

Long-term endocrine and metabolic outcomes and growth and body mass index dynamics among survivors of childhood hematologic malignancies

Székely Kitty-Szilvia¹, Kelemen Izabella², Papp Zsuzsanna Erzsébet³, Réti Zsuzsanna⁴

¹ George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Târgu Mureș, Faculty of Medicine, ²Fehérvári Medcenter, Târgu Mureș, Romania, ³2nd Paediatric Clinic, George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Târgu Mureș, Department of Paediatrics, ⁴ Endocrinology Clinic, George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Târgu Mureș, Department of Endocrinology

Abstract • Advances in the treatment of childhood hematologic malignancies have markedly improved survival rates, bringing long-term treatment-related complications increasingly into focus. The aim of this study was to evaluate the long-term endocrine and metabolic effects of antineoplastic therapy, together with longitudinal changes in growth and body mass index (BMI). In this retrospective longitudinal study, 22 patients treated for childhood hematologic malignancies were enrolled, all of whom underwent comprehensive endocrinological assessment. Growth and BMI parameters were analysed at four predefined time points using standard deviation scores (SDS). Data were analysed using descriptive statistical methods (Microsoft Excel). The median age was 4.4 years at diagnosis, 7.6 years at the completion of treatment, and 10.9 years at the time of evaluation. The median follow-up duration was 9.6 years. At least two endocrine and metabolic abnormalities were identified in 63.6% of patients, while 40.9% presented with three or more abnormalities. The most frequent disturbances involved bone and mineral metabolism, with vitamin D deficiency observed in 63.6% of patients, hypocalcaemia in 36.4%, and secondary hyperparathyroidism in 31.8%. Dyslipidaemia was present in 36.4% of patients. Overweight/obesity was identified in 36.4%, whereas hypertension and pubertal disorders were each observed in 22.7% of cases. No thyroid hormone abnormalities were detected. Between diagnosis and the completion of chemotherapy, the median height SDS decreased by 0.13, whereas the median BMI SDS increased by 0.91; 59.1% of patients exhibited an increase of at least 0.5 SDS in BMI. During the follow-up period (n = 18), partial catch-up growth was observed (median +0.59 SDS), while the increase in BMI persisted (median +0.79 SDS). These findings indicate that treatment of childhood hematologic malignancies is associated with cumulative endocrine and metabolic disturbances, transient impairment of growth, and a sustained increase in BMI, which may contribute to an elevated long-term cardiovascular risk and underscore the importance of structured long-term follow-up.

Keywords • childhood hematologic malignancy survivors; endocrine abnormalities; metabolic disturbances; body mass index; growth

DOI: 10.2478/orvtudert-2026-0005

Bulletin of Medical Sciences 2026, 99(1): 59–78

Corresponding author

Székely Kitty-Szilvia

George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy,
Science and Technology of Târgu Mureș
George Marinescu Street 38
540142 Târgu Mureș, Romania
szekely.kitty-szilvia.20@stud.umfst.ro

Introduction

Although childhood malignancies are relatively rare, they represent a substantial healthcare burden. In Europe, approximately 35,000 children and adolescents are diagnosed with cancer annually, a significant proportion of whom have hematologic malignancies, with leukaemias

being the most common subtype [1,2]. Over recent decades, survival rates have improved markedly owing to advances in risk-adapted chemotherapy protocols and supportive care; in acute lymphoblastic leukaemia (ALL), the 5-year survival rate now approaches 90% in developed countries [3]. Parallel to these improvements in survival, increasing attention has been directed toward the long-term sequelae of antineoplastic therapies. Large cohort studies have shown that approximately 75% of childhood cancer survivors develop at least one chronic medical condition, while nearly 40% experience severe or life-threatening complications [4].

The development of late effects is associated with the complexity of treatment modalities, including intensive multi-year chemotherapy regimens, cumulative drug exposure, corticosteroid therapy, radiotherapy, and, in selected cases, hematopoietic stem cell transplantation [5]. Among these late complications, endocrine dysfunction warrants particular attention because endocrine maturation occurs throughout childhood and adolescence. Consequently, endocrine and metabolic impairments resulting from oncological treatments administered during these critical developmental periods substantially increase the risk of subsequent hormonal and cardiometabolic abnormalities. Survivors of childhood hematologic malignancies frequently exhibit growth disorders, pubertal abnormalities, altered bone metabolism, and cardiometabolic disturbances—including obesity, dyslipidaemia, and hypertension—which collectively influence their long-term health outcomes [6].

The aim of this study was to evaluate longitudinal changes in growth parameters and body mass index, as well as endocrine and metabolic abnormalities, among survivors of childhood hematologic malignancies treated with antineoplastic therapy.

Materials and methods

This study was designed as a retrospective longitudinal investigation. The enrolled patients received hemato-oncological treatment between 2007 and 2022 at the 2nd Paediatric Clinic in Târgu Mureş, and follow-up was conducted between 2007 and 2025. A comprehensive endocrinological assessment was performed in 2023 at the Endocrinology Clinic, Târgu Mureş.

Patients were eligible for inclusion if they had been

diagnosed with a childhood hematologic malignancy between 0 and 18 years of age, had completed the prescribed treatment protocol, were in complete remission at the time of the study, and had complete clinical documentation available. Patients with a known endocrinological disorder prior to oncological treatment or with incomplete documentation were excluded.

Data were collected from hospital discharge records and outpatient follow-up documentation. The evaluated parameters included anthropometric measurements (height, body weight, body mass index, and waist circumference), pubertal status (according to Tanner staging), thyroid function (TSH, fT4, and thyroid ultrasonography), bone metabolism (serum calcium, phosphorus, 25(OH)D, and parathyroid hormone), and metabolic parameters (blood pressure; triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol, and total cholesterol levels; and fasting blood glucose).

Anthometric measurements were assessed relative to age- and sex-specific reference values. Percentiles and SDS values were calculated using Romanian growth charts and WHO BMI reference standards. Growth and BMI parameters were evaluated at four predefined time points: diagnosis, completion of chemotherapy, and the follow-up evaluations conducted in 2023 and 2025.

Longitudinal changes were assessed across two intervals: from diagnosis to completion of chemotherapy, and from completion of chemotherapy to the 2025 follow-up evaluation. The magnitude of change was expressed as the difference in SDS values ($\Delta\text{SDS} = \text{later value} - \text{earlier value}$). A change of ≥ 0.5 SDS was considered clinically relevant, whereas a change of ≥ 1 SDS was considered marked.

Hypertension was diagnosed according to the 2017 American Academy of Paediatrics (AAP) recommendations, taking into account age-, sex-, and height-specific percentiles; blood pressure values above the 95th percentile were considered hypertensive. Pubertal development was assessed according to Tanner stage (breast development, pubic hair, and testicular volume), and pubertal timing inappropriate for age was considered pathological. Laboratory and clinical abnormalities were evaluated according to standard reference ranges.

Non-HDL cholesterol, the triglyceride-to-HDL cholesterol ratio (TG/HDL), and the waist-to-height ratio (WHtR) were calculated using standard formulas (non-HDL cholesterol = total cholesterol – HDL cholesterol;

TG/HDL = triglyceride level / HDL cholesterol level; WHtR = waist circumference / height). A TG/HDL ratio ≥ 2 was considered abnormal, and a WHtR >0.5 was considered indicative of central obesity. Elevated non-HDL cholesterol was defined according to standard reference values.

We also examined the clustering of endocrine and metabolic abnormalities, including dyslipidaemia, hypertension, disturbances of bone metabolism, pubertal abnormalities, overweight/obesity, and growth disorders. Components of the metabolic syndrome were analysed separately and included central obesity (WHtR >0.5), lipid abnormalities (elevated triglycerides, decreased HDL cholesterol, and elevated LDL cholesterol), hypertension, and impaired fasting glucose. Clustering was

characterized by determining the number of abnormalities present (≥ 1 , ≥ 2 , and ≥ 3 components).

