

Terapia hormonem wzrostu u pacjentów po leczeniu przeciwnowotworowym w dzieciństwie i wieku nastoletnim

Prof.dr hab.n.med. Anna Wędrychowicz

Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum Kraków
Oddział Endokrynologii Dzieci i Młodzieży

Zatwierdzone przez Oddział Onkologii i Hematologii
Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie

Od Autorki:

Jednym z możliwych odległych powikłań endokrynologicznych u osób wyleczonych z choroby nowotworowej jest zaburzenie funkcjonowania przysadki mózgowej. Najczęstszą dysfunkcją przysadki po terapiach onkologicznych jest niedostateczne wydzielanie przez nią hormonu wzrostu (GH). Niedobór hormonu wzrostu poza widocznym zaburzeniem procesów wzrastania ma znaczący wpływ na jakość życia. Poza działaniem stymulującym wzrastanie odpowiada za ogólną kondycję organizmu poprzez udział w regeneracji komórek istotnie wpływając na tkankę kostną, mięśniową i tłuszczową. GH ma ważne działanie metaboliczne regulując gospodarkę węglowodanową, syntezę białek i utylizację tłuszczu.

Zarówno u dzieci i młodzieży jak i osób dorosłych odpowiada za poczucie zdrowia w rozumieniu psychicznym i fizycznym. Terapia hormonem wzrostu u osób wyleczonych z nowotworów obrosła wieloma mitami, które nie znajdują uzasadnienia w rzetelnych badaniach naukowych. Zatem u osób, które mają wskazania do terapii hormonem wzrostu wątpliwości co do nieskuteczności bądź niebezpieczeństwa terapii rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu (rhGH) powinny być rozwiane w oparciu o wieloletnie doświadczenie ekspertów prowadzących tą terapię.

Przygotowana broszura ma odpowiedzieć na różne pytania dotyczące terapii hormonem wzrostu u pacjentów po leczeniu onkologicznym w dzieciństwie i wieku nastoletnim.

1. Jakie są objawy niedoboru hormonu wzrostu po leczeniu przeciwnowotworowym w dzieciństwie?

Zahamowanie wzrostu, czyli zwolnienie tempa wzrastania, które skutkuje w przyszłości niedoborem wzrostu /niskorosłością.

2. Jakie są inne, poza zaburzeniem procesu wzrastania objawy niedoboru hormonu wzrostu?

Są one niespecyficzne i istotnie wpływają na jakość życia również w dorosłości [1]:

- spowolniony metabolizm,
- zmęczenie,
- niski poziom energii,
- zwiększona ilość brzusznej tkanki tłuszczowej,
- nadwaga/otyłość,
- hiperlipidemia,
- zmniejszona masa mięśniowa,
- zmniejszenie gęstości mineralnej kości,
- zmniejszenie wydolności serca [2].

3. Czy każda niskorosłość będąca powikłaniem leczenia onkologicznego powinna być leczona hormonem wzrostu?

Niedobór hormonu wzrostu jest jedną z przyczyn niskorosłości u pacjentów po przebytych w dzieciństwie leczeniu onkologicznym. Należy pamiętać, że są też inne, w tym endokrynologiczne przyczyny niskorosłości. Należą do nich niedobór hormonów tarczycy i nadmiar hormonów sterydowych, często stosowanych w terapii nowotworów.

Przejściowe zaburzenia wzrastania obserwuje się również w okresie zaburzeń odżywiania u pacjentów w trakcie terapii przeciwnowotworowej. Przyczyną niskorosłości mogą być również terapie przeciwnowotworowe, które bezpośrednio wpływają na strefy wzrostu kości blokując stymulujące wzrost działanie GH, zaburzają symetrię wzrastania i prowadzą do dysproporcji ciała w przyszłości.

4. Jakie są rodzaje niskorosłości u pacjentów wyleczonych z nowotworu w dzieciństwie?

SYMETRYCZNY DOCELOWY NISKI WZROST.

Czynniki ryzyka:

- radioterapia głowy/mózgu (niedoczynność przysadki, przedwczesne, wczesne dojrzewanie),
- inne endokrynopatie (pierwotna niedoczynność tarczycy, hipogonadyzm hipergonadotropowy/mieszany),
- niedożywienie,
- długotrwała kortykosterydoterapia,
- inhibitory kinazy tyrozynowej,
- retinoidy.

