

هیپوتیروئیدی پس از پرتو درمانی در کودکان مبتلا به بدخیمی:

پیگیری ۵ ساله - مرکز پزشکی سیدالشهدا (ع) - اصفهان ۱۳۷۸*

دکتر مهین هاشمی پور^۱، دکتر فاطمه گلپایگانی، دکتر شادی بابازاده، دکتر علیرضا معافی، دکتر قاسمعلی جوانمردی

چکیده مقاله

مقدمه. بیماریهای بدخیم در کودکان وفور زیادی دارند. برای درمان این تومورها از رادیوتراپی استفاده می شود که این امر سبب بروز مشکلات غددی می گردد. در این میان غده تیروئید آسیب پذیری خاصی در مقابل رادیوتراپی دارد.

روشها. در یک مطالعه مقطعی ۱۸۰ کودک ۱ تا ۲۰ ساله مبتلا به بدخیمی که از تاریخ ۷۲/۷/۱ لغایت ۷۷/۷/۱ برای پرتو درمانی به بخش رادیوتراپی بیمارستان سیدالشهدا (ع) در شهر اصفهان مراجعه نموده و زنده بودند انتخاب شدند.

اطلاعات لازم (جنس، سن، دُز اشعه، تعداد جلسات، منطقه رادیوتراپی و نوع بدخیمی) از پروندهها استخراج گردید. از بیماران دعوت به عمل آمد و نمونه خون برای آزمایش T_4 ، TSH، FT₄ گرفته شد. T_4 ، FT₄ به روش RIA و TSH به روش IRMA اندازه گیری شد. **نتایج.** فراوانی نسبی هیپوتیروئیدی ۱۲/۲ درصد بود. اختلاف معنی داری در دُز اشعه و تعداد جلسات رادیوتراپی بین گروه هیپوتیروئید و یوتیروئید مشاهده نشد ($P > 0/05$). اختلاف سنی و جنسی بین افراد با یا بدون هیپوتیروئیدی وجود نداشت ($P > 0/05$) جلسات دریافت اشعه در گروهی که هیپوتیروئید نبودند $22/03 \pm 12/42$ و افراد هیپوتیروئید $23/12 \pm 7/12$ بود ($P > 0/05$). ۴۵/۸ درصد افراد هیپوتیروئید شده رادیوتراپی به ناحیه گردن داشتند که این اختلاف در مقایسه با مطالعات مناطق دیگر معنی دار بود ($P < 0/0001$).

بحث. هیپوتیروئیدی می تواند به علت رادیوتراپی ایجاد گردد ولی سن و جنس، دُز اشعه و تعداد جلسات رادیوتراپی در ایجاد آن نقشی ندارند و آنچه مهم است منطقه دریافت اشعه است. در پیگیری طولانی احتمالاً تعدادی از بیماران یوتیروئید، هیپوتیروئید خواهند شد. توصیه می شود عملکرد تیروئید بیماران رادیوتراپی شده قبل از شروع درمان و سپس سالانه کنترل شود و در صورت ایجاد هیپوتیروئیدی درمان گردند تا مانع یادگیری، رشد و بلوغ آنها نشود.

● واژه های کلیدی: هیپوتیروئیدی، رادیوتراپی، بدخیمی.

مقدمه

بیماریهای بدخیم در کودکان وفور زیادی دارند. برای درمان بیشتر این

تومورها از رادیوتراپی استفاده می شود که این امر اگرچه توانسته درصد بهبودی این بیماران را افزایش دهد ولی منجر به بروز مشکلات متعدد از جمله عوارض غددی (شامل کاهش هورمون رشد، هیپوتیروئیدی، بلوغ زودرس، هیپرپاراتیروئیدی، کانسر تیروئید، آسیب هیپوفیز و هیپوتالاموس) می گردد. در این میان غده تیروئید بیشتر آسیب پذیر بوده و در اثر برخورد اشعه به ناحیه تیروئید در معرض کم کاری و کانسر قرار می گیرد (۱-۷). از طرفی رادیوتراپی به ناحیه کرانیال باعث اختلال در عملکرد تیروئید می شود که این امر به علت در معرض قرار گرفتن هیپوفیز و هیپوتالاموس است. در این میان آسیب پذیری هیپوتالاموس بیشتر از هیپوفیز است (۸، ۹).