Given the small sample size, no inferential statistical analyses were performed. Data were processed using Microsoft Excel and analysed using descriptive statistical methods. Results are presented as medians, ranges (minimum–maximum), and percentages.

Results

A total of 22 survivors of childhood hematologic malignancies were enrolled in the study. Most participants were male (77.3%), and the median follow-up duration was 9.6 years (range: 7.1–18.3 years). The vast majority

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study population

Parameter	n (%) / Median (min-max)
Demographic characteristics	
Number of patients	22
Male	17 (77.3%)
Female	5 (22.7%)
Age at diagnosis (years)	4.4 (0.6–17.3)
Age at completion of treatment (years)	7.6 (2.9–20.8)
Age at the 2023 evaluation (years)	10.9 (7.6–22.3)
Age at the 2025 evaluation (years)	13.1 (10.3–25.1)
Total follow-up duration (years)	9.6 (7.1–18.3)
Pubertal status at the time of evaluation	
Prepubertal	7 (31.8%)
Peripubertal	9 (40.9%)
Postpubertal	6 (27.3%)
Diagnosis	
Acute lymphoblastic leukaemia (ALL)	20 (90.9%)
Lymphoma	2 (9.1%)
Treatment characteristics	
Treatment duration (years)	3.5 (0.3–4.4)
ALL-BFM 2002	20 (90.9%)
Interfant-99	1 (4.5%)
NHL-AIEOP	1 (4.5%)
Cranial irradiation	4 (18.2%)

Note: The chemotherapy protocols administered (ALL-BFM 2002, Interfant-99, and NHL-AIEOP) included, among other agents, vincristine, methotrexate, L-asparaginase, glucocorticoids, 6-mercaptopurine, cyclophosphamide, cytarabine, and anthracyclines (e.g., daunorubicin and doxorubicin).

Table 2. Prevalence of endocrine and metabolic abnormalities

Parameter	n (%)
Bone and mineral metabolism abnormalities	
Vitamin D status	
≥ 30 ng/mL	8 (36.4%)
20–30 ng/mL	7 (31.8%)
<20 ng/mL	7 (31.8%)
Hypocalcaemia	7 (31.8%)
Secondary hyperparathyroidism	7 (31.8%)
Abnormal phosphate level	0 (0%)
Fracture during follow-up	4 (18.2%)
Metabolic abnormalities	
Dyslipidaemia (overall)	8 (36.4%)
Elevated LDL cholesterol	6 (27.3%)
Reduced HDL cholesterol	2 (9.1%)
Elevated triglycerides	1 (4.5%)
Elevated non-HDL cholesterol	7 (31.8%)
Overweight/obesity	8 (36.4%)
Central obesity (WHtR >0.5)	9 (40.9%)
TG/HDL ratio ≥ 2	7 (31.8%)
Hypertension	5 (22.7%)
Elevated fasting glucose	0 (0%)
Endocrine abnormalities	
Growth disorder	2 (9.1%)
Thyroid hormone abnormality	0 (0%)
Pubertal abnormality (precocious puberty)	5 (22.7%)

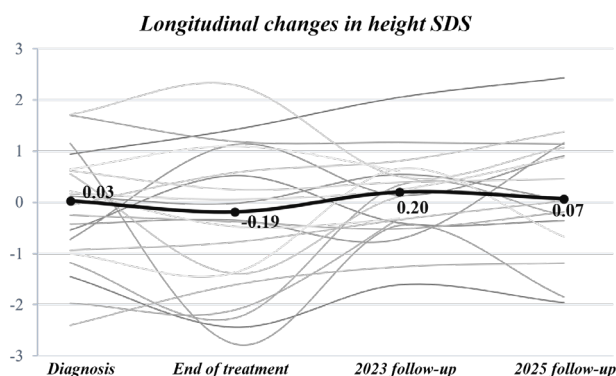


Figure 1. Longitudinal changes in height SDS, showing individual values and median values.

of patients had been diagnosed with acute lymphoblastic leukaemia (90.9%), and 18.2% had received cranial irradiation. The detailed demographic and clinical characteristics of the study population are presented in **Table 1**.

Comprehensive endocrinological and metabolic assessment performed in 2023 revealed abnormalities in a substantial proportion of patients. Clustering of abnormalities was common: at least two endocrine and metabolic abnormalities were identified in 63.6% of patients, while three or more abnormalities were present in 40.9%. The detailed distribution of endocrine and metabolic abnormalities is presented in **Table 2**, and their clustering is illustrated in **Figure 3**.

No structural abnormalities were detected on thyroid ultrasonography in any patient.

Analysis of metabolic syndrome components showed that at least one component was present in 63.6% of patients, at least two components in 22.7%, and three components simultaneously in 13.6%. No metabolic syndrome components were identified in 36.4% of patients.

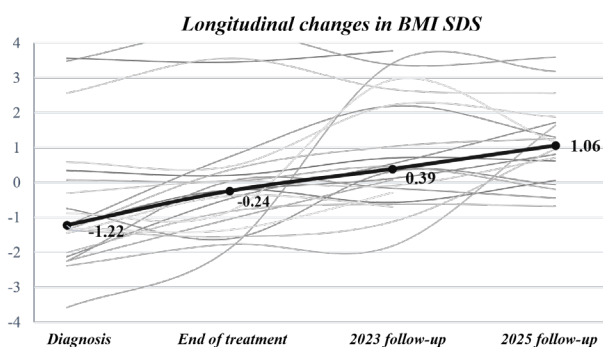


Figure 2. Longitudinal changes in BMI SDS, showing individual values and median values

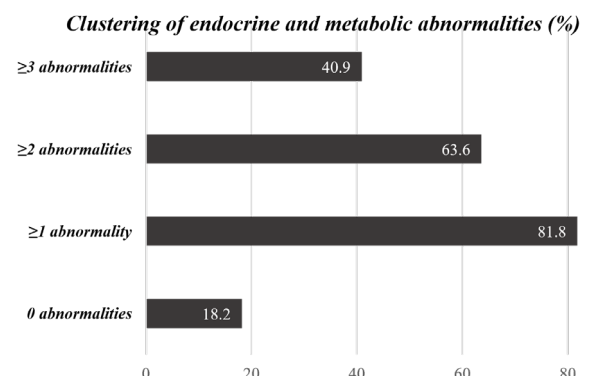


Figure 3. Clustering of endocrine and metabolic abnormalities in the study population.

The temporal evolution of height and BMI SDS values is presented in **Figures 1 and 2**, while longitudinal changes across the two study intervals are summarised in **Table 3**.

During chemotherapy, height SDS decreased (median -0.13), and a decline of at least 0.5 SDS was observed in 31.8% of patients. During the same period, BMI SDS increased (median $+0.91$), with an increase of at least 0.5 SDS observed in 59.1% of patients.

During the post-treatment follow-up period, height SDS increased (median $+0.59$), indicating partial catch-up growth, and an increase of at least 0.5 SDS was observed in 50% of patients. At the same time, BMI SDS continued to rise (median $+0.79$), with an increase of at least 0.5 SDS observed in more than 60% of patients.

