfi dominancia (71.4%), agyi benignomák: női dominancia (71.4%)

# Tumortípusok

## Fej-nyaki

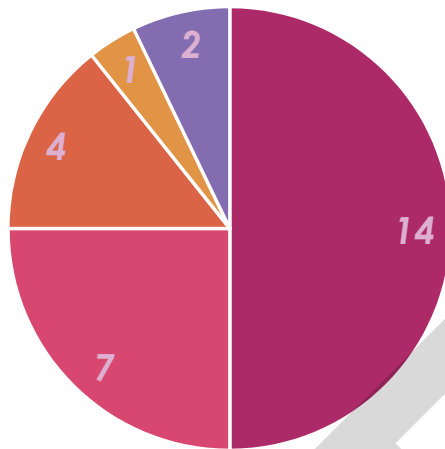
- ▶ Nasopharyngealis cc.: 12
- ▶ Orr melléküreg cc.: 10
- ▶ Epipharynx tu.: 4
- ▶ Orr bemeneti laphám cc.: 1
- ▶ Orr basocell. cc.: 1

## Koponyaűri

- ▶ Meningeoma: 10
- ▶ Schwannoma: 2
- ▶ Chordoma: 1
- ▶ Meningenoma+Schwannoma: 1

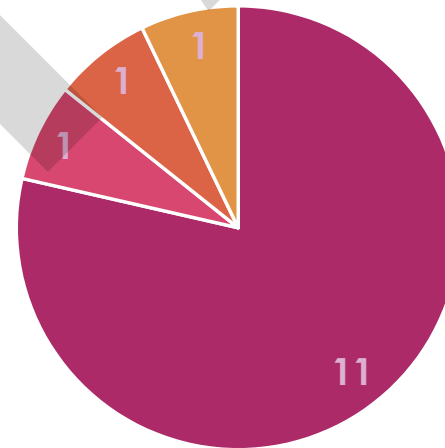
# A besugárzás típusai

FOG



- IMRT
- Konformális
- Telecobalt
- Elektron
- Nincs adat

AGYI



- Frakcionált sztereotaxiás
- Gamma-kés
- Sztereotaxiás sugársebészet
- Gamma-kés+frakcionált sztereotaxiás



# Endokrin tesztek

## Alap hypophysis functio felmérés

- ▶ TSH, FT4
- ▶ LH, FSH, E2/T
- ▶ PRL
- ▶ GH, IGF1
- ▶ Kortizol, ACTH

## GH/ACTH rezerv felmérése

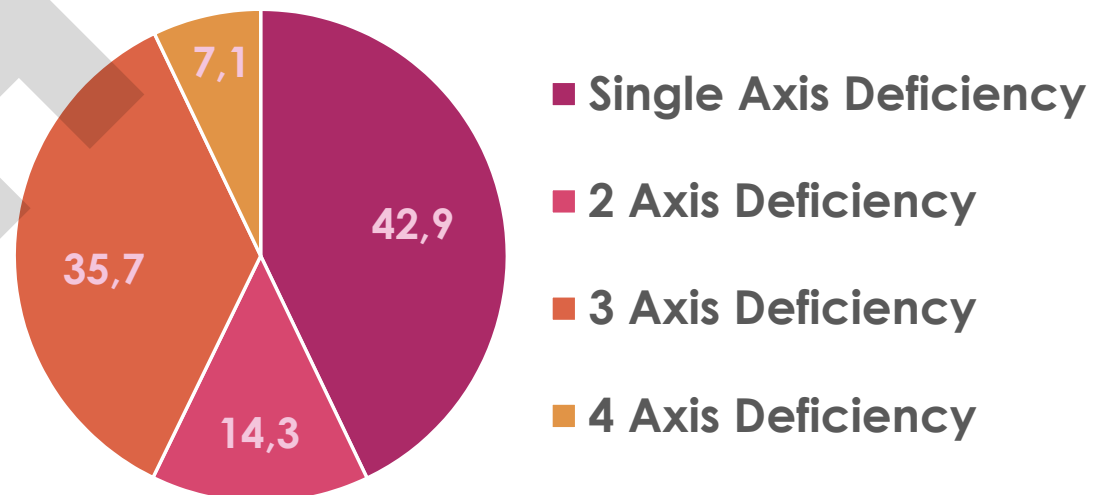
- ▶ ITT
- ▶ Glucagon teszt
  
- ▶ GH cut off: 3 ng/ml
- ▶ Kortizol cut off: 500 nmol/l

# Post-irradiation hypophysis dysfunction

## Hypophysis dysfunctio

- ▶ 33 %-ban alakult ki
- ▶ Agyi irradiatio: 4 fő/14
- ▶ FOG irradiatio: 10 fő/28