NIESYMETRYCZNY DOCELOWY NISKI WZROST (z zaburzeniami proporcji ciała).

Czynniki ryzyka:

- radioterapia – w tym: napromienianie całego ciała (TBI, ang. total body irradiation),
- radioterapia głowy/mózgu, kręgosłupa, klatki piersiowej, brzucha i miednicy,
- metaboliczna choroba kości,
- złamania kompresyjne kręków.

5. Które elementy terapii przeciwnowotworowej są czynnikami ryzyka niedoboru hormonu wzrostu?

Radioterapia i chirurgia:

- guz lub operacja obejmująca region podwzgórzowo-przysadkowy,
- napromieniowanie okolicy podwzgórzowo-przysadkowej,
- napromieniowanie całego ciała (TBI).

Czynniki zwiększające to ryzyko:

- młodszy wiek w trakcie leczenia,
- operacja w regionie nadsiodłowym/okolicy podwzgórzowo-przysadkowej,
- wyższa dawka napromieniania (szczególnie $\geq 18\text{Gy}$),
- napromienianie przed przeszczepieniem (szczególnie napromienianie OUN przed przeszczepieniem), dawka frakcjonowana $\geq 12\text{ Gy}$, TBI w pojedynczej frakcji (szczególnie $\geq 10\text{ Gy}$).

Niedobór hormonu wzrostu po radioterapii obejmującej okolicę podwzgórzowo-prysadkową występuje znacznie częściej niż niedobór innych hormonów przysadki [3].

Ryzyko niskorosłości po leczeniu onkologicznym zależy od rodzaju wyleczonego nowotworu i wieku, w którym nowotwór został rozpoznany.

Ryzyko niskorosłości zależne od rodzaju wyleczonego nowotworu

- ~ 10% po leczeniu ostrej białaczki [4],
- 21% po leczeniu guzów mózgu.

Częstość niedoboru GH po leczeniu guzów mózgu zależy od rodzaju leczonego nowotworu i zastosowanego protokołu terapeutycznego.

- 82% po leczeniu medulloblastoma w 20-letniej obserwacji [5],
- 62% dzieci po leczeniu czaszkiogardlaka (tj. u 427 z 687 badanych) i 38% dorosłych po leczeniu czaszkiogardlaka (tj. u 138 z 360 badanych) [6],
- 52,9% dzieci po leczeniu guzów mózgu z medianą wieku w momencie diagnozy choroby 6,7 (0-18) lat [7],
- 61% u osób młodych z medianą wieku 21,7 (15,1-33,8) lat leczonych zarówno terapią protonową jak i fotonową [8],
- w porównaniu z grupą kontrolną obejmującą rodzeństwo, u dzieci po przebytym leczeniu guza mózgu, ryzyko wystąpienia niedoboru hormonu wzrostu jako późnego skutku, tj. 5 lub więcej lat po diagnozie, było ponad 270-krotnie wyższe [9].

Ryzyko niskorosłości zależne jest od wieku, w którym rozpoznano chorobę nowotworową [10].

Docelowy wzrost < 10 centyla na siatkach wzrostowych stwierdzono u:

- 53% pacjentów zdiagnozowanych w wieku < 5 rż,
- 46% zdiagnozowanych w wieku 5-9 rż,
- 26% zdiagnozowanych w wieku 10-20 rż.

6. Jaki wpływ na proces wzrastania mają nowoczesne terapie przeciwnowotworowe? ^[11]

6.1 Inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL (np. imatinib, dasatinib, nilotinib) zaburzą proces wzrastania w kilku mechanizmach:

- przerywają specyficznie drogi sygnałów odpowiedzialnych za wzrost komórek i ich proliferację (nowotwory z zaburzeniem BCR-ABL),
- nioselektywnie działają na kinazy proteinowe odpowiedzialne za namnażanie chondrocytów,
- nioselektywnie oddziałują na przekazywanie sygnału GH/IGF-1 zaburzając efekt promujący wzrastanie.

6.2 Retinoidy – skracają czas rośnięcia ^[12]

Kwas cis-retinowy znacznie przyspiesza wiek kostny skracając tym samym czas efektywnego działania hormonu wzrostu na proces wzrastania.