Discussion

Analysis of growth parameters demonstrated a median decline of 0.13 SDS during treatment. This manifested as clinically relevant growth deceleration (decrease ≥ 0.5 SDS) in nearly one-third of patients (31.8%), while a more pronounced decline (≥ 1 SDS) was observed in 18.2% of cases. These findings indicate that impairment of linear growth is detectable during antineoplastic therapy. At the same time, a subset of patients (22.7%) exhibited an increase of at least 0.5 SDS during treatment. In contrast, during the follow-up period, a median increase of 0.59 SDS was observed, exceeding the threshold predefined in our study as clinically relevant. Catch-up growth of this magnitude occurred in 50.0% of patients, whereas an increase of at least 1 SDS was documented in 22.2%. Concurrently, growth deficits became less frequent (decrease ≥ 0.5 SDS: 11.1%), supporting the occurrence of

Table 3. Changes in height and BMI SDS during treatment and follow-up

Parameter	Treatment (n = 22)	Follow-up (n = 18)
Height SDS		
Median change	−0.13	+0.59
Decrease ≥ 0.5 SDS	7 (31.8%)	2 (11.1%)
Decrease ≥ 1 SDS	4 (18.2%)	1 (5.6%)
Increase ≥ 0.5 SDS	5 (22.7%)	9 (50.0%)
Increase ≥ 1 SDS	2 (9.1%)	4 (22.2%)
BMI SDS		
Median change	+0.91	+0.79
Increase ≥ 0.5 SDS	13 (59.1%)	11 (61.1%)
Increase ≥ 1 SDS	10 (45.5%)	8 (44.4%)
Decrease ≥ 0.5 SDS	1 (4.5%)	2 (11.1%)
Decrease ≥ 1 SDS	0 (0%)	1 (5.6%)

partial catch-up growth following completion of therapy.

These findings are consistent with previous reports demonstrating transient impairment of linear growth during treatment for childhood ALL, followed by partial catch-up growth after treatment completion [7,8]. Several studies have shown that catch-up growth typically begins after the end of therapy, presumably owing to the cessation of the growth-suppressive effects of glucocorticoids and chemotherapeutic agents [8]. However, our results indicate that growth acceleration was already evident during treatment in a subset of patients, suggesting that growth trajectories are heterogeneous and may be influenced by individual factors such as age, pubertal status, and intrinsic growth potential.

Experimental studies have demonstrated that certain chemotherapeutic agents, including methotrexate and anthracyclines, may impair growth plate function and reduce trabecular bone volume, thereby adversely affecting longitudinal growth [9]. Although glucocorticoids were previously considered the principal contributors to growth impairment, clinical studies have shown that patients receiving chemotherapy alone experience growth retardation comparable to that observed in patients receiving both chemotherapy and glucocorticoids during maintenance therapy, suggesting that chemotherapy itself plays a substantial role in growth inhibition [10].

Numerous studies have reported that growth deficits are more pronounced and catch-up growth is often absent among patients who received cranial irradiation, whereas catch-up growth generally occurs after treat-

ment completion in patients treated with chemotherapy alone [11,12]. This difference is primarily attributed to radiation-induced damage to the hypothalamic–pituitary axis and impaired growth hormone secretion [13,14]. In our cohort, four patients received cranial irradiation; however, the small sample size precluded separate analysis of growth outcomes in this subgroup.

Indirect effects should also be considered, as reduced physical activity, poor appetite, malnutrition, and increased catabolism are common during treatment and may contribute to transient growth deceleration [15,17].

When interpreting these findings, it should be noted that a proportion of patients had not yet reached adult height at the time of follow-up, and assessment of genetic growth potential (target height) was limited. Consequently, the precise impact of the observed growth alterations on final adult height remains uncertain [7,8,11].

Changes in BMI SDS followed a pattern distinct from that observed for growth parameters. At diagnosis, BMI SDS values were generally low (median -1.22 SDS), increased progressively during treatment to approach the normal range by treatment completion (median -0.24 SDS), and subsequently rose further during follow-up (median $+1.06$ SDS). Analysis by study period revealed a marked increase during treatment (median $+0.91$ SDS), with increases of at least 0.5 SDS and 1 SDS observed in 59.1% and 45.5% of patients, respectively. After treatment, BMI continued to increase (median $+0.79$ SDS), with clinically relevant increases (≥ 0.5 SDS) observed in 61.1% of patients and marked increases (≥ 1 SDS) in 44.4% . These findings suggest that weight gain develops not only during treatment but also persists thereafter, potentially contributing to long-term metabolic risk.

The relatively low BMI values observed at diagnosis may partly reflect the effects of the underlying malignancy. Hematologic cancers are frequently associated with weight loss, reduced appetite, increased catabolism, and poor nutritional status; therefore, part of the BMI increase observed during treatment may represent nutritional recovery rather than pathological weight gain. The literature has focused predominantly on obesity and less frequently on the potential influence of a low baseline BMI. In contrast, several studies have examined the impact of elevated BMI at diagnosis, which has been associated with an increased risk of subsequent cardiometabolic abnormalities and metabolic syndrome among childhood cancer survivors [16].

Several mechanisms may contribute to treatment-related weight gain. Glucocorticoids promote increased appetite and adipose tissue accumulation. In addition, chemotherapeutic agents such as anthracyclines and vincristine may reduce cardiovascular fitness and muscle strength, thereby decreasing physical activity and contributing to weight gain [5,17,20].

Lifestyle changes occurring during treatment are also important. Reduced physical activity, fatigue, and altered dietary habits may persist long after treatment completion, further promoting excessive weight gain [17,20].

Several studies have demonstrated that increases in BMI occur both among patients receiving cranial irradiation and among those treated with chemotherapy alone, suggesting that chemotherapy itself contributes substantially to weight gain [5,17,20]. Although some studies have associated cranial irradiation with an increased risk of obesity, others have found no significant relationship between cranial irradiation and BMI [15,19]. These discrepant findings may be explained by differences in irradiation dose and treatment protocols. Because only four patients in our cohort received cranial irradiation, its independent effect on BMI could not be evaluated. Nevertheless, our findings support the conclusion that excessive weight gain may develop both in the presence and absence of cranial irradiation.

Meta-analyses have shown that treatment-related increases in BMI persist long after therapy completion, a finding that is consistent with the sustained BMI increase observed during follow-up in our cohort [2,20].

The increase in BMI SDS during chemotherapy may have not only adverse cardiometabolic consequences but also potentially beneficial effects. Some studies have suggested that a higher BMI may be associated with more favourable growth outcomes among survivors of childhood ALL, indicating that adequate nutritional status during treatment may support linear growth and reduce the risk of compromised adult stature [18].

Nevertheless, interpretation of BMI changes requires caution because BMI is influenced by changes in height. Consequently, the growth deceleration observed during treatment may itself contribute to an apparent increase in BMI [7,21]. Furthermore, genetic and familial factors, which were not assessed in the present study, may also influence BMI trajectories [20]. Although BMI is widely used in clinical practice, it does not provide information regarding body composition, fat mass, or fat distribution, particularly the presence of central adiposity [17,20].

Accordingly, we also evaluated central adiposity using the waist-to-height ratio (WHtR). The prevalence of central obesity was 40.9%, suggesting that visceral fat accumulation represents a significant concern in this population. In contrast, the prevalence of overweight/obesity defined according to BMI was slightly lower (36.4%), indicating that BMI alone may underestimate obesity-related cardiometabolic risk.

Previous studies have likewise reported an increased prevalence of obesity among childhood cancer survivors. In a cohort of leukaemia and lymphoma survivors, the prevalence of overweight and obesity was 33.7% and 20.2%, respectively, findings that are broadly consistent with our observations [22].

By comparison, obesity rates in the general paediatric population are lower. According to World Health Organisation data, the combined prevalence of overweight and obesity among children and adolescents aged 5–19 years is approximately 18–20% worldwide [23]. This suggests that antineoplastic therapy contributes to the increased occurrence of excess weight in this population.

The clinical significance of obesity is further underscored by its close association with cardiometabolic abnormalities, particularly disturbances in lipid metabolism. In our study, lipid abnormalities were common, with elevated LDL cholesterol levels observed in 27.3% of patients, reduced HDL cholesterol levels in 9.1%, and elevated triglyceride levels in 4.5%. In addition, elevated non-HDL cholesterol and a TG/HDL ratio ≥ 2 were each present in 31.8% of patients, indicating a substantial prevalence of an atherogenic lipid profile. Overall, at least one criterion for dyslipidaemia was present in 36.4% of the study population.

