

POZNE OKVARE ŽLEZ Z NOTRANJIM IZLOČANJEM

Lorna Zadavec-Zaletel

UVOD

Preživetje otrok z malignimi boleznimi se je v zadnjih treh desetletjih zelo zvečalo zaradi napredka v diagnostiki in terapiji raka. Ker hkrati incidenca raka pri otrocih narašča, je med nami vsako leto več mladih odraslih, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka (1). Terapija večine otroških tumorjev je multimodalna (kombinirana uporaba citostatikov, ionizirajočega sevanja in kirurškega zdravljenja). Žal ne deluje le na rakavo tkivo, povzroča tudi poškodbe zdravih tkiv in organov, takojšne in pozne (2). Med slednjimi so pogoste okvare žlez z notranjim izločanjem.

Okvara žlez z notranjim izločanjem je lahko posledica okvare hipotalamusa ali hipofize (terciarna oz sekundarna okvara) ali okvare žleze same (primarna okvara) (3).

OKVARA HIPOTALAMUSA IN HIPOFIZE

Hipotalamus je del osrednjega živčevja, ki povezuje živčni in endokrini sistem. Poškodba hipotalamusa in hipofize lahko nastane zaradi:

- lokacije tumorja same ali/in operacijskega posega v tem področju možganov (npr. tumor hipofize, kraniofaringeom);
- obsevanja tumorjev možganov (pa tudi nosnega žrela) in profilaktičnega obsevanja glave z ionizirajočimi žarki pri bolnikih z levkemijo, ko sta velikokrat v obsevalnem polju tudi hipotalamus in hipofiza. Hipotalamus je za okvaro z ionizirajočim sevanjem dovzetnejši kot hipofiza, od hipotalamusnih nevrosekretornih nevronov pa so najbolj občutljivi tisti, ki izločajo sproščevalni hormon somatotropina (GRF) (4, 5).

Stopnja poškodbe hipotalamusa in hipofize je odvisna od

- *odmerka ionizirajočega sevanja*: že profilaktično obsevanje glave otrok z levkemijo (odmerek 1800–2400 cGy) povzroči posredno – z okvaro hipotalamusa – prehodno motnjo v spontanem izločanju ravnega hormona (STH) in s tem upočasnjeno otrokovo rast. Večji odmerki (nad 3000 cGy) pa lahko povzročijo poleg zmanjšane izločanja STH še sekundarno in terciarno hipofunkcijo raznih žlez z notranjim izločanjem (ščitnice, spolnih žlez, nadledvičnice) in celo panhipopituitarizem (odmerki nad 5500 cGy) (5). V hipotalamusu je tudi center, ki izloča prolaktin inhibirajoči hormon. Ionizirajoče sevanje lahko ta center okvari in povzroči hiperprolaktinemijo s posledično inhibicijo spolnih žlez in pulzirajočega sproščanja sproščevalnega hormona gonadotropinov (LH-RH);

- *bolnikove starosti* v času zdravljenja: pri otrocih, zdravljenih v zgodnejših letih, se pogosteje zmanjša izločanje STH, kot pri starejših (5);
- *opazovalne dobe*: prevalenca motenj zaradi okvare hipotalamusa in hipofize po obsevalnem zdravljenju narašča z opazovalno dobo. Največja incidenca teh motenj je eno do pet let po zdravljenju. Ugotavljajo tudi povezavo med odmerkom ionizirajočega sevanja in začetkom zmanjšane izločanja STH; po večjem odmerku se motnja po končanem obsevalnem zdravljenju pojavi prej kot po manjšem odmerku (6).