6.3. Terapia protonowa

Wbrew oczekiwaniom terapia protonowa nie zmniejsza ryzyka zaburzeń wzrastania w porównaniu do radioterapii “tradycyjnej”, fotonowej ^[13].

6.4 Leki biologiczne

Nie są znane jeszcze efekty działania leków biologicznych stosowanych w onkologii dziecięcej na wzrost ostateczny.

6.5 Immunomodulatory

Pojawiły się doniesienia o zapaleniu przysadki po immunomodulatorach (ipilimumab) – co zwiększa ryzyko centralnej niedoczynności nadnerczy, będącej stanem zagrożenia życia. Wpływ immunomodulatorów na wydzielanie GH nie jest znany.

7. Jakie badania powinny być wykonywane w celu wykrycia zaburzeń wzrastania u dzieci po przebytych leczeniu onkologicznym?

Monitorowanie wzrastania i dojrzewania jest badaniem obowiązującym całą populację pediatryczną. Zwiększona częstość monitorowania wzrastania w porównaniu do populacji ogólnej obowiązuje w następujących grupach wyleczonych z choroby nowotworowej:

- u pacjentów: po napromienianiu całego ciała przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych,
- u pacjentów, którzy leczeni byli w wieku < 5 lat,
- u pacjentów leczonych w wieku 5-10 lat przy zbyt małym przyroście masy ciała oraz po długotrwałej kortykosterydoterapii.

Zasady monitorowania rozwoju somatycznego

- wywiad: ocena stanu odżywienia co 6 miesięcy do czasu zakończenia wzrastania, potem jeden raz w roku.
- badanie fizykalne: ocena w skali Tannera co 6 miesięcy do zakończenia dojrzewania płciowego; wzrost, masa ciała, BMI co 6 miesięcy do czasu zakończenia wzrastania, potem jeden raz w roku.
- u pacjentów po napromienianiu kręgosłupa (w tym napromienianiu całego ciała przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, po radioterapii klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy) konieczny jest pomiar długości siedzeniowej.

Alternatywnie do długości siedzeniowej można:

- zmierzyć wymiar dolny (od spojenia łonowego do podłoża) i wymiar górny (poprzez odjęcie wymiaru dolnego od wysokości ciała),
- wykonać pomiar sięgu (rozpiętości) ramion i odnieść go do wysokości ciała – w ten sposób oszacować skrócenie wzrostu wtórne do napromieniania kręgosłupa.

UWAGA!

U pacjentów z rozpoczętym dojrzewaniem płciowym (przedwczesnym, wczesnym), działanie hormonów płciowych (skok wzrostowy) może maskować niedobór GH. Ważne jest odniesienie do prognozy wzrostu rodziców (MPH, *ang. mid-parental height*).

8. Jak przebiega diagnostyka niedoboru GH u pacjentów po leczeniu przeciwnowotworowym? ^[11]

Diagnostyka konieczna jest u pacjentów z guzami okolicy podwzgórzowo-przysadkowej i pacjentów po radioterapii ≥ 18 Gy (guzy mózgu, guzy noso-gardzieli, chłoniaki, ostre białaczki).

- zalecane są testy stymulacyjne jak w populacji ogólnej (powyżej 2 rż.; inne wartości docelowe u osób dorosłych, otyłych),
- złotym standardem jest test z insuliną (powyżej 5 rż)*, zalecany jest też test z glukagonem.

* W wielu ośrodkach nie wykonuje się go z uwagi ryzyko ciężkiej glikemii mogące wystąpić u pacjentów w szczególności tych z wielohormonalną niedoczynnością przysadki.

- NIE ZALECA SIĘ testu nocnego,
- NIE ZALECA SIĘ testu z GH-RH, również w kombinacji z testem z arginina,
- NIE ZALECA SIĘ diagnostyki opartej jedynie na oznaczaniu IGF-1 *,
- u pacjentów z niedoborem trzech innych hormonów przysadkowych nie jest niekonieczna diagnostyka - w Polsce obowiązuje jeden test.

* Oznaczanie IGF-1 jest diagnostyką wstępną niedoboru GH, jednakże w interpretacji wyniku należy uwzględnić inne czynniki wpływające na jego wartość tj. stan odżywienia, choroby wątroby, nerek.