The literature demonstrates considerable heterogeneity in the reported prevalence of lipid abnormalities among survivors of childhood ALL. In some studies, the prevalence of elevated LDL cholesterol, reduced HDL cholesterol, and elevated triglyceride levels was reported to be 23.8%, 25.4%, and 26.8%, respectively [24], whereas a meta-analysis found lower prevalence rates, including 15% for elevated triglycerides and only 3% for reduced HDL cholesterol [28]. This variability is likely attributable to differences in study populations, including age at assessment, duration of follow-up, treatment protocols, and exposure to radiotherapy.

It is noteworthy that markers indicative of an atherogenic lipid profile, such as non-HDL cholesterol and the

TG/HDL ratio, were also elevated in a substantial proportion of our patients. These parameters are considered sensitive early indicators of cardiometabolic risk and may reflect atherogenic dyslipidaemia more accurately than individual lipid parameters alone. Although their evaluation in childhood cancer survivors has received limited attention in the literature, our findings suggest that incorporating these markers into routine assessment may improve the identification of individuals at increased cardiometabolic risk.

Previous studies have also highlighted the importance of additional lipid and inflammatory biomarkers, including apolipoprotein B, lipoprotein(a), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and uric acid, which may facilitate a more comprehensive evaluation of atherosclerotic risk [27,29]. However, these parameters were not available for assessment in the present study.

The prevalence of hypertension in our cohort was 22.7%, which closely corresponds to the approximately 22% prevalence reported in the literature [24]. Interestingly, some studies have failed to demonstrate a clear association between hypertension and obesity, suggesting that factors independent of body weight may also contribute to elevated blood pressure in childhood cancer survivors [26]. These observations indicate that hypertension is a complex, multifactorial condition in this population, in which both obesity and the long-term consequences of antineoplastic therapy may contribute to increased cardiovascular risk [25,27].

To further evaluate cardiometabolic risk, we examined the clustering of metabolic abnormalities. At least one cardiometabolic risk factor was present in 63.6% of patients, while 22.7% exhibited at least two risk factors and 13.6% presented with three simultaneously. Similar findings have been reported in the literature, which emphasises that clustering of metabolic abnormalities is common among childhood cancer survivors and may signal an elevated cardiovascular risk already during childhood and adolescence [24,26,30].

Among the abnormalities affecting bone and mineral metabolism, disturbances in vitamin D status were the most prominent. Vitamin D deficiency (<20 ng/mL) was detected in 31.8% of patients, while a further 31.8% had vitamin D insufficiency (20–30 ng/mL), resulting in sub-optimal 25(OH)D concentrations in nearly two-thirds of the study population. Previous studies have similarly reported high rates of vitamin D abnormalities among survivors of childhood ALL, with vitamin D deficiency

observed in approximately 24–27% of patients and insufficiency reported in as many as 69.6–72.7% [31].

It should be emphasised, however, that vitamin D deficiency is also common in the general paediatric population, although its prevalence is generally lower, affecting approximately 10–12% of children, whereas inadequate vitamin D status overall may affect 30–50% [32]. The relatively high prevalence of vitamin D deficiency observed in our cohort therefore suggests a potential contribution of antineoplastic therapy to the development of bone and mineral metabolism abnormalities.

Vitamin D abnormalities were frequently accompanied by hypocalcaemia and secondary hyperparathyroidism, both present in 31.8% of patients, indicating involvement of the calcium–vitamin D–parathyroid hormone axis. Similar associations have been reported in childhood ALL survivors, with secondary hyperparathyroidism related to vitamin D deficiency occurring in approximately 15% of cases [31].

The pathogenesis of bone metabolism abnormalities is multifactorial. Glucocorticoids increase bone resorption while inhibiting bone formation, whereas methotrexate, L-asparaginase, and anthracyclines such as daunorubicin contribute to impaired bone mineralisation through suppression of osteoblast activity [33].

The clinical relevance of these abnormalities is underscored by the fact that fractures occurred in 18.2% of patients during follow-up. This prevalence is comparable to the approximately 23% incidence of non-vertebral fractures reported in the literature and supports the clinical significance of skeletal complications in this population [34]. Although our findings clearly demonstrate the presence of bone metabolism abnormalities, the absence of bone densitometry (DXA) prevented accurate assessment of bone mineral density and the severity of skeletal involvement underlying the observed fractures.

In addition to metabolic and skeletal complications, antineoplastic therapy may also affect other aspects of endocrine function, particularly pubertal development.

Pubertal abnormalities were identified in 22.7% of patients, all of whom presented with precocious puberty. The pattern of pubertal disturbances has changed with the introduction of contemporary risk-adapted treatment protocols. As the use of high-dose irradiation and highly gonadotoxic therapies has declined, precocious puberty has become increasingly prevalent, replacing the previously more common pattern of delayed puberty. According to the literature, the nature of pubertal abnor-

malities depends largely on the dose of cranial irradiation received. Lower doses (18–35 Gy) are more frequently associated with precocious puberty, whereas higher doses (>50 Gy) may result in hypogonadotropic hypogonadism [35].

Delayed puberty and hypogonadism are also strongly influenced by gonadotoxic treatments, particularly direct gonadal irradiation, total body irradiation (TBI), and alkylating agents such as cyclophosphamide [5]. Delayed puberty was not observed in our cohort, which may be explained by the low proportion of low-dose cranial irradiation and the relatively low overall gonadotoxic burden.

Metabolic factors may also contribute to the development of precocious puberty. Elevated leptin concentrations associated with obesity may stimulate gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion through activation of hypothalamic kisspeptin neurons, thereby promoting premature activation of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis and contributing to earlier pubertal onset [36].

Interpretation of these findings is limited by the fact that pubertal assessment was based exclusively on clinical examination, without hormonal evaluation or bone age determination.

No thyroid hormone abnormalities were detected in our study population. Previous studies have shown that thyroid dysfunction occurs primarily among patients exposed to radiotherapy, particularly cranial irradiation, which significantly increases the risk of hypothyroidism. Central hypothyroidism has been reported in approximately 3–5% of childhood cancer survivors [5]. In contrast, chemotherapy alone does not appear to substantially increase the risk of thyroid dysfunction, and thyroid abnormalities are therefore uncommon among ALL survivors treated without radiotherapy [37,38]. Our findings are consistent with these observations.

The results of our study support the importance of current international and national survivorship guidelines (COG, ESPE, and MGYOH), which recommend regular anthropometric monitoring, pubertal development, thyroid function, lipid and glucose metabolism, vitamin D status, and bone health, including DXA assessment when indicated [39,40]. These recommendations also emphasise the value of individualised nutritional counselling and lifestyle interventions aimed at reducing long-term cardiometabolic risk.

The guidelines further highlight the importance of a multidisciplinary approach to long-term survivorship care.

Paediatric endocrinologists play a central role in monitoring growth, pubertal development, and thyroid, bone, and lipid metabolism, as well as in determining the need for hormonal or vitamin D supplementation. Paediatric oncologists and haematologists are responsible not only for surveillance of the primary disease but also for coordinating screening for late effects. Dietitians contribute by implementing individualised nutritional and lifestyle interventions designed to reduce cardiometabolic risk. When clinically indicated, collaboration with paediatric cardiologists, nephrologists, and psychologists may also be beneficial.

Overall, our findings indicate that the long-term care of survivors of childhood hematologic malignancies requires a structured, multidisciplinary approach to facilitate the early identification and prevention of endocrine and cardiometabolic late effects.

Limitations

Several limitations should be considered when interpreting the results of this study. The relatively small sample size and the single-centre retrospective design limit the generalizability of the findings. Missing clinical and laboratory data, as well as heterogeneity in patient age and pubertal status, may have influenced the assessment of individual parameters and precluded detailed subgroup analyses.