طبق مطالعات ۱۵ تا ۵۲ درصد از بیماران مبتلا به هوچکین که مورد رادیوتراپی قرار گرفته بودند هیپوتیروئید شده بودند. فاصله بین رادیوتراپی تیروئید و بروز نقص تیروئید ناشناخته است. البته بروز اختلال تیروئید بعد از یکسال از رادیوتراپی حدود ۱۵ درصد و پس از ۶ سال رادیوتراپی حدود ۵۲ درصد گزارش شده است. در مطالعه ای دیگر بیان شده که ثلث کودکان مبتلا به هوچکین در عرض یک سال بعد از درمان افزایش TSH نشان می دهند و حدود ۲۰ درصد در مدت ۵ تا ۷ سال به سمت هیپوتیروئیدی پیشرفت می نمایند (۵، ۸، ۱۰، ۱۱).

در سایر مطالعات، رادیوتراپی برای کنترل تومورهای مغزی باعث وقوع هیپوتیروئیدی در ۱۶ تا ۶۵ درصد موارد گردیده است (۷، ۱۲-۱۸). طبق مطالعات، رادیوتراپی به ناحیه گردن باعث وقوع هیپوتیروئیدی می شود، به طوری که با دادن CGY ۴۰۰۰-۵۰۰۰ اشعه به ناحیه تیروئید در بیماران مبتلا به هوچکین، ۲۵ درصد هیپوتیروئیدی آشکار و ۴۱ درصد هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال پدید آمده است (۴، ۸، ۱۱، ۱۲، ۱۶، ۱۷).

به طور کلی سن و جنس تأثیری در بروز هیپوتیروئیدی پس از

* این طرح با شماره ۷۸۰۴۶ در دفتر هماهنگی امور پژوهش ثبت شده و هزینه آن از محل اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان پرداخت گردیده است.

۱ - گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان، اصفهان.

کودکانشان را در روزهای مشخصی به آزمایشگاه بیمارستان سیدالشهدا برای انجام آزمایشهای تیروئید بیاورند. در مواردی که بیماران مراجعه نمودند، از طریق تماس تلفنی و فرستادن دعوتنامه مجدد و نهایتاً مراجعه به منازلشان درخواست آزمایش داده شد. FT₄ و T₄ به روش RIA و TSH با روش IRMA با کیت‌های Immune TeK از کشور چک توسط یک تکنسین انجام شده و روایی و پایایی آن روزانه تعیین می‌گردید. مقدار طبیعی T₄ معادل ۴/۵ μg/dl تا ۱۲/۵ میکروگرم در دسی‌لیتر، TSH، ۰/۷-۶/۴ mIU/ml و FT₄، ۱۰/۵-۲۲ pg/dl در نظر گرفته شد. براساس نتایج آزمایشها بیماران به دو گروه هیپوتیرویید و یوتیرویید تقسیم‌بندی شدند. به کلیه بیمارانی که در گروه هیپوتیرویید قرار گرفتند، توصیه شد به درمانگاه غدد مراجعه نمایند. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و با آزمونهای آماری مجذور کای، مدل Logistic Regression و Forward Conditional آنالیز گردیدند. در مورد دُز اشعه و جلسات رادیوتراپی که براساس آزمون kolmogorov-smirnov توزیع نرمال نداشتند، آزمون mannwhitney استفاده شد. هیپوتیرویید شدن به عنوان متغیر وابسته و سن، جنس، دُز و تعداد جلسات رادیوتراپی به عنوان متغیر مستقل آنالیز گردید. کلیه آزمونها در سطح خطای ۰/۰۵ آزمون گردید.

نتایج

مطالعه بر روی ۱۸۰ بیمار مبتلا به بدخیمی که مورد رادیوتراپی قرار گرفته بودند انجام شد. از این تعداد ۱۲/۲ درصد مبتلا به هیپوتیروییدی شده بودند که تمامی موارد فرم اولیه هیپوتیروییدی را داشتند (جدول ۱). (هیپوتیروییدی اولیه زمانی است که غده تیروئید نمی‌تواند هورمونهای تیروئید را تولید نماید که در این موارد TSH افزایش و T₄، FT₄ کاهش دارد و هیپوتیروییدی ثانویه به مواردی گفته می‌شود که به علت تغییرات کیفی و کمی در ترشح TSH هیچگونه محرکی برای عملکرد غده تیروئید وجود ندارد و در این حالت TSH نرمال یا پایین و T₄، FT₄ کاهش دارد) (۲۲). ۶۵ درصد مراجعه کنندگان برای رادیوتراپی پسر و ۲۵ درصد دختر بودند. در گروه بیماران هیپوتیرویید شده ۶۶ درصد پسر و ۳۴ درصد دختر دیده شد. بیماران مراجعه کننده بیشتر در گروه سنی ۱۱ تا ۱۵ سال قرار داشتند (۳۸ درصد)، بیشترین گروه سنی در افراد هیپوتیرویید شده گروه سنی

رادیوتراپی ندارد ولی میزان دُز اشعه و تعداد جلسات رادیوتراپی می‌تواند در بروز هیپوتیروییدی مؤثر باشد (۱۶، ۱۹، ۲۰).