- u pacjentów z niedoborem trzech innych hormonów przysadkowych są inne zasady diagnostyki niedoboru GH,

*w Polsce obowiązuje jeden test stymulujący wyrzut GH.

- konieczna jest powtórna diagnostyka w wieku dorosłym u pacjentów leczonych w dzieciństwie z powodu izolowanej somatotropinowej niedoczynności przysadki.

9. Jakie są zasady terapii niedoboru GH po leczeniu przeciwnowotworowym?

Zasady terapii i jej monitorowania są identyczne jak u pacjentów z somatotropinową niedoczynnością przysadki bez choroby nowotworowej.

Początek terapii PO ROKU od zakończenia leczenia (w tym leczenia podtrzymującego). Wyjątek stanowią pacjenci z czaszkogardlakiem/przewodziakiem, u których terapię można rozpocząć po 3 miesiącach od zakończenia leczenia.

Co do wskazań i bezpieczeństwa stosowania rhGH u pacjentów z resztkową chorobą nowotworową istnieją rozbieżności pomiędzy endokrynologami i onkologami co definicji stabilności choroby resztkowej na podstawie neuro-obrazowania. Dlatego decyzję o terapii rhGH u pacjentów z przewlekłe stabilną chorobą nowotworową i czas jej rozpoczęcia podejmuje się zawsze indywidualnie wspólnie z onkologiem ^[14].

10. Jakie są inne elementy terapii zaburzeń wzrastania/niskorosłości u pacjentów po leczeniu przeciwnowotworowym poza stosowaniem hormonu wzrostu? ^[11]

1. Przy współwystępowaniu przedwczesnego dojrzewania płciowego i niedoboru hormonu wzrostu należy włączyć terapię długodziałającymi analogami GnRH.
2. W przypadku wielohormonalnej niedoczynności przysadki:
 - terapię należy rozpocząć od leczenia centralnej, niewydolności nadnerczy (grupę ryzyka stanowią pacjenci po radioterapii ≥ 30 Gy po 6 miesiącach oraz ≥ 18 Gy–30 Gy po 10 latach, na terapii imatinib i ipilimumab),
 - konieczna jest adekwatna substytucja L-tyroksyny równocześnie z terapią rhGH,
 - konieczne jest włączenie terapii hipogonadyzmu hipogonadotropowego w odpowiednim czasie (dziewczęta do 12 rż, chłopcy w 13 rż).
3. **NIE ZALECA SIĘ TERAPII rhGH w niesymetrycznych zaburzeniach wzrastania po radioterapii kręgosłupa.**
4. **NIE ZALECA SIĘ TERAPII rhGH u pacjentów leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej.**

11. Jakie są efekty terapii rhGH w długoletnich obserwacjach?

Wg obserwacji klinicznych potwierdzonych najnowszymi opracowaniami naukowymi pacjenci po leczeniu onkologicznym, u których stwierdza się niedobór GH, otrzymujący leczenie rhGH, odnoszą realne korzyści z tej terapii.

Wieloletnie doświadczenie pracy z pacjentami z niedoborem GH po leczeniu onkologicznym wskazuje, że brak decyzji o jego podawaniu skutkuje zahamowaniem tempa rośnięcia i nasilającym się z czasem niedoborem wzrostu.

Wprowadzenie terapii rhGH wyraźnie poprawia proces wzrastania szczególnie w pierwszym roku leczenia. Przy dobrej odpowiedzi na leczenie w ciągu pierwszego roku terapii pacjenci rosną w tempie 10–12 cm rok, czyli około 1 cm na miesiąc, a czasami nawet więcej, jeżeli w tym czasie obserwuje się postęp dojrzewania płciowego. Istotne znaczenie ma dobrze dobrana dawka rhGH, systematyczne, codzienne podawanie leku, równoczesne odpowiednie odżywienie i suplementacja brakujących innych hormonów. Na ostateczny wynik istotny wpływ ma rodzaj przebytej terapii onkologicznej zgodnie z informacjami podanymi powyżej.

Metaanaliza wyników terapii rhGH u wyleczonych z choroby nowotworowej z somatotropinową niedoczynnością przysadki / niedoborem hormonu wzrostu wskazuje jednoznacznie na istotną poprawę wzrostu w porównaniu do pacjentów nie leczonych rhGH średnio około 1 odchylenia standardowego tj. około 7 cm.