Pubertal development was assessed solely on the basis of clinical examination, without hormonal investigations or bone age determination. Furthermore, advanced methods for evaluating body composition and bone health, such as DXA, were not available. A proportion of patients had not yet attained final adult height at the end of the follow-up period, limiting the comprehensive assessment of growth outcomes.

Another limitation is the lack of detailed analysis of cumulative medication doses, which may have influenced the accurate evaluation of treatment-related effects. Finally, loss of some survivors to long-term follow-up may delay the recognition and management of late complications and represent an additional challenge in survivorship care.

Future perspectives

Prospective studies involving larger cohorts are needed to improve the understanding of long-term growth,

endocrine, and metabolic outcomes among survivors of childhood hematologic malignancies and to identify the mechanisms underlying these complications more precisely.

Future research should incorporate DXA-based assessment of body composition and bone mineral density, which would provide a more comprehensive evaluation of skeletal health and adiposity. Further refinement of paediatric reference values and standardised assessment criteria would also facilitate more accurate comparisons between studies. In addition, improving access to specialised investigations and evidence-based therapeutic interventions remains an important objective for optimising long-term survivorship care.

Conclusion

The findings of this study indicate that treatment of childhood hematologic malignancies is associated with transient impairment of linear growth and a sustained increase in BMI, accompanied by frequent and often clustered endocrine and metabolic abnormalities. These alterations may adversely affect long-term health outcomes and suggest the emergence of increased cardiometabolic risk already during childhood.

Our results underscore the importance of structured, long-term follow-up programs that enable the early detection and management of endocrine and metabolic complications, thereby reducing long-term morbidity and improving the quality of survivorship care.

List of abbreviations

- BMI – body mass index
- SDS – standard deviation score
- ALL – acute lymphoblastic leukaemia
- TSH – thyroid-stimulating hormone
- fT4 – free thyroxine
- HDL – high-density lipoprotein
- LDL – low-density lipoprotein
- TG – triglyceride
- WHtR – waist-to-height ratio
- AAP – American Academy of Paediatrics
- non-HDL – non-high-density lipoprotein cholesterol
- DXA – dual-energy X-ray absorptiometry
- GnRH – gonadotropin-releasing hormone
- COG – Children's Oncology Group

- ESPE – European Society for Paediatric Endocrinology
- MGYOH – Hungarian Paediatric Oncology Network (Magyar Gyermekonkológiai Hálózat)

References

1. Childhood Cancer International Europe. Childhood cancer facts and figures [Internet]. [cited 2026 May 16]. Available from: <https://ccieurope.eu/>
2. Zhang FF, Liu S, Chung M, Kelly MJ. Growth patterns during and after treatment in patients with pediatric ALL: A meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Aug;62(8):1452-60. doi: 10.1002/pbc.25519. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25808413; PMCID: PMC4482769.
3. Bayram C, Yaralı N, Fettah A, Demirel F, Tavil B, Kara A, Tunç B. Evaluation of Endocrine Late Complications in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: A Report of a Single-Center Experience and Review of the Literature. *Turk J Haematol*. 2017 Mar 1;34(1):40-45. doi: 10.4274/tjh.2015.0332. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27094350; PMCID: PMC5451687.
4. Livinalli A, Silva MT, Lopes LC. Late adverse effects related to treatment in a cohort of survivors of childhood and adolescent cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(12):e14921. doi: 10.1097/MD.00000000000014921. PMID: 30896650; PMCID: PMC6708898.
5. Bruzzi P, Bigi E, Predieri B, Bonvicini F, Cenciarelli V, Felici F, Iughetti L. Long-term effects on growth, development, and metabolism of ALL treatment in childhood. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019 Jan;14(1):49-61. doi: 10.1080/17446651.2019.1561271. Epub 2018 Dec 31. PMID: 30596296.
6. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, Krull KR, Green DM, Armstrong GT, Nottage KA, Jones KE, Sklar CA, Srivastava DK, Robison LL. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA*. 2013 Jun 12;309(22):2371-2381. doi: 10.1001/jama.2013.6296. Erratum in: *JAMA*. 2013 Jul 3;310(1):99. PMID: 23757085; PMCID: PMC3771083.
7. Ana Sofia Vaz, Catarina Amaro, Sónia Silva, et al. Impact of treatment on the growth of children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Authorea*. September 11, 2020. DOI: 10.22541/au.159986505.53869622
8. Vandecruys E, Dhooge C, Craen M, Benoit Y, De Schepper J. Longitudinal linear growth and final height is impaired in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors after treatment without cranial irradiation. *J Pediatr*. 2013 Jul;163(1):268-73. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.12.037. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23351599.
9. van Leeuwen BL, Hartel RM, Jansen HW, Kamps WA, Hoekstra HJ. The effect of chemotherapy on the morphology of the growth plate and metaphysis of the growing skeleton. *Eur J Surg Oncol*. 2003 Feb;29(1):49-58. doi: 10.1053/ejso.2002.1337. PMID: 12559077.
10. Groot-Loonen JJ, Otten BJ, van t' Hof MA, Lippens RJ, Stoelinga GB. Chemotherapy plays a major role in the inhibition of catch-up growth during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics*. 1995 Oct;96(4 Pt 1):693-5. PMID: 7567332.