طبق مطالعات متعدد در کودکانی که با دُز منفرد رادیوتراپی شده بودند ۹ تا ۷۳ درصد احتمال وقوع هیپوتیروییدی وجود دارد حال آنکه اگر رادیوتراپی با دُز منقسم ایجاد شود، بروز اختلال ۱۴ تا ۲۵ درصد خواهد بود (۶، ۱۶، ۱۷، ۱۹). چرا که هرچه دُز اشعه در یک جلسه بیشتر باشد احتمال آسیب به سیستم آندوکربین بیشتر است.

مدت زمان پس از رادیوتراپی، در بروز هیپوتیروییدی نقش دارد و حداکثر شیوع هیپوتیروییدی ۲ تا ۴ سال پس از رادیوتراپی بوده ولی در مواردی دیده شده که حتی تا ۲۵ سال پس از رادیوتراپی هیپوتیروییدی رخ می‌دهد (۲، ۸، ۱۲، ۱۹، ۲۱).

با توجه به عوارض رادیوتراپی و اهمیت تشخیص و درمان هیپوتیروییدی تصمیم گرفته شد فراوانی نسبی هیپوتیروییدی در مبتلایان به بدخیمی که رادیوتراپی شده بودند تعیین شده و عوامل مختلف مؤثر بر آن تعیین گردد. به طور کلی هماهنگی بین آندوکرینولوژیست‌ها و رادیوتراپیست‌ها می‌تواند منجر به افزایش موفقیت در درمان شده و با شناسایی عوارض درمانی قدمتهای مؤثری در بهبود کیفیت و طول عمر کودکان مبتلا به سرطان برداشته شود.

روشها

مطالعه انجام شده مقطعی (توصیفی - تحلیلی) بوده و برای اولین بار در اصفهان انجام گردید. جمعیت مورد مطالعه کودکان ۱ تا ۲۰ سال مبتلا به بدخیمی بودند که از تاریخ ۷۲/۷/۱ لغایت ۷۷/۷/۱ برای رادیوتراپی به بخش رادیوتراپی بیمارستان سیدالشهدا (ع) شهر اصفهان مراجعه کرده بودند. افرادی که در طول این ۵ سال فوت نموده بودند، وارد مطالعه نگردید. در نهایت ۱۸۰ نفر انتخاب شدند. نحوه جمع‌آوری اطلاعات به این طریق بود که پرونده کلیه بیماران فوق‌الذکر از بایگانی بیمارستان سیدالشهدا (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) گرفته شد و اطلاعات شامل جنس، سن شروع رادیوتراپی، دُز اشعه، منطقه دریافت اشعه، تعداد جلسات رادیوتراپی و نوع بدخیمی از پرونده‌ها استخراج گردید. سپس با توجه به آدرس بیماران دعوت‌نامه‌ای برای پدر و مادر آنان ارسال شد و از آنان درخواست شد تا

جدول ۱. میانگین غلظت سرمی هورمونهای شاخص عملکرد تیروئید برحسب عملکرد تیروئید در کودکان رادیوتراپی شده

TSH (mIU/ml)	FT ₄ (Pg/dl)	T ₄ (μg/dl)	عملکرد تیروئید
۲/۲۶ ± ۱/۳۷	۱۶/۲۵ ± ۲/۲۵	۸/۴ ± ۱/۸۲	یوتیرویید (n=158)
۱۲/۷۲ ± ۲/۵۵	۱۲/۰۹ ± ۴/۱۱	۶/۲۳ ± ۲/۴۱	هیپوتیروییدی اولیه (n=22)
۰/۷-۶/۴	۱۰/۵-۲۲	۴/۵-۱۲	کیت آزمایشگاه

جدول ۲. توزیع فراوانی عملکرد تیروئید در بیماران رادیوتراپی شده برحسب مناطق دریافت اشعه

