

APARECIMENTO E RECRUDESCÊNCIA DE CÂNCER NA INFÂNCIA: CONTROVÉRSIAS COM A UTILIZAÇÃO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

*Diagnosis and recurrence of cancer in childhood: controversies
with use of growth hormone*

SIDNEI EPELMAN*

Os dois tipos mais comuns de neoplasia na infância: leucemia linfática aguda e tumor cerebral, são atualmente curados quando tratados de forma adequada com quimioterapia e radioterapia além da cirurgia nos tumores intracranianos. Portanto o manejo das seqüelas decorrentes do tratamento é importante para melhoria da qualidade de vida. Dentre elas o retardo no crescimento em consequência de deficiência de hormônio de crescimento não é incomum. Apesar da indicação desse hormônio já estar aceita, a literatura discute a segurança na utilização pelo potencial oncogênico e indutor de recidiva ou aparecimento de um tumor.

O autor analisa baseado em revisão da literatura essas considerações do uso do hormônio de crescimento.

Unitermos: Câncer infância - hormônio de crescimento.

Keywords: Cancer childhood - growth hormone.

* Médico Titular do Depto de Pediatria do Hospital A.C. Camargo. Coordenador do Grupo Latino-Americano para Tratamento dos Tumores Cerebrais na Infância.

Introdução

A leucemia linfóide aguda e os tumores cerebrais são os dois tipos de neoplasias mais comuns na infância. O tratamento consiste basicamente de quimioterapia agressiva e/ou radioterapia craniana. Atualmente, com a perspectiva de cura existente após terapêutica adequada para essas crianças, o manejo das seqüelas endócrinas decorrentes do tratamento, que aparecem posteriormente, incluindo retardo no crescimento, é fundamental para melhorar sua qualidade de vida. A utilização do hormônio de crescimento em pacientes com deficiência do mesmo, induzido pela radioterapia, é hoje amplamente aceita, porém algumas questões ainda existem sobre a segurança deste hormônio com potencial oncogênico, usado terapêuticamente, na facilitação do aparecimento ou recidiva de um tumor cerebral ou leucemia.

Estudos com pequeno número de pacientes sugeriram que o hormônio de crescimento não é responsável pela recidiva dos tumores cerebrais, mas em nenhum destes se aplicou análise estatística (4, 1, 15). A avaliação dos óbitos em pacientes

Endereço para correspondência: Hospital A.C. Camargo - Depto de Pediatria - Rua Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

que receberam hormônio de crescimento mostrou recidiva de tumor cerebral como sendo uma das possíveis causas mais importantes. Entretanto, um grupo comparativo que não tivesse recebido hormônio de crescimento não era disponível para análise comparativa, impedindo que se considere o mesmo a causa da recidiva (3). Outro estudo comparou índices de recidiva tumoral numa população de pacientes com deficiência do hormônio de crescimento, que receberam a suplementação, com a incidência em população semelhante sem utilização de hormônio de crescimento. Os resultados não demonstraram diferença comprobatória (14).

Hormônio de crescimento - considerações gerais

O hormônio de crescimento (GH) é secretado pela glândula pituitária anterior e está sobre influência de um complexo sistema regulatório que inclui fatores estimulatórios e inibitórios. O GH circulante parece exercer muitos de seus efeitos biológicos estimulando a produção de fator de crescimento 1 semelhante a insulina (IGF-1) também conhecida como somatomedina C no fígado e outros tecidos. IGF-1 circulante tem efeito a nível de hipotálamo e hipófise inibindo a secreção de GH.

O GH é um polipeptídeo de cadeia única que contém 191 aminoácidos, pertence à família dos hormônios peptídeos. O gene do GH humano está localizado na porção 50-kb do cromossomo 17.

O GH é secretado periodicamente em humanos. Esta forma de secreção parece resultar da interação entre dois neuropeptídeos hipotalâmicos, hormônio secretor de GH (GHRH) e somatostatina. O primeiro estimula a produção e o segundo a inibe. Dados atuais da literatura sugerem que GHRH e somatostatina são os reguladores primários da secreção de GH, e a variedade de fatores centrais e periféricos são capazes de modular a liberação do GH alterando a atividade do GHRH ou somatostatina.

A forma de secreção do GH pode estar alterada por múltiplos fatores incluindo idade, sexo, fase puberal, peso e estado nutricional. Tem um potencial oncogênico que discutiremos em maiores detalhes. Não há dúvidas que o GH é essencial para o crescimento linear normal durante a infância, mas a relação entre a secreção de GH (quantidade e forma), índice de crescimento e altura absoluta permanece controversa. Em termos gerais parece justificado assumir que existe uma correlação entre índice de crescimento e a quantidade de GH secretado, pois crianças com deficiência de GH crescem mais devagar e crianças com tumor produzindo GH crescem mais rapidamente. Entretanto, a questão se a criança normal mais baixa secreta menos GH que a criança normal, mais alta, ain-

da está por ser esclarecida. Pequena ou nenhuma correlação entre concentração de GH nas 24 horas e altura tem sido encontrada em crianças normais (18).