11. Bruzzi P, Predieri B, Corrias A, Marsciani A, Street ME, Rossidivita A, Paolucci P, Iughetti L. Final height and body mass index in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial radiotherapy: a retrospective longitudinal multicenter Italian study. *BMC Pediatr*. 2014 Sep 22;14:236. doi: 10.1186/1471-2431-14-236. PMID: 25245636; PMCID: PMC4194356.
12. Vilela MI, Serravite Mde O, Oliveira NB, de Brito PC, Ribeiro-Oliveira A Jr, Viana MB. Height deficit and impairment of the GH/IGF-1 axis in patients treated for acute lymphoblastic leukemia during childhood. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(1):9-16. doi: 10.1159/000343936. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23306635.
13. Chow EJ, Liu W, Srivastava K, Leisenring WM, Hayashi RJ, Sklar CA, Stovall M, Robison LL, Baker KS. Differential effects of radiotherapy on growth and endocrine function among acute leukemia survivors: a childhood cancer survivor study report. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jan;60(1):110-5. doi: 10.1002/pbc.24198. Epub 2012 May 24. PMID: 22628201; PMCID: PMC3436954.
14. Follin C, Erfurth EM. Long-Term Effect of Cranial Radiotherapy on Pituitary-Hypothalamus Area in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Curr Treat Options Oncol*. 2016 Sep;17(9):50. doi: 10.1007/s11864-016-0426-0. PMID: 27476159; PMCID: PMC4967419.
15. Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B, Paolucci P. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Ital J Pediatr*. 2012 Jan 27;38:4. doi: 10.1186/1824-7288-38-4. PMID: 22284631; PMCID: PMC3295712.
16. Agarwal A, Kapoor G, Jain S, Malhotra P, Sharma A. Metabolic syndrome in childhood cancer survivors: delta BMI a risk factor in lower-middle-income countries. *Support Care Cancer*. 2022 Jun;30(6):5075-5083. doi: 10.1007/s00520-022-06910-0. Epub 2022 Feb 26. PMID: 35217910.
17. Touyz LM, Cohen J, Neville KA, Wakefield CE, Garnett SP, Mallitt KA, Grech AM, Cohn RJ. Changes in body mass index in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial radiation and with reduced glucocorticoid therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Apr;64(4). doi: 10.1002/pbc.26344. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27862918.
18. Wada T, Hata A, Maeyama T, Ida S, Higuchi K, Sato M, Sawada A, Etani Y, Kawai M. Changes in body mass index during chemotherapy are positively associated with height outcome in childhood cancer survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Endocr J*. 2025 Oct 1;72(10):1089-1097. doi: 10.1507/endocrj.EJ24-0545. Epub 2025 Jun 26. PMID: 40571602; PMCID: PMC12510778.
19. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Lee ML, Andreoni S, Geloneze B, Lederman H, Guerra-Junior G. Cranial radiotherapy predisposes to abdominal adiposity in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia. *Radiat Oncol*. 2013 Feb 21;8:39. doi: 10.1186/1748-717X-8-39. PMID: 23433104; PMCID: PMC3627619.
20. Zhang FF, Liu S, Chung M, Kelly MJ. Growth patterns during and after treatment in patients with pediatric ALL: A meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Aug;62(8):1452-60. doi: 10.1002/pbc.25519. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25808413; PMCID: PMC4482769.
21. Dalton VK, Rue M, Silverman LB, Gelber RD, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Schorin M, Tarbell NJ, Sallan SE, Cohen LE. Height and weight in children treated for acute lymphoblastic leukemia: relationship to CNS treatment. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 1;21(15):2953-60. doi: 10.1200/JCO.2003.03.068. PMID: 12885815.
22. Kartal I, Alaçam A, Dağdemir A, Kara C, Dinçer OS, Albayrak C, Elli M. Frequency of obesity and metabolic syndrome in childhood leukemia and lymphoma survivors. *Diabetol Metab Syndr*. 2022 Jan 24;14(1):16. doi: 10.1186/s13098-022-00790-4. PMID: 35073984; PMCID: PMC8785466.
23. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Geneva: WHO; 2025 [cited 2026 Mar 24]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
24. Jin HY, Lee JA, Park M, Park HJ. Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome Components in Childhood Cancer Survivors. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2023 Apr;12(2):224-231. doi: 10.1089/jayao.2021.0227. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35788148.
25. Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, Wilkinson K, Friedman DL. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2007 Nov 15;110(10):2313-20. doi: 10.1002/cncr.23050. PMID: 17896787.
26. Ociepa T, Bartnik M, Zielezińska K, Urański T. Prevalence and Risk Factors for Arterial Hypertension Development in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019 Apr;41(3):175-180. doi: 10.1097/MPH.0000000000001349. PMID: 30475300.
27. Romano A, Del Vescovo E, Rivetti S, Triarico S, Attinà G, Mastrangelo S, Maurizi P, Ruggiero A. Biomarkers Predictive of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Childhood Cancer Survivors. *J Pers Med*. 2022 May 27;12(6):880. doi: 10.3390/jpm12060880. PMID: 35743665; PMCID: PMC9225298.
28. Wei Z, Du Z, Liu H, Zheng J, Lu Q, Hu S. Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in survivors of childhood acute leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2026 Jan 8;18(1):47. doi: 10.1186/s13098-025-02077-w. PMID: 41508003; PMCID: PMC12874721.
29. Pluimakers VG, van Santen SS, Fiocco M, Bakker ME, van der Lelij AJ, van den Heuvel-Eibrink MM, Neggers SJCM. Can biomarkers be used to improve diagnosis and prediction of metabolic syndrome in childhood cancer survivors? A systematic review. *Obes Rev*. 2021 Nov;22(11):e13312. doi: 10.1111/obr.13312. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34258851; PMCID: PMC8596408.
30. Skipper MT, Birkebæk N, Jensen RB, Langdahl BL, Tuckuviene R, Wehner PS, Schmiegelow K, Frandsen TL, Andrés-Jensen L, Albertsen BK. Risk of Metabolic Syndrome and Glucose Homeostasis Among Childhood and Young Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: Part of the ALL-STAR Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2025 Jul;72(7):e31705. doi: 10.1002/pbc.31705. Epub 2025 Apr 29. PMID: 40301934.
31. Reisi N, Iravani P, Raeissi P, Kelishadi R. Vitamin D and Bone Minerals Status in the Long-term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Prev Med*. 2015 Sep 7;6:87. doi: 10.4103/2008-7802.164691. PMID: 26445634; PMCID: PMC4587070.
32. Bouillon R, Antonio L, Narinx N. Vitamin D status in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2024 Jul-Aug;100(4):335-339. doi: 10.1016/j.jped.2024.04.001. Epub 2024 Apr 8. PMID: 38604241; PMCID: PMC11331218.
33. Ahn MB, Suh BK. Bone morbidity in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2020 Mar;25(1):1-9. doi: 10.6065/apem.2020.25.1.1. Epub 2020 Mar

31. PMID: 32252210; PMCID: PMC7136509.
34. Ward LM, Ma J, Lang B, Ho J, Alos N, Matzinger MA, Shenouda N, Lentle B, Jaremko JL, Wilson B, Stephure D, Stein R, Sbrocchi AM, Rodd C, Lewis V, Israels S, Grant RM, Fernandez CV, Dix DB, Cummings EA, Couch R, Cairney E, Barr R, Abish S, Atkinson SA, Hay J, Rauch F, Moher D, Siminoski K, Halton J; Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) Consortium. Bone Morbidity and Recovery in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Six-Year Prospective Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2018 Aug;33(8):1435-1443. doi: 10.1002/jbmr.3447. Epub 2018 May 22. PMID: 29786884.
35. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Jun 3;17(3):R141-59. doi: 10.1677/ERC-10-0002. PMID: 20453080.
36. Li R, Shang X, Zhang T, Yan S. Childhood obesity and central precocious puberty. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2024 Jul 28;49(7):1034-1041. English, Chinese. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2024.240280. PMID: 39788491; PMCID: PMC11495981.
37. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, Yasui Y, Whitton JA, Robison LL, Sklar CA. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Sep;53(3):432-7. doi: 10.1002/pbc.22082. PMID: 19459201; PMCID: PMC2713362.
38. Lando A, Holm K, Nysom K, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Petersen JH, Müller J. Thyroid function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: the significance of prophylactic cranial irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Jul;55(1):21-5. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01292.x. PMID: 11453948.
39. van Kalsbeek RJ, van der Pal HJH, Kremer LCM, Bardi E, Brown MC, Effeney R, Winther JF, Follin C, den Hartogh J, Haupt R, Hjorth L, Kepak T, Kepakova K, Levitt G, Loonen JJ, Mangelschots M, Muraca M, Renard M, Sabic H, Schneider CU, Uytendaele A, Skinner R, Mulder RL. European PanCareFollowUp Recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer. *Eur J Cancer*. 2021 Sep;154:316-328. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.004. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34333209.
40. DeVine A, Landier W, Hudson MM, Constine LS, Bhatia S, Armenian SH, Gramatges MM, Chow EJ, Friedman DN, Ehrhardt MJ. The Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers: A Review. *JAMA Oncol*. 2025 May 1;11(5):544-553. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.6812. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2025 May 1;11(5):570. doi: 10.1001/jamaoncol.2025.1484. PMID: 39976936; PMCID: PMC12188901.