منطقه اشعه				
وضعیت تیروئید	کرنیال	مדיاستن	گردن	گردن و مדיاستن
هیپوتیروئید	۷ (۲۱/۸٪)	۴ (۱۸/۲٪)	۱۱ (۵۰٪)	—
یوتیروئید	۱۳۰ (۸۲/۳٪)	۱۱ (۶/۹٪)	۱۴ (۸/۹٪)	۳ (۱/۹٪)
جمع	۱۳۷ (۷۶/۱۱٪)	۱۵ (۸/۳۳٪)	۲۵ (۱۳/۹۰٪)	۳ (۱/۶۶٪)
جمع	۲۲ (۱۰۰٪)	۱۵۸ (۱۰۰٪)	۱۸۰ (۱۰۰٪)	—

مسئلاً تعداد افراد مبتلا به هیپوتیروئیدی افزایش خواهند یافت. طبق مطالعات دیگران در بیماران مبتلا به بدخیمی رادیوتراپی شده ۹ تا ۲۵ درصد هیپوتیروئیدی آشکار و ۲۸ تا ۵۶ درصد هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال داشتند (۵، ۷، ۸، ۱۰، ۱۱، ۱۸، ۱۹).

در این مطالعه ۱۲/۲ درصد افراد هیپوتیروئید شده بودند که تمامی موارد فرم اولیه هیپوتیروئیدی را داشتند. هیپوتیروئیدی اولیه با شدتی که در این بیماران مشاهده شد گاه در SES (Sick Euthyroid Syndrome) نیز دیده می‌شود. غلظت سرمی TSH بالاتر از دامنه طبیعی در فاز ریکاوری از بیماری حاد در بیماران مبتلا به SES اتفاق می‌افتد. در این فاز غلظت T4 از دامنه طبیعی پایین‌تر است در حالی که اکثر بیماران مورد مطالعه با TSH بالا غلظت سرمی T4 پایین نداشتند و بدحال نیز نبودند لذا احتمال SES را کمتر مطرح می‌نماید، گرچه رد کننده نیست و اندازه‌گیری T3 و TRH stimulation test در تشخیص افتراقی کمک کننده است (۲۳، ۲۴).

بالا رفتن TSH اولین یافته غیرعادی است که در سال اول رخ می‌دهد و در سالهای بعد بروز آن افزایش می‌یابد. در مطالعه انجام شده مشخص گردید که در سال اول نسبت به سالهای بعد، غلظت سرمی TSH بالاتر است و هیپوتیروئیدی شیوع بیشتری دارد. یک احتمال این است که مطالعه انجام شده مقطعی بوده و اگر در سالهای آینده به صورت طولی (longitudinal) ادامه یابد شیوع افزایش می‌یابد و احتمال دیگر نیز می‌تواند موقتی بودن هیپوتیروئیدی بعد از رادیوتراپی باشد که در بعضی گزارشها حتی تا ۳۶ درصد هم ذکر شده است. اگر در این مطالعه نیز همین نتیجه حاصل شود می‌توان مقاومت بودن تیروئید کودکان ایرانی را نسبت به رادیوتراپی مطرح نمود چرا که هم اکنون نیز شیوع هیپوتیروئیدی در این مطالعه ۱۲/۲ درصد بوده است در حالی که در سایر مطالعات ۲۱/۷ تا ۶۶ درصد گزارش شده است (۱-۷).

جدول ۳. فراوانی هیپوتیروئیدی بر حسب نوع تومور در کودکان رادیوتراپی شده.

نوع تومور	هیپوتیروئید	یوتیروئید	جمع
هوچکین	۱۴	۳۲	۴۶
ALL	۳	۵۲	۵۵
تومور مغزی	۵	۶۹	۷۴
نازوفارنژیال کارسینوم	۰	۴	۴
کانسر پاراتیروئید	۰	۱	۱

۱۶ تا ۲۰ سال بود (۴۱/۲ درصد). در وقوع هیپوتیروئیدی در گروههای سنی مختلف اختلاف معنی داری دیده نشد ($P > 0/05$).