OKVARA ŠČITNICE

Okvara ščitnice je pogosta pozna posledica zdravljenja otroškega raka. Ščitnica je največkrat poškodovana zaradi ionizirajočega sevanja, redko zaradi kirurškega posega (rak ščitnice) (7, 8). Zaradi svoje anatomske lege je ščitnica pogosto v obsevalnem polju, npr. pri obsevalnem zdravljenju limfomov, tumorjev glave in vratu, nekaterih možganskih tumorjev in pri obsevanju celega telesa pred transplantacijo kostnega mozga (9). Okvara ščitnice se največkrat kaže kot primarna hipotiroza, pogosteje latentna kot manifestna. Verjetnost hipofunkcije ščitnice po obsevanju narašča z večanjem odmerka ionizirajočega sevanja. Po navadi je za nastanek primarne hipotiroze potreben odmerek, večji od 3000 cGy (8). Nekateri so zaznali večjo incidenco primarne hipotiroze pri bolnikih, ki so v sklopu zdravljenja prejeli tudi kemoterapijo. Prevalenca primarne hipotiroze pa narašča z opazovalno dobo. Najpogosteje se pojavi v prvih treh letih po obsevalnem zdravljenju, lahko pa tudi dvajset in več let po končanem zdravljenju (7). Pri nekaterih bolnikih je hipotiroza lahko le prehodna.

Ionizirajoče sevanje zveča tudi tveganje za nastanek Gravesove bolezni ščitnice, Hashimotovega tiroiditisa ter benignih in malignih tumorjev ščitnice (7).

OKVARA SPOLNIH ŽLEZ

Okvara spolnih žlez se kaže kot primarni hipogonadizem. Najpogosteje je posledica neposredne poškodbe spolnih žlez s kemoterapijo, ionizirajočim sevanjem in/ali operacijskim posegom (10).

Okvara testisov

V testisu sta endokrina funkcija (Leydigove celice) in spermiogeneza (klični epitelij) ločeni. Okvaro tkiva testisov lahko povzroči:

- *ionizirajoče sevanje*: klični epitelij testisov lahko okvari že majhni odmerki ionizirajočega sevanja. Nekateri klične celice lahko uniči že enkratni odmerek, velik 15 cGy. Frakcionirano obsevalno zdravljenje (aplicirano

v več manjših odmerkih) je bolj škodljivo, ker izprazni zalogo kličnih celic (11). Stopnja okvare spermatogeneze in čas, v katerem le-ta popolnoma okreva, sta odvisna od velikosti odmerka ionizirajočega sevanja na testis. Po enkratnem odmerku na testis, ki je manjši od 100 cGy, se spermatogeneza povrne v 9–18 mesecih, po odmerku 200–300 cGy v 30 mesecih in po odmerku 400–600 cGy po več kot 5 letih (lahko celo po več kot 10 letih). Enkratni odmerki, ki so večji od 600 cGy, povzročijo nepovratno okvaro spermatogeneze. Po frakcioniranem obsevanju pa lahko že skupni odmerek, večji od 150 do 200 cGy, povzroči dokončno azoospermijo. Oligospermija ali azoospermija se lahko pojavita že med obsevanjem oz. največkrat v obdobju 2–3 mesecev od začetka obsevalnega zdravljenja (11). Leydigove celice so za toksično delovanje ionizirajočega sevanja manj občutljive kot klične celice. Za njihovo okvaro je potreben večji frakcionirani odmerek ionizirajočega sevanja (nad 1500 cGy) kot za okvaro spermiogeneze (nad 100 cGy), zato klinično pomembna okvara Leydigovih celic nastane le po neposrednem obsevanju testisov (12). V predpubertetnem obdobju so za toksično delovanje ionizirajočega sevanja najbolj občutljive. Njihova okvara se lahko razvije v nekaj letih po obsevanju in običajno se ne popravi. Po manjših odmerkih (nad 75 cGy) pa lahko pride do disfunkcije Leydigovih celic (kompenzirana insuficienca z normalno ravno testosterona). Pri obsevanju so testisi redko neposredno v obsevalnem polju, izpostavljeni pa so sipanemu sevanju (npr. pri obsevanju trebuha). Prehodno oligospermijo in dvig FSH so ugotovili že pri bolnikih, ki so po obsevanju trebuha zaradi Hodgkinove bolezni prejeli na testise odmerek, večji od 20 cGy. Odmerek razreda velikosti 100–300 cGy pa lahko povzroči dokončno azoospermijo. Odmerek sipanega sevanja na testise lahko dodatna zaščita med obsevanjem zmanjša na < 50 cGy, kar pa je združljivo z normalno funkcijo testisov. Testisi so neposredno v obsevalnem polju le pri radioterapiji, ki jo zahteva infiltracija testisov z levkemičnimi celicami pri levkemiji (običajni frakcionirani odmerek je 2000–2400 cGy) in pri radioterapiji celega telesa pred transplantacijo kostnega mozga (običajni frakcionirani odmerek je 1200–1500 cGy). Po tako velikih odmerkih na testise nastane dokončna azoospermija in tudi disfunkcija Leydigovih celic (z normalnim izločanjem testosterona), pri odmerkih nad 2000 cGy pa nastane takšna poškodba, ki povzroči zmanjšano izločanje hormona in zapoznili razvoj sekundarnih spolnih znakov (12).