Analiza pokazała, że osiągnięty wzrost docelowy pacjentów leczonych rhGH zależny był od wielu czynników, takich jak: wiek w momencie zakończenia terapii nowotworowej, wzrost na początku terapii rhGH, przyrost wysokości po pierwszym roku leczenia rhGH, wiek w chwili diagnozy, wiek w trakcie radioterapii, dawka napromieniania, dawka rhGH, czy jednoczesne leczenie przedwczesnego dojrzewania.

Wyniki leczenia były gorsze u pacjentów po radioterapii kręgosłupa oraz u pacjentów z obecnością innych endokrynopatii [15].

Leczenie substytucyjne rhGH prowadzone u pacjentów, którzy zakończyli już wzrastanie* istotnie poprawiało ich jakość życia w stosunku do pacjentów nie leczonych [1].

*Kryterium przyjęte w Polsce to osiągnięcie wieku kostnego, czyli biologicznego 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców.

12. Czy są jakieś skutki uboczne terapii hormonem wzrostu?

Rekombinowany ludzki hormon wzrostu (rhGH), który wytwarzany jest tak, aby jak najbardziej przypominał naturalny GH, stosowany jest najczęściej w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu (GHD). To zastosowanie kliniczne traktowane jest jako substytucja, czyli podaż brakującego hormonu. Jednak stosowanie rozszerzyło się również na leczenie zespołu Turnera, zespołu Pradera-Williego (PWS), zespołu Noonana (jeszcze nie w Polsce), przewlekłej niewydolności nerek oraz niskorosłości wtórnej do zbyt niskich (< -2 odchylen standardowych) urodzeniowych parametrów (masy ciała i długości ciała noworodka) w odniesieniu do momentu zakończenia ciąży (tygodnia ciąży) (small for gestational age, SGA). Te wskazania kliniczne, w których stosowany jest GH są niezależne od jego niedoboru.

Chociaż korzyści terapeutyczne są dobrze udokumentowane, podawanie rhGH wymaga starannego monitorowania ze względu na potencjalne skutki niepożądane.

Należy jednak rozpatrywać te działania mając na uwadze istotne różnice we wskazaniach do terapii GH pomiędzy pacjentami z niedoborem GH i innymi, w których nie występuje niedobór GH.

Najczęstszymi objawami niepożądanymi związanymi z podawaniem GH są bóle głowy, bóle kostno-stawowe, ujawnienie się lub nasilenie skoliozy, niedoczynność tarczycy, nietolerancja glukozy z hiperinsulinizmem [16].

13. Jakie jest bezpieczeństwo onkologiczne terapii rhGH u pacjentów po leczeniu onkologicznym? ^[17]

Badania epidemiologiczne nie wskazują na rolę GH-IGF-I w powstawaniu nowotworów

- mimo, że w badaniach in vitro i modelach zwierzęcych wskazywano na rolę GH-IGF-1 w powstawaniu nowotworów,
- mimo, że zwiększoną karcynogenezę obserwuje się u pacjentów z akromegalią, przy czym nie wiadomo, czy większą rolę odgrywa tu GH czy IGF-1?

Metaanaliza 29 badań ^[15]

- 16 badań porównywało wyleczonych z choroby nowotworowej leczonych rhGH do wyleczonych, którzy nie byli leczeni rhGH (512 pacjentów, dawka rhGH 0,1 do 0,3 mg/kg/tydzień).

Terapia rhGH wiązała się z istotnym przyrostem wysokości ciała i nie miała wpływu na wystąpienie kolejnych nowotworów ani też nawrotu choroby nowotworowej.

- 13 badań porównywało wyleczonych z choroby nowotworowej leczonych rhGH z grupą osób zdrowych dobranych pod względem wieku i płci lub grupą pacjentów z idiopatyczną somatotropinową niedoczynnością przysadki leczonych rhGH, lub grupą osób zdrowych z niskim wzrostem.

Leczenie rhGH NIE jest związane z wyższym ryzykiem wznowy pierwotnej choroby nowotworowej.

Leczenie rhGH NIE związane jest z wyższym ryzykiem rozwoju kolejnych nowotworów.

Wpływ terapii rhGH na ryzyko rozwoju kolejnych nowotworów jest mniejszy niż wpływ czynników ryzyka zależnych od pacjenta i związanych z toksycznością terapii przeciwnowotworowej.