دُز اشعه در گروهی که یوتیروئید بودند $4150/83 \pm 1964$ CGY و در بیماران هیپوتیروئید $4026/25 \pm 1501/02$ CGY بود ($P > 0/05$). تعداد جلسات رادیوتراپی در بیماران یوتیروئید $22/03 \pm 12/42$ و در افراد هیپوتیروئید $23/12 \pm 7/12$ بود ($P > 0/05$). فراوانی نسبی هیپوتیروئیدی در بیماران رادیوتراپی شده بر اساس منطقه دریافت اشعه بررسی گردید. بیشترین منطقه‌ای که برخورد اشعه به آن موجب هیپوتیروئیدی شده بود منطقه گردن بود (۴۵/۸ درصد) و فراوانی نسبی هیپوتیروئیدی در سه منطقه برخورد اشعه اختلاف داشتند ($P < 0/0001$) (جدول ۲).

در بررسی زمان بروز هیپوتیروئیدی پس از رادیوتراپی ۲۵ درصد بیماران پس از یک سال و ۱۶/۷ درصد در مدت ۶ سال پس از درمان مبتلا به هیپوتیروئیدی شده بودند. در مورد سطح هورمون تیروئید در هیچیک از موارد، هیپوتیروئیدی شدید وجود نداشت (جدول ۱).

بیشترین فراوانی بدخیمی تومور مغزی بود و بیشترین نوع بدخیمی که بعد از رادیوتراپی منجر به هیپوتیروئیدی شده بود بیماری هوچکین بود (جدول ۳). در نهایت هیچیک از این متغیرها بر متغیر وابسته مؤثر نبودند (از روش Forward conditional استفاده گردید و هر متغیر به شرط $P < 0/05$ وارد مطالعه شد).

بحث

امروزه با استفاده از درمانهای متعدد در بیماران مبتلا به بدخیمی به بهبودی و افزایش طول عمر این بیماران کمک شده است ولی عوارض و خطرات ناشی از این درمانها همچنان وجود دارد. از مهمترین روشهای درمانی در این بیماران رادیوتراپی می‌باشد که اگرچه توانسته بهبودی واضحی در مبتلایان به سرطان ایجاد نماید ولی عوارض متعدد غددی از جمله هیپوتیروئیدی ناشی از آن را نباید نادیده گرفت. طبق مطالعات عواملی مانند دُز اشعه، تعداد جلسات رادیوتراپی، مناطق دریافت اشعه و سن شروع رادیوتراپی می‌تواند در بروز هیپوتیروئیدی ناشی از رادیوتراپی مؤثر باشد. بروز هیپوتیروئیدی در مطالعات گوناگون پس از رادیوتراپی ۲۱/۷ تا ۶۶ درصد گزارش شده است (۱-۷).

در مطالعه حاضر ۱۲/۲ درصد کودکان رادیوتراپی شده مبتلا به هیپوتیروئیدی شده بودند. تفاوت موجود در بروز هیپوتیروئیدی می‌تواند به علت مدت زمان کوتاه مطالعه انجام شده باشد و با پیگیری طولانی مدت

تا ۴ سال بعد از دریافت اشعه می‌دانند ولی مواردی نشان داده شده که از ۶ ماه تا ۲۵ سال پس از درمان احتمال وقوع هیپوتیروییدی وجود دارد. در بعضی مطالعات شیوع هیپوتیروییدی را یک سال پس از شروع درمان در حد ۱۴ درصد تخمین زده‌اند (۲، ۸، ۱۲، ۱۹، ۲۱). در مطالعه دیگری ۳۰ درصد کودکان در عرض یک سال و ۱۵ تا ۲۰ درصد در عرض ۵ تا ۷ سال هیپوتیرویید شده‌اند. در مطالعه حاضر هم ۱۶/۷ درصد بیماران پس از ۶ سال رادیوتراپی و ۲۵ درصد پس از گذشت یک سال از رادیوتراپی هیپوتیرویید بوده‌اند که علت کاهش شیوع در این دو مطالعه می‌تواند به علت بهبودی خود به خود عملکرد تیروئید با گذشت زمان باشد (۱۱، ۲۵). در مورد بیماران مبتلا به هوچکین با توجه به اینکه گردن بیشتر در معرض اشعه است و تیروئید آسیب‌پذیرتر می‌باشد بنابراین احتمال بروز هیپوتیروییدی بیشتر است. در مطالعه انجام شده از ۴۶ بیمار مبتلا به هوچکین ۱۴ نفر (بیش از ثلث آنها) در این پیگیری کوتاه مدت هیپوتیروییدی شده بودند (به طور متوسط ۴ سال پس از انجام رادیوتراپی هیپوتیروییدی پدید آمده بود). در یک مطالعه هم ۵۲ درصد بیماران مبتلا به هوچکین پس از ۲۰ سال هیپوتیرویید شدند (۵) و در مطالعه دیگری ۱۴ درصد بیماران مبتلا به هوچکین در عرض یکسال و ۶۶ درصد پس از ۶ سال، هیپوتیرویید شدند (۸) که نتایج این دو مطالعه قابل مقایسه با مطالعه حاضر است.