Aspectos epidemiológicos

Entre 1963 e 1987, a leucemia ocorreu em 15 pacientes com hipopituitarismo tratados com hormônio de crescimento; em 4 a leucemia se desenvolveu apenas 2 a 3 meses do início da hormonioterapia e havia outros fatores de risco para o aparecimento. Mais de 22 mil pacientes foram tratados com GH no mundo naquele período, portanto a proporção de leucemias em pacientes em tratamento aparente sem outros fatores desencadeantes foi 11:22 mil. Segundo os autores, a incidência de leucemia neste grupo é 1 para 14 mil pacientes/ano de risco. A estimativa de incidência de leucemia na população geral na mesma faixa etária é 1 para 42 mil, o que nos leva a crer que em pacientes com utilização de GH o número de casos foi três vezes maior.

Dos 11 pacientes, 4 tinham tumor cerebral e receberam radioterapia craniana e atualmente discute-se a irradiação como fator de risco para leucemia. Foram publicados recentemente dois artigos que descreveram o diagnóstico de leucemia em crianças com hipopituitarismo antes da administração do hormônio de crescimento.

No Canadá 1.047 crianças receberam o GH nos últimos 22 anos, o que significa aproximadamente 8 mil pacientes/ano de exposição e acompanhamento. Nenhum caso de leucemia foi publicado neste período. Também nenhuma das 6 crianças com leucemia linfoblástica aguda neste grupo, tratadas com hormônio de crescimento, apresentou recidiva da leucemia (6).

Discussão

A maioria das crianças tratadas com irradiação craniana com dose ultrapassando 24 Gy para tumor cerebral ou leucemia desenvolveram deficiência do hormônio de crescimento em 5 anos, e a velocidade de aparecimento desta deficiência é dose-dependente (5). Está demonstrado que a altura final está comprometida nestas crianças já no início da puberdade. Alguns autores recomendam o início da utilização do hormônio de crescimento nos que apresentam a deficiência, quando a probabilidade de recaída é menos provável, mas antes que haja uma diminuição apreciável da estatura. Outros preconizam sua administração quando o paciente cresce menos de 4cm anualmente e para aqueles sem resposta ao teste de estímulo do hormônio de crescimento (11).

As crianças com tumores cerebrais em localizações não envolvendo o eixo hipotálamo-hipofisário, tumores extra-

cranianos, como carcinoma de nasofaringe e retinoblastoma, leucemia linfóide aguda e outras leucemias, podem desenvolver deficiência de GH como consequência de irradiação externa do eixo hipotálamo-hipofisário. As crianças tratadas por tumor cerebral recebem doses mais altas de radioterapia cranial que aquelas recebendo irradiação prolifática craniana para leucemia linfoblástica aguda. O acompanhamento longitudinal do crescimento e secreção do GH em crianças durante o tratamento de leucemia linfoblástica aguda mostrou que não existem alterações nos primeiros 24 meses após o diagnóstico. A diminuição no crescimento e a supressão da secreção do GH neste período foram devidas à utilização de corticosteróide (12).

Finalmente, as crianças com leucemia que se submetem a transplante de medula óssea podem receber irradiação de corpo total como parte do tratamento preparatório para suprimir o sistema imune e erradicar a doença.

O grau de deficiência hormonal está relacionado à dose de irradiação recebida no eixo hipotálamo-hipofisário. Após altas doses de radioterapia pode ocorrer pan-hipopituitarismo, mas a maioria desenvolve deficiência isolada de GH e, desta forma, a terapêutica com GH não é complicada pelo aparecimento de outras deficiências. Também de importância é que, quanto maior a dose da radioterapia, mais precoce será a deficiência de GH após o tratamento ionizante. Entre 2 a 5 anos após a radioterapia, 100% das crianças com doses maiores de 30 Gy no eixo hipotálamo-hipofisário apresentam resposta diminuída ao teste de tolerância de insulina, enquanto 35% daquelas recebendo doses menores de 30 Gy apresentam a resposta normal de GH (17).

As crianças com deficiência de GH induzida pela radioterapia que receberam terapêutica com GH foram comparadas com as não tratadas com o hormônio. A média de idade ao diagnóstico da deficiência do GH foi de 11 anos em ambos os grupos e a duração da terapêutica ou da revisão clínica foi de 4 anos. A terapêutica com GH (4 unidades 3 vezes por semana) produziu um aumento significativo na velocidade de crescimento no período de 3 anos no grupo tratado, com um incremento no primeiro ano de 3cm.