Leczenie rhGH NIE zwiększa ryzyka śmierci z powodu nowotworu.

14. Jakie jest bezpieczeństwo onkologiczne terapii rhGH u pacjentów po leczeniu guzów okolicy podwzgórzowo-przysadkowej? ^[18]

Germinoma

73 pacjentów z germinoma (med. wieku 15 lat) w czasie obserwacji ponad rok (med. czasu obserwacji 14 lat), w tym 16 pacjentów (21.9%) leczonych rhGH.

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości nawrotów choroby ani też rozwoju kolejnych nowotworów pomiędzy pacjentami leczonymi i nie leczonymi rhGH.

Ponadto czas remisji i czas całkowitego przeżycia nie różnił się pomiędzy tymi dwoma grupami pacjentów ^[19].

Czaszkogardlak/Przewodziak

We wszystkich grupach wiekowych nie było różnicy w progresji choroby pomiędzy pacjentami z chorobą rezydualną leczonych rhGH (29%) i pacjentami z chorobą rezydualną nie leczonych rhGH (47%) po 15 latach obserwacji ^[20].

Nie ma zwiększonego ryzyka nawrotu choroby rozpoznanej w dorosłości po leczeniu neurochirurgicznym u 89 pacjentów leczonych rhGH przez więcej niż 7 lat ^[21].

15. Jakie jest ryzyko zaburzeń metabolicznych w trakcie terapii rhGH u pacjentów po leczeniu przeciwnowotworowym?

Terapia rhGH wiązała się z poprawą lub nie miała wpływu na ryzyko rozwoju cukrzycy, na profil lipidowy i rozwój zespołu metabolicznego, wiązała się natomiast z istotną poprawą jakości życia.

U osób dorosłych* objawami niedoboru GH są: przewlekłe zmęczenie, wzrost tkanki tłuszczowej na brzuchu, przybór masy ciała, mniejsza energia życiowa, hiperlipidemia [1,18].

*Po zakończeniu terapii hormonem wzrostu promującej wzrastanie wykonuje się rediagnozykę. Jeżeli stwierdza się na jej podstawie ciężki niedobór hormonu wzrostu pacjenci wymagają leczenia substytucyjnego rhGH do końca życia. W Polsce takie leczenie możliwe jest od listopada 2020 roku.

16. Jakie są efekty terapii rhGH w długoletnich obserwacjach?

Badanie przeprowadzono w kohorcie 15 809 pacjentów (średni czas obserwacji 5,3 lat) [18]

- 606 zgonów (3,8%) (146 z powodu nowotworów, 71 z powodu chorób serca/naczyniowych, 48 z powodu zaburzeń naczyniowo-mózgowych).
- częstość występowania nowotworów de novo była porównywalna z częstością w populacji ogólnej (standardowy współczynnik zachorowalności 0,92; 95% CI, 0,83–1,01).
- ryzyko rozwoju nowotworu de novo było istotnie niższe u pacjentów z idiopatyczną/wrodzoną somatotropinową

niedoczynnością przysadki (SNP) (0,64; 0,43–0,91) i podobne u pacjentów z guzami przysadki/podwzgórza lub SNP o innej etiologii w porównaniu z populacją ogólną,

- leczenie rhGH pacjentów z niedoborem GN, czyli somatotropinową niedoczynnością przysadki u wyleczonych z choroby nowotworowej zarówno w dzieciństwie jak i w dorosłości, nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów de novo,
- obserwowano neutralny wpływ na stężenie lipidów oraz poziom glukozy we krwi na czczo.

Badanie prowadzone w naszym ośrodku pokazało, że długotrwała terapia rhGH u dzieci z niedoborem GH, w przeciwieństwie do badań na zwierzętach, nie zmniejsza puli komórek na najwcześniejszym etapie rozwoju, które są obecne w tkankach również osób dorosłych i mają potencjał komórek linii zarodkowej (VSEL). Komórki te odpowiadają za regenerację i podlegają naturalnym procesom regulacji przeciwnowotworowej i stanowią o bezpieczeństwie terapii rhGH [22].

17. Jakie są kontrowersje w terapii rhGH u pacjentów po leczeniu onkologicznym? [17]

Terapia rhGH może być zalecana osobom dorosłym leczonym wcześniej z powodu raka, ale wymaga indywidualnego podejścia po konsultacji z onkologiem, z rozpatrzeniem korzyści i ryzyka, w szczególności u pacjentów będących w remisji raka piersi, raka okrężnicy i raka wątroby.