در این پژوهش با توجه به اینکه قبل و پس از رادیوتراپی عملکرد تیروئید سنجش نشده بود، تعیین زمان دقیق بروز هیپوتیروییدی میسر نبود ولی ۲۵ درصد از کل بیماران هیپوتیرویید شده در فاصله زمانی یک سال قبل رادیوتراپی شده بودند و انتظار می‌رود با پیگیری طولانی مدت تعداد بیماران هیپوتیرویید افزایش یابد، گرچه تعدادی نیز خود به خود یوتیرویید خواهند شد. پیشنهاد می‌شود برای پی بردن به موارد واقعی هیپوتیروییدی مطالعه به صورت مستمر و طولانی مدت (Longitudinal) انجام شود تا مشخص گردد آیا شیوع کمتر هیپوتیروییدی به علت مقاومت تیروئید کودکان ایرانی نسبت به رادیوتراپی است یا علت آن کوتاهی زمان مطالعه و یا تجویز اشعه در دُزائ منقسم انجام شده در مرکز رادیوتراپی اصفهان می‌باشد، قبل از انجام رادیوتراپی حتماً عملکرد تیروئید بررسی گردد و در بیماران با هیپوتیروییدی ساب کلینیکال به دلیل افزایش TSH باعث افزایش خطر تومورهای تیروئید می‌شود و از طرفی با توجه به اینکه رشد و بلوغ این کودکان به دلایل زیادی مختل است و حداقل اگر یوتیرویید باشند رشد بهتری خواهند داشت، درمان با لووتیروکسین پیشنهاد می‌گردد (۲۶).

قدردانی و تشکر

از زحمات آقای دکتر شهرام اویسی‌قرن (مشاور آماری پژوهش) و پرسنل آزمایشگاه بیمارستان سیدالشهدا برای انجام آزمایشها سپاسگزاری می‌شود.

در مطالعه‌ای در مبتلایان به نازوفارنژیال کارسینوما که فقط رادیوتراپی شده بودند بررسی عملکرد تیروئید پس از ۵ سال نشان داد که تمام این بیماران مبتلا به هیپوتیروییدی شده بودند (۶، ۲۱). در پژوهش انجام شده ۴ بیمار مبتلا به نازوفارنژیال کارسینوما علیرغم رادیوتراپی هیچکدام مبتلا به هیپوتیروییدی نشده بودند. میانگین سنی پس از انجام پرتودرمانی در این افراد ۳/۵ سال بوده است. در سایر مطالعات حداکثر شیوع هیپوتیروییدی را ۲ تا ۴ سال پس از رادیوتراپی تخمین زده‌اند (۲)، اما در این مطالعه این نتیجه حاصل نگردید در حالی که احتیاطهای ویژه‌ای اضافه بر آنچه در سایر نقاط دنیا اجرا می‌شود هنگام رادیوتراپی در این مرکز انجام نمی‌شود پس شاید عوامل ژنتیکی ناشناخته‌ای که باعث مقاومت شدن تیروئیدهای این کودکان به اشعه باشد در علت هیپوتیرویید نشدن آنها دخیل باشند. شیوع کمتر هیپوتیروییدی در تمام کودکان رادیوتراپی شده نسبت به مطالعات دیگران نیز تأکید بیشتری بر این احتمال است.