Hosszú távú endokrin és metabolikus eltérések, valamint a növekedés és a testtömegindex alakulása gyermekkori hematológiai malignitások túlélőinél

Székely Kitty-Szilvia¹, Kelemen Izabella², Papp Zsuzsanna Erzsébet³, Réti Zsuzsanna⁴

¹ Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Általános Orvosi Kar, ² Fehérvári Medcenter, Marosvásárhely, Románia, ³ Marosvásárhelyi 2-es sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Gyermekgyógyászati Tanszék, ⁴ Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinika, Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Endokrinológiai Tanszék

Összefoglaló • A gyermekkori hematológiai malignitások kezelésének területén elért fejlődés számottevően javította a túlélési arányokat, ennek következtében a terápiával összefüggő hosszú távú következmények egyre inkább előtérbe kerülnek. Vizsgálatunk célja a daganatellenes terápia hosszú távú endokrin és metabolikus eltéréseinek, valamint a növekedési és testtömegindex (BMI)-változásainak longitudinális értékelése volt. Retrospektív, longitudinális vizsgálatunkba 22, gyermekkori hematológiai malignitás miatt kezelt beteget vontunk be, akik komplex endokrinológiai kivizsgáláson estek át. A növekedési és BMI-paramétereket négy időpontban standard deviációs score (SDS) alapján elemeztük. Az adatfeldolgozás leíró statisztikai módszerekkel történt (Microsoft Excel). A medián életkor a diagnózis időpontjában 4,4 év, kezelés végén 7,6, az utánkövetési vizsgálatkor 10,9 év volt. A medián utánkövetési idő 9,6 év. A betegek 63,6%-ánál legalább két, 40,9%-ánál három vagy annál több endokrin és metabolikus eltérés volt kimutatható. A leggyakoribb eltérés a csont-ásványi anyagcsere zavara volt, D-vitamin-hiány 63,6%-ban, hypocalcaemia 36,4%-ban és szekunder hyperparathyreosis 31,8%-ban fordult elő. Diszlipidémia 36,4%-ban igazolódott. Túlsúly/obesitas 36,4%-ban, hipertónia és pubertárseltérés 22,7%-ban volt jelen, míg pajzsmirigyhormon-eltérés nem volt igazolható. A diagnózis és a kemoterápia befejezése között a magasság SDS mediánja -0,13-mal csökkent, míg a BMI SDS mediánja +0,91-gyel nőtt; a betegek 59,1%-ánál a testsúly legalább +0,5 SDS-val emelkedett. A követési időszakban (n=18) a magasság részleges felzárkózása volt észlelhető (medián +0,59 SDS), míg a BMI-emelkedés továbbra is tartósan fennmaradt (medián +0,79 SDS). Eredményeink szerint a gyermekkori hematológiai malignitások kezelése halmozott endokrin és metabolikus eltérésekkel, átmeneti növekedési romlással és tartós BMI-emelkedéssel társul, ami már gyermekkorban megalapozza a későbbi kardiovaszkuláris kockázatot, és hangsúlyozza a strukturált, hosszú távú utánkövetés szükségességét.

Kulcsszavak • gyermekkori hematológiai malignitások túlélői; endokrin eltérések; metabolikus zavarok; testtömegindex; növekedés

DOI: 10.2478/orvtudert-2026-0005

Orvostudományi Értesítő 2026, 99(1): 59–78

Bevezető

A gyermekkori rosszindulatú daganatos megbetegedések ritkák, ugyanakkor jelentős egészségügyi terhet jelentenek. Európában évente mintegy 35 000 gyermeknél és serdülőnél diagnosztizálnak daganatos betegséget, amelyek jelentős részét hematológiai malignitások teszik ki; ezen belül a leukémiák a leggyakoribbak [1,2]. Az elmúlt

évtizedekben a rizikóadaptált kemoterápiás protokollok és a támogató kezelések fejlődésének köszönhetően a túlélési arányok jelentősen javultak; akut lymphoblastos leukémiában (ALL) az 5 éves túlélés a fejlett országokban eléri a 90%-ot [3]. A túlélés javulásával párhuzamosan egyre nagyobb figyelem irányul a daganatellenes kezelésekre hosszú távú következményeire. Nagy kohorszvizsgálatok alapján a gyermekkori daganatos betegek túlélőinek mintegy 75%-ában alakul ki legalább egy krónikus

egészségügyi állapot, míg körülbelül 40%-uknál súlyos vagy életet veszélyeztető állapot jelentkezik [4]. A késői szövődmények kialakulása összefügg az alkalmazott terápiák komplexitásával, így az intenzív, éveken át tartó kemoterápiás kezelések terhelésével, azok kumulatív dóziséval, a szteroidkezeléssel, a sugárterápiával valamint egyes esetekben az őssejt-transzplantációval [5]. A késői szövődmények közül különös figyelmet érdemel az endokrin rendszer érintettsége, mivel annak funkcionális érési folyamatai gyermekkorban és a pubertás időszakában zajlanak. Az ebben az életszakban alkalmazott onkológiai kezelések következtében kialakuló endokrin és metabolikus károsodások jelentősen növelik a későbbi hormonális és kardiometabolikus eltérések kialakulásának kockázatát. Ennek megfelelően a gyermekkori hematológiai malignitások túlélőinél gyakran megfigyelhetők növekedési zavarok, pubertásbeli eltérések, csontanyagcsere-problémák, valamint kardiometabolikus eltérések, így az elhízás, a diszlipidémia és a hipertónia, amelyek együttesen meghatározzák a hosszú távú egészségügyi állapotot [6]. Vizsgálatunk célja a daganattal ellátott gyermekkori hematológiai malignitások túlélőinek körében a növekedési paraméterek és a testtömegindex időbeli változásainak, valamint az endokrin és metabolikus eltérések hosszú távú értékelése volt.

Anyag és módszer

Vizsgálatunk retrospektív, longitudinális jellegű tanulmány. A bevont betegek 2007- és 2022 között a Marosvásárhelyi 2-es számú Gyermekgyógyászati Klinikán részesültek hemato-onkológiai kezelésben, míg az utánkövetés 2007 és 2025 között zajlott. A komplex endokrinológiai kivizsgálásra 2023-ban került sor a Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinikán. A vizsgálatba azon gyermekkori hematológiai malignitás miatt kezelt betegek kerültek bevonásra, akik a diagnózis időpontjában 0–18 év között voltak, a terápiás protokollt befejezték, a vizsgálat idején komplett remisszióban voltak, valamint teljes klinikai dokumentációval rendelkeztek. Kizárásra kerültek azok a betegek, akiknél az onkológiai kezelés előtt ismert endokrinológiai betegség állt fenn, illetve hiányos dokumentációval rendelkeztek. Az adatgyűjtés a kórházi zárójelentések és az ambuláns utánkövetés során végzett kontrollvizsgálatok dokumentációjának felhasználásával történt. A vizsgált paraméterek közé tartoztak az antropometriai adatok (testmagasság, testsúly, testtö-

megindex, derékkörfogat), a pubertástatusz (Tanner-stádiumok szerint), a pajzsmirigyfunkció (TSH, fT4, ultrahangvizsgálat), a csontanyagcsere (szérum kalcium, foszfor, 25(OH)D, parathormon), valamint a metabolikus paraméterek (vérnyomás, triglicerid-, HDL-, LDL- és összkoleszterinszint, éhomi vércukor). Az antropometriai adatokat életkor- és nemspecifikus referenciaértékekhez viszonyítva értékeltük. A percentilis- és SDS-értékek meghatározása romániai növekedési görbék, illetve WHO BMI-referencia alapján történt. A növekedési és BMI-paramétereket négy időpontban értékeltük (diagnózis, kemoterápia befejezése, 2023-as és 2025-ös utánkövetési vizsgálat). A longitudinális változásokat két időintervallumban elemeztük: a diagnózis és a kemoterápia befejezése közötti időszakban, valamint a kemoterápia befejezése és a 2025-ös utánkövetési vizsgálat közötti periódusban. A változások mértékét SDS-különbséggként határoztuk meg ($\Delta\text{SDS} = \text{későbbi érték} - \text{korábbi érték}$). Klinikai szempontból releváns változásnak a $\geq 0,5$ SDS-eltérést, míg kifejezett változásnak a ≥ 1 SDS-eltérést tekintettük. A hipertónia diagnózisa a 2017-es American Academy of Pediatrics (AAP) ajánlások alapján, életkor-, nem- és testmagasság-specifikus percentilisek figyelembevételével történt; hipertóniának a ≥ 95 -percentilis feletti értékeket tekintettük. A pubertás a Tanner-stádium (emlőfejlődés, szeméremszőrzet, herevolumen) alapján értékeltük, és kóros eltérésnek az életkornak nem megfelelő pubertásidőzítést tekintettük. A laboratóriumi és klinikai eltérések kiértékelése a standard referencia-tartományok alapján történt. A non-HDL-koleszterin, a triglicerid/HDL-koleszterin arány (TG/HDL) és a derék/magasság arány (WHtR) számított paraméterként kerültek meghatározásra (non-HDL = összkoleszterin – HDL-koleszterin; TG/HDL = trigliceridszint / HDL-koleszterinszint; WHtR = derékkörfogat / testmagasság). Kórosnak a TG/HDL ≥ 2 arányt tekintettük, míg centrális obesitásnak a WHtR $> 0,5$ értéket. A non-HDL-koleszterin emelkedését a standard referenciaértékek alapján határoztuk meg. Vizsgáltuk az endokrin és metabolikus eltérések halmozódását is, az alábbi eltérések figyelembevételével: diszlipidémia, hipertónia, csontanyagcsere-zavarok, pubertáseltérések, túlsúly/elhízás, valamint növekedési zavarok. A metabolikus szindróma komponenseit külön is elemeztük, beleértve a centrális obesitást (WHtR $> 0,5$), a lipidelteréseket (emelkedett trigliceridszint, csökkent HDL-koleszterinszint, valamint emelkedett LDL-koleszterinszint), a hipertóniát és az éhomi glükózszintet. A halmozódást a jelenlévő eltérések számának meghatározásával jellemeztük (≥ 1 , ≥ 2 ,