- **kemoterapija:** od citostatikov so za tkivo testisov najbolj toksični alkilirajoči agensi (AA), ki se uporabljajo za zdravljenje pri številnih rakah v otroški dobi (10). Citostatiki iz te skupine so: ciklofosamid (Cy), busulfan, melfalan, dušikova gorčica (*nitrogen mustard*, NM), DTIC, preparati nitrozouree (CCNU, BCNU), prokarbazin, ifosfamid, busulfan. Ponavadi je za povzročitev azoospermije potreben skupni odmerek Cy večji od 10 g/m²,

so pa ugotovili normospermijo po monokemoterapiji s Cy celo v skupnem odmerku 21 g/m². Pri Hodgkinovi bolezni se je pogosto uporabljala kemoterapija po shemi MOPP (*nitrogen mustard* (NM), vinkristin (VCR), prokarbazin (PBZ) in prednison). NM in PBZ lahko v odvisnosti od doze povzročita aplazijo kličnih celic. Šest ali več ciklusov kemoterapije po tej shemi povzroči azospermijo v 80–90%. Kemoterapija po shemi OPPA (VCR, prednison, PBZ in adriamicin) ali COPP (Cy, VCR, PBZ, prednison) povzroči azospermijo približno polovici bolnikov. Kemoterapija po shemi ABVD (adriamicin, bleomicin, vinblastin in DTIC), ki se uporablja pri Hodgkinovi bolezni, ponavadi ne povzroči trajne azospermije. Okvara spermiogeneze s kemoterapijo je lahko le prehodna, saj se spermiogeneza lahko povrne v do 10 letih po končanem zdravljenju. Po zdravljenju s kemoterapijo, ki vsebuje AA, lahko nastane tudi disfunkcija Leydigovih celic (z normalnim izločanjem testosterona).

Okvara jajčnikov

V jajčniku se v foliklih tvorijo spolni hormoni in sproščajo spolne celice; poškodba jajčnikov zato pomeni okvaro reproduktivne in endokrine funkcije. Za razliko od testisov v jajčniku ni kličnih spolnih celic, podobnih spermatogonijem, ki bi se lahko repopulirale. Preliminarni stadiji oogeneze so zaključeni kmalu po rojstvu, pglavitni del celične populacije v jajčniku so oociti v mirujočem stadiju profaze.

Okvaro tkiva jajčnikov lahko povzroči:

- *ionizirajoče sevanje* povzroči okvaro funkcije jajčnika v odvisnosti od skupnega odmerka in starosti. Zaradi anatomske lege v medenici so jajčniki pri obsevanju trebuha večkrat kot testisi v obsevalnem polju ali v njegovi neposredni bližini. Ionizirajoče sevanje igra pomembno vlogo pri nastanku infertilnosti deklet po zdravljenju zaradi raka v otroštvu. Ohranitev funkcije jajčnika je odvisna od sposobnosti popravila poškodbe posameznega oocita, zato je okvara po obsevanju z več manjšimi frakcijami manjša od tiste po obsevanju z večjo frakcijo zaradi večje možnosti popravila poškodbe med dvema manjšima frakcijama. Pomemben vir informacij o delovanju ionizirajočega sevanja na jajčnike je bilo frakcionirano obsevanje jajčnikov z namenom izzvati zgodnjo menopavzo (sterilizacijo). Tako je za sterilizacijo žensk, starih več kot 40 let, zadostovalo ionizirajoče sevanje v odmerku na jajčnike 400–700 cGy (v 4 frakcijah), za mlajše ženske je potreben frakcionirani odmerek, velik 1250–1500 cGy, pri mlajših od 10 let celo 2000 cGy (13). Manjši odmerki na jajčnike lahko povzročijo prehodno motnjo menstruacijskega ciklusa v trajanju nekaj mesecev ali več let. Z okvaro jajčnikov je povezan tudi zapoznel pubertetni razvoj. S kirurško premestitvijo ovarijev iz obsevalnega polja ali na njegov rob (ovaropeksija) in dodatno svinčeno zaščito tako umak-

njenih ovarijev med obsevanjem je mogoče zmanjšati odmerek na jajčnike za 80–90 %, če ne gre za obsevalno zdravljenje medenice ali celega trebuha. Na tak način je mogoče ohraniti ovarijsko funkcijo. Jajčniki so v obsevalnem polju ali v njegovi bližini pri obsevanju bezgavk pod prepono pri Hodgkinovi bolezni, pri radioterapiji trebuha zaradi Wilmsovega tumorja, tumorjev zarodnih celic, pri obsevanju celega telesa pred transplantacijo kostnega mozga in pri obsevanju celega spinalnega kanala pri nekaterih možganskih tumorjih (13).

- *kemoterapija*: jajčniki so za škodljivo delovanje citostatikov manj občutljivi kot testisi (spermiogeneza). Za škodljivo delovanje kemoterapevtikov so najbolj občutljivi rastoči in preovulatorni folikli, zato so jajčniki v predpubertetnem obdobju po kemoterapiji manj okvarjeni kot v popubertetnem obdobju. Od citostatikov so najbolj toksični AA, okvara jajčnikov pa je odvisna od velikosti odmerka citostatikov in od starosti bolnice (13, 14). V največ študijah so analizirali učinek kemoterapije, ki se uporablja proti Hodgkinovi bolezni. Za jajčnike je, podobno kot za testise, najbolj škodljiva kemoterapija s shemo MOPP ali MVPP. Ta vrsta (≥ 6 ciklusov) lahko povzroči ovarijsko insuficienco z amenorejo pri približno 10 % bolnic, zdravljenih v otroštvu, kemoterapija po shemi ABVD pa ne povzroča ovarijske insuficiencie. Kemoterapija, ki se uporablja za zdravljenje bolnikov z levkemijo, ponavadi ni gonadotoksična, so pa odkrili amenorejo po shemi, ki je vključevala busulfan. Pri zdravljenju otroških malignomov se vedno več uporablja tudi zdravljenje s transplantacijo kostnega mozga. Po kemoterapiji z velikimi odmerki busulfana (16 mg/kg) in Cy (200 mg/kg) se pojavi ponavadi nepovratna ovarijska insuficienca, tako pri mlajših kot pri starejših bolnicah.

Dekleta, ki so zdravljeni z AA in/ali obsevanjem pod prepono, ogroža zgodnja menopavza (v starosti 31 let pri 42 % bolnic, ki so imele v otroštvu kemoterapijo z AA in RT pod prepono) (15).

OKVARA NADLEDVIČNIC

Okvara nadledvičnic je zelo redka pozna posledica zdravljenja raka v otroštvu, ker sta žlezi dokaj neobčutljivi tako za kvarne učinke ionizirajočega sevanja kot citostatikov in sta paren organ. Delovanje nadledvičnic je po navadi posledica zmanjšane izločanja adrenokortikotropnega hormona (ACTH) po okvari hipotalamo-hipofizne osi z ionizirajočim sevanjem (odmerek mora biti večji od 5000 cGy). Ponavadi gre torej za sekundarni in ne primarni hipokorticism (4, 5).