در مطالعات مختلف عوامل خطرزا برای ایجاد هیپوتیروییدی را مربوط به مقدار مصرف اشعه بدون تأثیر سن و جنس می‌دانند (۲، ۱۹) که در مطالعه انجام شده عدم تأثیر سن و جنس در بروز هیپوتیروییدی تأیید شد. در مورد مقدار کل دُزائ اشعه و تعداد جلسات رادیوتراپی اختلاف معنی‌داری در بین دو گروه هیپوتیرویید و یوتیرویید مشاهده نشد. در مطالعات دیگر خاطر نشان شده است که وقتی دُز اشعه در یک جلسه افزایش می‌یابد یا در تعداد جلسات کمتری دُز بیشتری داده شود، احتمال بروز هیپوتیروییدی بیشتر می‌شود (۶، ۱۶، ۱۷، ۱۹، ۲۰). البته در صورت کنترل عملکرد تیروئید سالیانه و به مدت طولانی احتمال وقوع هیپوتیروییدی وجود دارد. اما چون تفاوت دُز اشعه بین بیماران یوتیرویید و هیپوتیرویید از نظر آماری معنی‌دار نبود، در مورد تأثیر دُز در هیپوتیرویید شدن بیماران نمی‌توان اظهار نظر نمود. طبق مطالعات انجام شده رادیوتراپی با دُز منقسم در مقایسه با دُز منفرد باعث کاهش بروز هیپوتیروییدی می‌شود. در مطالعات دیگر ۲۸ تا ۵۶ درصد افرادی که دُز منفرد گرفته بودند، هیپوتیرویید شده بودند در حالی که ۱۰ تا ۱۴ درصد افرادی که دُز منقسم گرفته بودند هیپوتیرویید شده بودند (۶، ۱۶، ۱۷، ۱۹). در مطالعه حاضر، هیچکدام از بیماران رادیوتراپی با دُز منفرد دریافت نکرده بودند لذا مقایسه این موضوع امکان‌پذیر نبود ولی فرم منقسم قابل مقایسه با مطالعه حاضر می‌باشد.

بروز هیپوتیروییدی به دنبال رادیوتراپی کرانیال ۱۶ تا ۶۵ درصد بوده است (۷، ۱۲-۱۸). در مطالعه حاضر، ۶/۵ درصد بیمارانی که رادیوتراپی کرانیال داشتند دچار هیپوتیروییدی گردیدند که علت تفاوت شاید ناشی از مدت زمان کوتاه مطالعه یا فاکتورهایی مانند ژنتیک و عواملی مانند آنچه که قبلاً گفته شد باشد.

از نظر زمان بروز هیپوتیروییدی پس از رادیوتراپی حداکثر شیوع آن را ۲

- 1- Stiller CA. Aetiology and epidemiology. In: Plowman PN, Pinkerton CR. *Paediatric Oncology Clinical Practice and Controversies*. London, Chapman and Hall Co. 1992: 1-24.
- 2- Charles A, Sklar M. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. *The Pediatric Clinics of North America* 1997; 44(2): 489-500.
- 3- Olshan JS, Gubernick J, Packer RJ. The effects of adjuvant chemotherapy on growth in children with medulloblastoma. *Cancer* 1992; 70: 2013-17.
- 4- Ron E, Modan B, Preston D, Alfandary E, Stovall M, Boice J. Thyroid neoplasia following low dose radiation in childhood. *Radiotherapy Res* 1989; 120: 516-31.
- 5- Hancock SL, Cox RS, Mcdougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 1991; 325: 599-605.
- 6- Lee K, Persan L, Tan M, Sundram FX, Beckpeccoz P. Thyrotropin with decreased biological activity: a delayed consequence of cranial irradiation for nasopharyngeal carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1995; 18(10): 800-5.
- 7- Constine LS, Wolf PD, Cann D, Mick G, Mccornick K, Rauberton RF, et al. Hypothalamic pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Eng J Med* 1993; 328(2): 87-94.
- 8- Schimpff SC, Diggs CH, wiswell JG. Radiation related thyroid dysfunction implication for the treatment of Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1980; 92: 91-8.
- 9- Barnes ND, Effects of external irradiation of the thyroid gland in childhood. *Horm Res* 1988; 30: 84-89.
- 10- Miasanikou AA, Liushits Akh, Mendeleev IM. Post radiation hypothyroidism in patients with lymphogranulomatosis. *Ter Arkh* 1988; 60(5): 59-62.
- 11- Angelo M. Disorders of the thyroid gland. In: Behrman RE, Kleigman RN, Arvin AM. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th Ed. Philadelphia, Saunders Co. 1996; 1594-95.
- 12- Oglivysturt AL, Shalet SM, Gattamanen HR. Thyroid function after treatment of brain tumors in children. *J Pediatr* 1991; 119(5): 733-37.
- 13- Pasqualini T, Mccalla J, Berg S, Poplack DG, Rose SR, Nisula BC, et al. *Acta Endocrinol Copenh* 1991; 124(4): 375-80.
- 14- Livesey EA, Brook CG. Thyroid dysfunction after radiotherapy and chemotherapy of brain tumours. *Arch Dis Child* 1989; 64(9): 593-5.
- 15- Rappaport R, Thibaud E. Endocrine problems after cancer therapy. *Pediatr Res* 1989; 56: 821.
- 16- Ogilvy stuart AL, Clark DJ, Wallace W. Endocrine deficit following fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1107-10.
- 17- Sanders JE, Buckner CD, Sullivan KM. Growth and development in children after bone marrow transplantation. *Horm Res* 1988; 30: 92-7.
- 18- XLiveseyEA, Brook CGD. Thyroid dysfunction after radiotherapy and chemotherapy of brain tumours. *Arch Dis Child* 1989; 84: 593-5.
- 19- Kent A. Bone marrow transplantation. In: Behrman RE, Kleigman RN, Arvin AM. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, Saunders Co. 1996; 132: 608.
- 20- Thomas BC, Stanhope R, Plawman PN, Leiper AD. Endocrine function following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation in childhood. *Acta Endocrinol Copenh* 1993; 128(6): 508-82.
- 21- Huang TS, Chen ST, Lui LT, Chang YL, HSU MM. Early effects of cranial irradiation on hypothalamic pituitary function. *Taiwan. I Hsueh Hui Tsa Child* 1990; 89(7): 541-7.
- 22- Braverman LE, Utiger RD. Introduction to hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD. *The thyroid*. Philadelphia, Lippincott Raven 1996; 56: 736-737.
- 23- Reed larsen P, Terry F, Davies. *The thyroid gland*. In: Wilson J, Foster D, Kronenberg H. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th Ed. Philadelphia, Saunders Co. 1998; 11: 389-516.
- 24- Cavalieri E. The effects of nonthyroid disease and drugs on thyroid function test. *Med Clin of North Am* 1991; 75: 27-39
- 25- Louis S. *Lymphomas in Children, Principle and Practice of Radiation Oncology*. Philadelphia, Lippincott Raven 1998.
- 26- Shalt SM. Growth and endocrine sequelae following the treatment of childhood cancers: A clinical guide. *Pediatric Endocrinology* 1996; 25: 383- 394.