Apesar das evidências do benefício da indicação de GH, os resultados em ganho de altura provocado pela terapêutica foram desapontadores e muito menores que aqueles vistos em crianças tratadas com GH por deficiência idiopática. Muitos são os fatores responsáveis pela baixa resposta não esperada, que incluem: irradiação da coluna vertebral, puberdade precoce, tempo excessivo entre o diagnóstico de deficiência e a introdução do GH e a inadequação do esquema de administração do GH antigamente.

O hormônio de crescimento é mitogênico, e existem evidências em animais da relação causa e efeito entre doses

suprafisiológicas de hormônio de crescimento e desenvolvimento de leucemia aguda (2,16). Adicionalmente, as experiências *in vitro* mostraram que o hormônio de crescimento e o fator de crescimento 1 semelhante à insulina estimulam a replicação de células blásticas leucêmicas de medula óssea humana (8).

Em animais, a incidência de tumores sólidos é maior após a administração do hormônio de crescimento. Em ratas com linfossarcoma de pulmão têm sido descritos aparecimentos de: carcinoma de adrenal, tumores ovarianos e tumores de mama após administração de hormônio de crescimento (13). Em pacientes com acromegalia, onde há concentração aumentada de hormônio de crescimento, existe um aumento significativo na incidência do câncer em geral (9). Desenvolvimento de leucemia linfoblástica aguda foi publicado em pacientes que receberam hormônio de crescimento por deficiência idiopática deste hormônio ou após tratamento de tumor cerebral (7, 20).

A incidência de leucemia em pacientes que utilizaram hormônio de crescimento foi estimada durante simpósio sobre o assunto em Bethesda no ano de 1988, em 1 para 21 mil pacientes por anos de risco. Foram também consideradas algumas hipóteses para a relação de GH e o aparecimento de leucemia:

- 1 - efeito do próprio GH;
- 2 - contaminação na preparação do GH;
- 3 - interação entre deficiência de GH e/ou terapêutica com GH e fatores como fragilidade cromossômica, anormalidade do sistema imune em pacientes com deficiência de GH;
- 4 - interação entre GH e fatores ambientais como irradiação ou vírus;
- 5 - probabilidade de agrupamento geográfico.

Essas hipóteses foram na maioria descartadas. Famílias com incidência aumentada de câncer não estão presentes nos casos que desenvolveram leucemia. Desta forma, a relação genética pode ser afastada. Entretanto, os casos de deficiência do hormônio de crescimento dentro da síndrome familiar de câncer, da síndrome de Li Fraumeni ou casos onde existia um glioma entre os irmãos, deveriam provavelmente não ser tratados com GH, embora a indicação deveria ser determinada por uma análise do risco sobre o benefício em cada caso. Muito embora a incidência de leucemia possa estar levemente aumentada após o uso de hormônio de crescimento em pacientes com deficiência, não está claro e definido que isto se deve ao hormônio de crescimento (10). Em pacientes com anemia de Fanconi, por exemplo, que receberam GH por deficiência congênita, o hormônio não pode ser responsabilizado pelo aparecimento de leucemia devido a alta incidência entre pacientes com Fanconi que não tomaram GH (19). Em uma revisão com número significativo de casos, a única criança com leucemia linfoblástica aguda que recidivou enquanto

tomava hormônio de crescimento apresentava fatores de alto risco para recaída, ou seja, duas recidivas anteriores. Outra análise não demonstrou incidência aumentada de leucemias, e os casos de recidiva também ocorreram em pacientes com fatores de mau prognóstico encontrados durante o estadiamento inicial (3). Importante também é que nenhuma criança com tumor cerebral primário desenvolveu leucemia após receber hormônio de crescimento (14).

Não se pode deixar de mencionar a associação de baixa estatura com condições que apresentam risco aumentado de desenvolvimento de neoplasia na infância.

Estes pacientes podem ter indicação de hormônio de crescimento. Estas condições incluem: anemia de Fanconi, neurofibromatose, síndrome de Bloom, síndrome de Kearns-Sayre e retinoblastoma bilateral (3).

Com a maior utilização do hormônio de crescimento, e particularmente em pacientes imunodeprimidos, a discussão

da indicação e segurança em seu uso é essencial.

O grupo das crianças tratadas com radioterapia é o maior com deficiência de hormônio de crescimento devido à lesão orgânica, e o mesmo mostrou ser de grande benefício neste grupo.