VPLIV ZDRAVLJENJA NA OTROŠKO RAST

Zdravljenje otrok z rakom lahko povzroči njihov zastoj v rasti in zmanjša doseženo končno višino. K zastoj v rasti prispeva več dejavnikov:

- *zmanjšano izločanje STH*, spolnih hormonov (primarni, sekundarni ali terciarni hipogonadizem) in ščitničnih hormonov (primarna, sekundarna ali terciarna hipotiroza);
- *prezgodnja puberteta* (pojav sekundarnih spolnih znakov pred 8. oz. 9. letom starosti pri deklicah oz. dečkih). Prezgodnjo puberteto spremlja prezgodnje zapiranje rastnih špranj in s tem skrajša čas, v katerem STH lahko pospešuje rast organizma. Po obsevanju glave z majhnimi odmerki ionizirajočega sevanja (velikosti 1800–2400 cGy, kar se uporablja pri profilaktičnem obsevanju glave pri levkemiji) se pogosto pojavi prezgodnja puberteta, ki je posledica aktivacije hipotalamo-hipofizno-gonadne osi zaradi hipotalamične motnje, povzročene z ionizirajočim sevanjem (16, 17). Po obsevanju glave z majhnimi odmerki se prezgodnja puberteta pojavlja pogostejše pri deklicah, pri velikih odmerkih pa razlike med spoloma ni;
- *okvara rastnega hrustanca z ionizirajočim sevanjem*: ionizirajoče sevanje zavre proliferacijo hondroblastov in okrni nastajanje matriksa. Odmerek, velik 1000–2000 cGy, povzroči delni, odmerek, večji od 2000 cGy, pa popolni zastoj enhondralne rasti kosti (18). Kadar je v obsevalnem polju večji del otrokove hrbtenice (npr. pri obsevanju spinalnega kanala pri nekaterih možganskih tumorjih, pri obsevanju limfomov...), je posledica zaostanka v rasti hrbtenice telesno nesorazmerje med trupom in udi. Podobno kot rast hrbtenice lahko obsevanje zavre rast katerekoli kosti, če je njen rastni hrustanec v obsevalnem polju. Vpliv ionizirajočega sevanja na rastni hrustanec je izrazitejši, če je otrok v času obsevanja v obdobju intenzivne rasti, to je pred 6. ali med 1. in 13. letom starosti.
- *aktivna bolezen, intenzivna kemoterapija, spremljajoče okužbe, nezadostno prehranjevanje, zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov*.

IZSLEDKI RAZISKAVE DELOVANJA ŽLEZ Z NOTRANJIM IZLOČANJEM PRI MLADIH, OZDRAVLJENIH RAKA, NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU

Preiskovanci

Leta 1986 smo na Onkološkem inštitutu začeli slediti pozne posledice pri mladih ljudeh, ki so se v otroštvu zdravili zaradi raka. Spremljamo mladostnike, ki so se zdravili zaradi raka v otroški dobi (0–15 let) in so ozdravljeni. K nam pridejo, ko dopolnijo 15 let starosti in je od konca zdravljenja minilo najmanj tri leta (19, 20). V Registru raka Republike Slovenije je bilo v letih

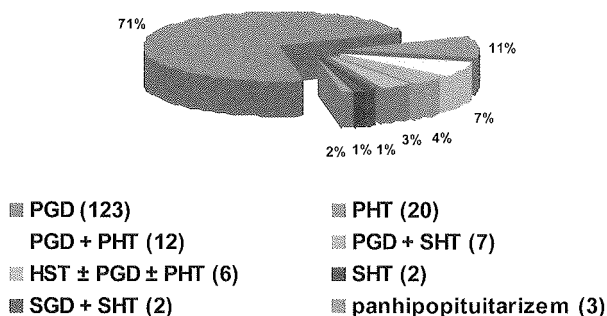
1968–2002 registriranih 1868 bolnikov, ki so bili v času postavitve diagnoze mlajši od 16 let. Od teh jih je bilo v času raziskave živih 1036; 871 je bilo v času študije starejših od 15 let in več kot 3 leta po zaključenem zdravljenju in 660 jih je bilo vključenih v naše sledenje (47 bolnikov smo izgubili iz študije, 116 jih spremljajo na Pediatrični kliniki, 48 bolnikov je zavrnilo nadaljnje sodelovanje). Endokrinološko smo testirali 435 bolnikov (nekateri testiranja še niso opravili, nekateri ga niso sprejeli). Ob diagnozi maligne bolezni so bili stari 0–16 let (mediana 9 let), hormonsko testiranje pa so imeli 3–32 let (med. 11,5 let) po končanem zdravljenju v starosti 14–42 (med. 20) let.