Aktualnie nie ma danych klinicznych pozwalających na stosowanie długodziałających preparatów rhGH u pacjentów po leczeniu przeciwnowotworowym.

Czas rozpoczynania terapii rhGH po zakończeniu leczenia onkologicznego powinien być ustalany indywidualnie jako wspólna decyzja lekarzy endokrynologów, onkologów i pacjenta, od 3 miesięcy po leczeniu

czaszkogardłaka, kiedy jest radiologicznie stabilny i obserwuje się zaburzenia wzrastania lub metaboliczne konsekwencje niedoboru GH do nawet 5 lat u pacjentów dorosłych po leczeniu raka np. piersi.

U pacjentów z uwarunkowaną genetycznie predyspozycją do rozwoju choroby nowotworowej decyzja o terapii rhGH powinna być podejmowana indywidualnie, np. możliwa w neurofibromatozie typu 1.

Literatura:

1. Yoshida T, Baedke JL, Wang H, Chen Y, Yu C, Wilson CL, Mulrooney DA, Dixon SB, Huang IC, Brinkman TM, Krull KR, Mostoufi-Moab S, Martínez JM, Ness KK, Hudson MM, Yasui Y, Delaney A. Adult Growth Hormone Deficiency, Replacement Therapy, and Outcomes in Long-Term Childhood Cancer Survivors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Oct 16;110(11):e3673–e3684. doi: 10.1210/clinem/dgaf156. PMID: 40056454; PMCID: PMC12582300.
2. Chanson P. The heart in growth hormone (GH) deficiency and the cardiovascular effects of GH, *Annales d'Endocrinologie*, Volume 82, Issues 3–4, 2021, Pages 210–213. doi.org/10.1016/j.ando.2020.03.005.
3. Chemaitilly W, Cohen LE, Mostoufi-Moab S, Patterson BC, Simmons JH, Meacham LR, van Santen HM, Sklar CA. Endocrine Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:2153–2159. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.3268.
4. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, Whitton JA, Stovall M, Robison LL, Sklar CA. Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr*. 2007;150(4):370–375.e1.
5. Hidalgo Santos AD, de Mingo Alemany MDC, Moreno Macián F, León Cariñena S, Collado Ballesteros E, Cañete Nieto A. Endocrinological late effects of oncologic treatment on survivors of medulloblastoma. *Rev Chil Pediatr*. 2019 Dec;90(6):598–605. English, Spanish. doi: 10.32641/rchped.v90i6.994. PMID: 32186582.
6. Zhou, Zihao AU, Zhang, Sheng AU Hu, Fangqi PY. Endocrine Disorder in Patients With Craniopharyngioma. *Frontiers in Neurology* 2021, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.737743>.
7. Maciel J, Dias D, Cavaco D, Donato S, Pereira MC, Simões-Pereira J. Growth hormone deficiency and other endocrinopathies after childhood brain tumors: results from a close follow-up in a cohort of 242 patients. *J Endocrinol Invest*. 2021 Nov;44(11):2367–2374. doi: 10.1007/s40618-021-01541-4. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33683662.
8. Marie Baunsgaard M, Sophie Lind Helligsoe A, Tram Henriksen L, Stamm Mikkelsen T, Callesen M, Weber B, Hasle H, Birkebæk N. Growth hormone deficiency in adult survivors of childhood brain tumors treated with radiation. *Endocr Connect*. 2023 Jan 19;12(2):e220365. doi: 10.1530/EC-22-0365. PMID: 36507776; PMCID: PMC9874963.
9. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, Stovall M, Yasui Y, Nicholson HS, Wolden S, McNeil DE, Mertens AC, Robison LL; Childhood Cancer Survivor Study. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2003;97(3):663–673.