Journal: [JOURNAL OF RESEARCH IN MEDICAL SCIENCES \(JRMS\)](#) [SUMMER 2000, Volume 5, Number 2](#); Page(s) 187 To 190.

Paper: **THYROID FUNCTION IN MALIGNANT PEDIATRIC PATIENTS AFTER RADIOTHERAPY**

Author(s): [HASHEMIPOUR MAHIN*](#), [GOLPAYEGANI F.](#), [BABAZADEH SH.](#), [MAAFI A.R.](#), [JAVANMARD GH.A.](#)

* ISFAHAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES AND HEALTH SERVICES,
ISFAHAN

Abstract:

Introduction. Malignancy is seen in pediatrics, frequently. Radiotherapy as a common procedure in malignancy management may have many side effects and complications, especially about endocrine system. In this study, we evaluate the incidence of post radiotherapy hypothyroidism in malignant pediatric patients.

Methods. In a cross sectional study one hundred and eighty children between 1 to 20 years old that survived of malignancy were selected. They have been treated in Sayyed-Alshohada hospital (affiliated to Isfahan University of Medical Sciences) from 1993 Sep. until 1998 Sep. by radiotherapy. Baseline characteristics (e.g. sex, age, dose, location and number of radiotherapy fraction, type of malignancy) were derived from medical records. Subjects were invited by letters to evaluate their thyroid functions in 1999. Serum T₄ and FT₄ concentrations assayed by RIA and TSH by IRMA methods.

Results. The incidence of hypothyroidism was 13.3 percent (1.2 percent secondary hypothyroidism and 12.1 percent primary hypothyroidism). There was no statistical difference in age and sex distribution between patients with or without hypothyroidism. History of cervical region radiotherapy was taken in 45.8 percent of hypothyroid patients. There was no significant difference in dose and number of radiotherapy fraction between hypothyroid and euthyroid patients.

Discussion. Radiotherapy may have a role in developing hypothyroidism in patients who received radiotherapy. This role has no relation to age and sex, dose and number of radiation fraction in development of hypothyroidism. Region of radiotherapy is important. It is suggested that this study continues and data will be collected during several years in future. Of course, many of hypothyroid patients will become euthyroid spontaneously.

Keyword(s): PEDIATRIC ONCOLOGY, HYPOTHYROIDISM, RADIOTHERAPY, MALIGNANCY