Metode

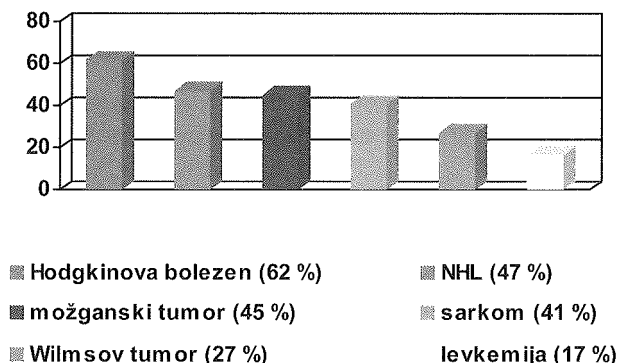
Endokrinološko testiranje je vključevalo klinični pregled pri endokrinologu in laboratorijsko testiranje. Okvaro *ščitnice* smo iskali s palpacijo in določanjem serumskih koncentracij T4, T3, tireoglobulina, ščitničnih protiteles ter vrednosti TSH pred stimulacijo s tiotropin sproščajočim hormonom (TRH) in 30 minut po njej. To testiranje razkrije že subklinično okvaro ščitnice. Če smo v ščitnici našli gomolje, smo napravili aspiracijsko biopsijo, scintigrafski pregled ščitnice z radioaktivnim tehnecijem, jodom in ultrazvočno preiskavo vratu. Za oceno delovanja *spolnih žlez* je endokrinolog v anamnezi povprašal po začetku in poteku pubertete ter med drugim določil tudi Tannerjev stadij pubične poraščenosti in razvoja genitalij. Morebitno okvaro smo natančneje opredelili z določanjem bazalne serumske koncentracije testostetrona, estradiola ter koncentracije LH in FSH pred aplikacijo gonadotropin sproščajočega hormona (GnRH) in po njej. V sklopu testa TRH smo določili tudi bazalno vrednost prolaktina in vrednost le-tega po stimulaciji. Če smo našli zmanjšano delovanje spolnih žlez, smo mladostnika napotili v ambulantno za reprodukcijo, če je to želel. Tam opravijo natančnejši pregled fertilitnosti (pri moških pregledajo spermo) in ocenijo možnosti zanositve. Zmanjšano izločanje ravnega hormona – *hiposomatotropizem* – smo ugotavljali z določanjem pacientove višine (primerjava z višino staršev in sorojencev) in določanjem serumske koncentracije somatomedina C. Če je bila znižana, smo naredili stimulacijski test ravnega hormona z glukagonom v spanju. Morebitno motnjo v izločanju TSH, LH in FSH iz hipofize ter GnRH in TRH iz hipotalamusa smo ugotavljali z zgoraj omenjenim testom za Gn-RH in TRH. Delovanje *skorje nadledvične žleze* smo določali le pri tistih, pri katerih smo pričakovali, da je okvarjena (po obsevanju glave z večjimi odmerki ionizirajočega sevanja), in sicer z merjenjem koncentracije serumskega kortizola pred aplikacijo ACTH in po njej.