10. Knijnenburg SL, Raemaekers S, van den Berg H, van Dijk IWEM, Lieverst JA, van der Pal HJ, Jaspers MWM, Caron HN, Kremer LC, van Santen HM. Final height in survivors of childhood cancer compared with height standard deviation scores at diagnosis. *Ann Oncol*. 2013;24(4):1119–1126.
11. Sklar CA, Anta IZ, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, Murad MH. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Aug 1;103(8):2761–2784. doi: 10.1210/jc.2018-01175. PMID: 29982476.
12. C. Geurten, M. Geurten, C. Hoyoux, M.-C. Lebrethon. Endocrine consequences of neuroblastoma treatment in children: 20 years' experience of a single center. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 Apr 24;32(4):347–354. doi: 10.1515/jpem-2018-0273. PMID: 30875326
13. Baba K, et al. An Analysis of Vertebral Body Growth after Proton Beam Therapy for Pediatric Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 19;13(2):349. doi: 10.3390/cancers13020349. PMID: 33477867; PMCID: PMC783290
14. Di Iorgi N, Morana G, Cappa M, et al. Expert Opinion on the Management of Growth Hormone Deficiency in Brain Tumor Survivors: Results From an Italian Survey. *Frontiers in Endocrinology*. 2022 ;13:920482. DOI: 10.3389/fendo.2022.920482. PMID: 35909559; PMCID: PMC9331278
15. Tamhane S, Sfeir JG, Kittah NEN, et al. GH Therapy in Childhood Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018 Aug;103(8):2794–2801. DOI: 10.1210/jc.2018-01205. PMID: 29982555.
16. Branski, L.K., Thanedar, S., Deen, N. et al. Adverse events with usage of human growth hormone: a review. *Discov Med* 2, 316 (2025). <https://doi.org/10.1007/s44337-025-00474-8>.
17. Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaitilly W, et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. *European Journal of Endocrinology*. 2022 Apr;186(6):P35–P52. DOI: 10.1530/eje-21-1186. PMID: 35319491; PMCID: PMC9066587.
18. Johannsson G, Touraine P, Feldt-Rasmussen U, Pico A, Vila G, Mattsson AF, Carlsson M, Korbonits M, van Beek AP, Wajnrajch MP, Gomez R, Yuen KCJ. Long-term Safety of Growth Hormone in Adults With Growth Hormone Deficiency: Overview of 15 809 GH-Treated Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jun 16;107(7):1906–1919. doi: 10.1210/clinem/dgac199. PMID: 35368070; PMCID: PMC9202689.
19. Kinoshita Y, Yamasaki F, Taguchi A, et al. Influence of growth hormone therapy on germinomasurvivors. *Pituitary*. 2022 Dec;25(6):854–860. DOI: 10.1007/s11102-022-01273-5. PMID: 359868
20. Olsson, D.S.; Buchfelder, M.; Wiendieck, K.; Kremenevskaja, N.; Bengtsson, B.-Å.; Jakobsson, K.-E.; Jarfelt, M.; Johannsson, G.; Nilsson, A.G. Tumour Recurrence and Enlargement in Patients with Craniopharyngioma with and without GH Replacement Therapy during More than 10 Years of Follow-Up. *Eur. J. Endocrinol*. 2012, 166, 1061–1068. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0077>
21. Yuen, K.C.J.; Mattsson, A.F.; Burman, P.; Erfurth, E.-M.; Camacho-Hubner, C.; Fox, J.L.; Verhelst, J.; Geffner, M.E.; Abs, R. Relative Risks of Contributing Factors to Morbidity and Mortality in Adults with Craniopharyngioma on Growth Hormone Replacement. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2018, 103, 768–777. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01542>.
22. Wędrychowicz, A., Sielatycka, K., Kucia, M., Kubiś, E., Róztoczyńska, D., & Starzyk, J.B. Positive influence of long-term growth hormone therapy on circulating stem cells in pediatric patients with growth hormone deficiency. *Scientific Reports* 2025, 15.

Notatki

This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Notatki

This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Notatki

[illegible]



KOLIBER
STOWARZYSZENIE
NA RZECZ DZIECI
Z CHOROBA
NOWOTWOROWA

Sfinansowane ze środków
Stowarzyszenia na rzecz dzieci
z chorobą nowotworową KOLIBER

www.koliber-dzieciom.pl
www.wytyczne.pl

© 2026 Stowarzyszenie na rzecz dzieci z chorobą
nowotworową KOLIBER

Kopiowanie, rozpowszechnianie i wykorzystywanie
treści oraz grafik zawartych w broszurze bez pisemnej
zgody jest zabronione

Projekt i skład

KATLA
BRAND & DESIGN.