Não há evidências significativas de que o tratamento com o hormônio de crescimento aumente o risco de recidiva tumoral em crianças. O cuidado, de qualquer forma, deverá existir, até que maior experiência se adquira sobre o assunto. A supervisão e o acompanhamento são necessários continuamente. É recomendado que todo indivíduo com indicação terapêutica com GH deva ser informado da possibilidade de um aumento no risco de aparecimento de leucoses agudas.

Agradecimentos: Prof. Dr. Antonio de Azevedo Barros Filho, Coordenador do Curso de Pós-Graduação do Depto de Pediatria da Universidade Estadual de Campinas.

Summary

The two commonest types of neoplasm in children: acute lymphoblastic leukemia and brain tumors, can be cured when treated adequately with chemotherapy and radiotherapy.

Therefore the management of late effects due to the treatment are important to improve quality of life. Among them, impairment of growth speed consequent to growth hormone deficiency is not rare. Besides the indications of that hormone is well documented, the literature review discuss the use because its oncogenic potential and could induce appearance or recurrence of the tumor.

The author analyzed the use of growth hormone in children with cancer after treatment based on a literature review.

Referências bibliográficas

- 1 - ARSLANIAN, S. A. et al. - Growth hormone and tumor recurrence. Findings in children with brain neoplasms and hypopituitarism. *Am J Dis Child.*, 139:347-50, 1985.
- 2 - BENDEY, H. B.; HUGHES, PETERSON, R. D. A. - Effect of hypophysectomy on a virus-induced T-cell leukemia. *Nature*, 252:747-8, 1992.
- 3 - BUCHANAN, C. R. et al. - Mortality, neoplasia, and Creutzfeldt-Jakob disease in patients treated with human pituitary growth hormone in United Kingdom. *BMJ*, 302:824-8, 1991.
- 4 - CLAYTON, P. E.; SHALET, S. M.; GATTAMMANENI, H. R. - Does growth hormone cause relapse of brain tumors? *Lancet*, 1:1711-3, 1987.
- 5 - CLAYTON, P. E.; SHALET, S. M. - Dose dependency of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr.*, 118:226-8, 1991.
- 6 - DEAN, H. J. - Growth hormone treatment and leukemia: epidemiologic report. *CMAJ*, 39:877, 1988.
- 7 - DELAMARE-VAN, D. E. et al. - Leukemia in patients treated with growth hormone. *Lancet*, 1:1159, 1988 (letter).
- 8 - ESTROV, Z. et al. - Human growth hormone and insulin-like growth factor-1 enhance the proliferation of human leukemic cells. *J Clin Oncol.*, 9:394-9, 1991.
- 9 - EZZAT, S.; MELMED, S. - Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? *J Clin Endocrinol Metab.*, 72:245-9, 1991.
- 10 - FISHER, D. A. et al. - Leukemia in patients treated with growth hormone. *Lancet*, 1:1159-60, 1988.
- 11 - HEIDERMAN, R. L. et al. - Tumors of the central nervous system in principles and practice of pediatric oncology. In: Pizzo, E. D. P.; Poplack, D. - Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia, J B Lippincott, p.633-82, 1993.
- 12 - MARKY, I et al. - A longitudinal study of growth hormone secretion in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.*, 19:258-64, 1991.
- 13 - MOON, H. D. et al. - Neoplasms in rats treated with pituitary growth hormone. I. Pulmonary and lymphatic tissues. *Cancer Res.*, 10:297-308, 1950.
- 14 - OGILVY-STUART, A. L. et al. - Growth hormone and tumor recurrence. *BMJ*, 304:1601-5, 1992.
- 15 - RODENS, H. P. et al. - Does growth hormone therapy increase the frequency of tumor recurrence in children with brain tumors? *Acta Endocrinol.*, 283 (suppl):188-9, 1987.
- 16 - ROGERS, P. C. et al. - Possible effect of growth hormone on development of acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*, II:434-5, 1974.
- 17 - SHALET, S. M. et al. - Indications for human growth hormone treatment of radiation-induced growth hormone deficiency. In: Green, D.; D'Angio, G. - Late effects of treatment for childhood cancer. New York, Wiley-Liss, p. 71-9, 1992.
- 18 - SKLAR, C. - Physiology of growth hormone production and release. In: Green, D.; D'Angio, G. - Late effects of treatment for childhood cancer. New York, Wiley-Liss, p. 49-54, 1992.
- 19 - WADA, E.; MURATA, M.; WATANABE, S. - Acute lymphoblastic leukemia following treatment with human growth hormone in a boy with possible preanemic Fanconi's anemia. *Jpn J Clin Oncol.*, 19:36-9, 1989.
- 20 - WATANABE, S. et al. - Leukemia in patients treated with growth hormone. *Lancet*, 1:1159, 1988.