Rezultati

Disfunkcijo delovanja žlez z notranjim izločanjem smo ugotovili pri 175 (41 %) od 435 preiskanih bolnikov, pri 27 % žensk in 50 % moških. Slika 1 prikazuje vrste okvar žlez z notranjim izločanjem, ki smo jih ugotovili pri preiskovancih. Največji delež bolnikov je imel okvaro in disfunkcijo spolnih žlez, hipokortizem so imeli le 3 bolniki v sklopu panhipopituitarizma. Slika 2 pa prikazuje deleže okvare žlez z notranjim izločanjem glede na diagnozo maligne bolezni.



Slika 1. Vrsta okvare žlez z notranjim izločanjem pri 175 bolnikih. PGD – primarna disfunkcija gonad (okvara in disfunkcija), PHT – primarna hipotiroza, SGD – sekundarna disfunkcija gonad, SHT – sekundarna hipotiroza, HST – hiposomatotropizem.



Slika 2. Pogostost okvare žlez z notranjim izločanjem glede na diagnozo maligne bolezni.

Največ delež okvar žlez z notranjim izločanjem so imeli tisti bolniki, ki so se zdravili zaradi Hodgkinove in ne-Hodgkinove bolezni, bolniki z možganskimi tumorji, najmanjši delež okvar pa tisti, ki so se zdravili zaradi levkemije.

ZAKLJUČKI

Pozne posledice, tako endokrinološke kot ostale, so med mladimi, ki so se zdravili zaradi raka v otroštvu, pogoste, zato jih je zelo pomembno čim prej odkriti in jih začeti zdraviti že takrat, ko še ne povzročajo klinično pomembnih težav. Tako izboljšamo življenje teh mladih ljudi.

LITERATURA

1. Young JL, Gloecker L, Silveberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival and mortality for children younger than than age 15 years. *Cancer* 1986; 58 (Supl 2): 598–602.
2. Meister LA, Meadows AT. Late effects of childhood cancer therapy. *Curr Probl Pediatr* 1993, 23 (3): 102–31.
3. Oberfield SE, Chin D, Uli N, David R, Sklar C. Endocrine late effects of childhood cancers. *J Pediatr* 1997; 131: S37–41.
4. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328: 87–94.
5. Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11 (4): 589–602.
6. Stubberfield TG, Byrne GC, Jones TW. Growth and growth hormone secretion after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 167–71.
7. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 599–605.
8. Fuks Z, Glatstein E, Marsa GW, Bagshaw MA, Kaplan HS. Long-term effects of external radiation on the pituitary and thyroid glands. *Cancer* 1976; 37: 1152–61.
9. Sklar C, Kim T, Ramsay N. Thyroid dysfunction among long-term survivors of bone marrow transplantation. *Am J Med* 1982; 73: 688–94.
10. Müller J. Impact of cancer therapy on the reproductive axis. *Horm Res* 2003; 59: 12–20.
11. Sandeman TF. The effects of X irradiation on male human fertility. *Br J Radiol* 1966; 39: 901–7.
12. Shalet SM, Horner A, Ahmed SR, Morris-Jones PH. Leydig cell damage after testicular irradiation for lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13: 65–8.
13. Stillman RJ, Schiff I, Schinfeld J. Reproductive and gonadal function in the female after therapy for childhood malignancy. *Obstet Gynecol Surv* 1982; 37: 6: 385–93.
14. Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA* 1988; 259: 2123–5.
15. Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR, Austin DF, et al. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 788–93.

16. Leiper AD, Stanhope R, Kitching P, Chessells JM. Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1107-12.
17. Sklar C, Mertens A, Walter A, Mitchell D, Nesbit M, O'Leary M, et al. Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr* 1993; 123: 59-64.
18. Parker RG, Berry HC. Late effects of therapeutic irradiation on the skeleton and bone marrow. *Cancer* 1976; 1162-71.
19. Jereb B. Model for long-term follow-up of survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2000; 34 (4): 256-8.
20. Zaletel LZ, Bratanic N, Jereb B. Gonadal function in patients treated for leukemia in childhood. *Leuk Lymphoma*. 2004; 45 (9): 1797-802.
21. Zaletel LZ. Dejavniki tveganja za hipogonadizem po zdravljenju raka v otroštvu. Doktor-ska naloga. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 2006.