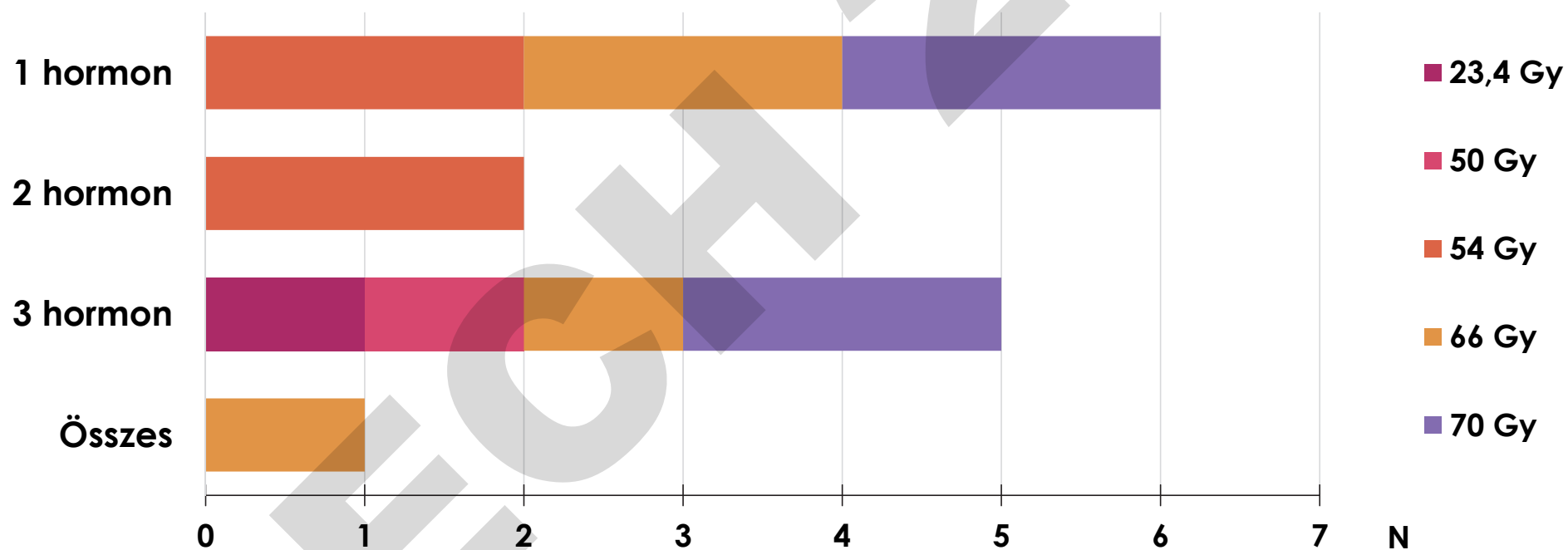
## Hypophysis elégtelenség súlyossága



# Hormonhiányok megoszlása



# Hypophysis tengelyhiányok a sugárdózis függvényében



# Összefoglalás

- ▶ A craniális irradiáció leggyakoribb endokrin szövődménye az izolált növekedési hormon hiány, amely gyermekekben már 10 Gy alkalmazásánál is előfordulhat
- ▶ Diabetes insipidusra nem kell számítani
- ▶ A sugárkezelés által okozott hypopituitarismus irreverzibilis és progresszív
- ▶ Gyermekek- és felnőttkorban egyaránt szükséges rendszeres endokrin vizsgálat és indokolt esetben hormonpótlás
- ▶ Az endokrin ellenőrző vizsgálatok időintervalluma függ az alkalmazott dózistól, a kezelés óta eltelt időtől, a beteg életkorától és a klinikai képtől
- ▶ A jelenleginél nagyobb figyelmet kell fordítani a malignus betegségek túlélőinél az endokrin következményekre

# Köszönet

- ▶ PTE KK Idegsebészeti Klinika: Dr. Horváth Zsolt
- ▶ PTE KK Fül-Orr-Gégészeti Klinika: Dr. Nepp Nelli
- ▶ PTE KK I Belgyógyászati Klinika: Dr. Mezősi Emese  
Dr. Bajnok László  
Dr. Bódis Beáta  
Dr. Rucz Károly  
Tulézi Krisztina ovh.

**Köszönöm a figyelmet!**