≥3 komponens). Az alacsony esetszám miatt inferenciális statisztikai elemzést nem végeztünk. Az adatok feldolgozása Microsoft Excel program segítségével történt, leíró statisztikai módszereket alkalmazva. Az eredményeket medián, minimum–maximum értékek, valamint százalékos arányok formájában adtuk meg.

Eredmények

A vizsgálatba összesen 22 gyermekkori hematológiai malignitas túlélője került bevonásra. A betegek többsége fiú volt (77,3%), a medián utánkövetési idő 9,6 év (7,1–18,3). A diagnózisok túlnyomó részét akut lymphoblastos leukémia képezte (90,9%), és a betegek 18,2%-a részesült cranialis irradiációban. A vizsgálati populáció részletes

demográfiai és klinikai jellemzőit az **1. táblázat** foglalja össze. A 2023-ban végzett komplex endokrinológiai és metabolikus vizsgálatok során a betegek jelentős részénél igazoltunk eltéréseket. Az eltérések halmozódása gyakori volt: a betegek 63,6%-ánál legalább két, míg 40,9%-ánál három vagy annál több endokrin elváltozást mutattunk ki. Az endokrin és metabolikus eltérések részletes megoszlását a **2. táblázat**, míg halmozódását a **3. ábra** szemlélteti. A pajzsmirigy-ultrahangvizsgálatok során strukturális eltérést egyetlen beteg esetében sem észleltünk. A metabolikus szindróma komponenseinek elemzése során a betegek körében legalább egy komponens 63,6%-ban, legalább kettő 22,7%-ban, míg három komponens egyidejű jelenléte 13,6%-ban volt megfigyelhető. A betegek 36,4%-ában nem volt kimutatható metabolikus szindróma-komponens. A magasság- és BMI-SDS értékek időbeli alakulását

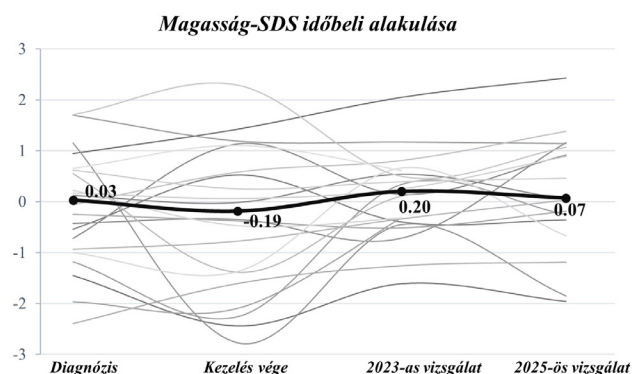
1. táblázat. A vizsgált populáció demográfiai és klinikai jellemzői

Paraméter	n (%) / Median (min-max)
Demográfiai adatok	
Betegek száma	22
Fiú	17(77,3%)
Lány	5(22,7%)
Életkor a diagnóziskor (év)	4,4 (0,6–17,3)
Életkor a kezelés végén (év)	7,6 (2,9–20,8)
Életkor a 2023-as vizsgálatkor (év)	10,9 (7,6–22,3)
Életkor a 2025-ös vizsgálatkor (év)	13,1 (10,3–25,1)
Teljes utánkövetési idő (év)	9,6(7,1–18,3)
Pubertás státusz a vizsgálat idején	
Prepubertás	7 (31,8%)
Peripubertás	9 (40,9%)
Postpubertás	6 (27,3%)
Diagnózis	
Akut lymphoblastos leukémia (ALL)	20 (90,9%)
Lymphoma (összesen)	2 (9,1%)
Kezelési jellemzők	
Kezelési időtartam (év)	3,5 (0,3–4,4)
ALL-BFM 2002	20(90,9%)
Interfant-99	1(4,5%)
NHL-AIEOP	1(4,5%)
Cranialis irradiáció	4(18,2%)

Megjegyzés: Az alkalmazott kemoterápiás protokollok (ALL-BFM 2002, Interfant-99, NHL-AIEOP) többek között vincristint, methotrexatot, L-aszparaginázt, glükokortikoidokat, 6-mercaptopurint, cyclophosphamidot, cytarabint, valamint antraciklineket (pl. daunorubicin, doxorubicin) tartalmaztak.

2. táblázat. Endokrin és metabolikus eltérések előfordulása

Paraméter	n (%)
Csont-ásványi anyagcsere eltérések	
D-vitamin státusz	
≥30 ng/ml	8 (36,4%)
20–30 ng/ml	7 (31,8%)
<20 ng/ml	7 (31,8%)
Hypocalcaemia	7 (31,8%)
Szekunder hyperparathyreosis	7 (31,8%)
Foszfátszint-eltérés	0 (0%)
Csonttörés az utánkövetés során	4 (18,2%)
Metabolikus eltérések	
Diszlipidémia (összesen)	8 (36,4%)
Emelkedett LDL-koleszterin	6 (27,3%)
Csökkent HDL-koleszterin	2 (9,1%)
Emelkedett triglicerid	1 (4,5%)
Non-HDL	7 (31,8%)
Túlsúly/obesitas	8 (36,4%)
Centrális obesitas (WHtR >0,5)	9 (40,9%)
TG/HDL ≥2	7 (31,8%)
Hipertónia	5 (22,7%)
Emelkedett éhomi glükóz	0 (0%)
Endokrin eltérések	
Növekedési zavar	2 (9,1%)
Pajzsmirigy-hormon eltérés	0 (0%)
Pubertáseltérés (Korai pubertás)	5 (22,7%)

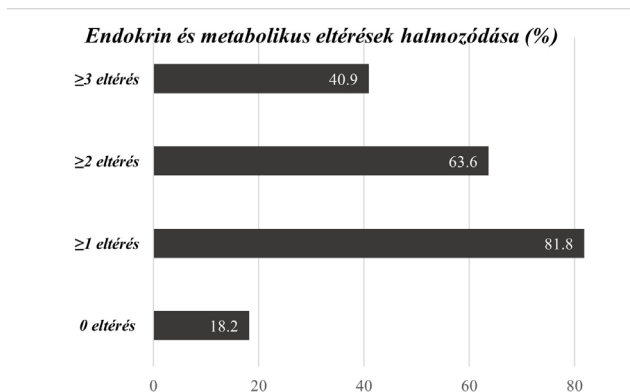


1. ábra. A magasság-SDS időbeli alakulása egyéni értékekkel és mediánokkal.

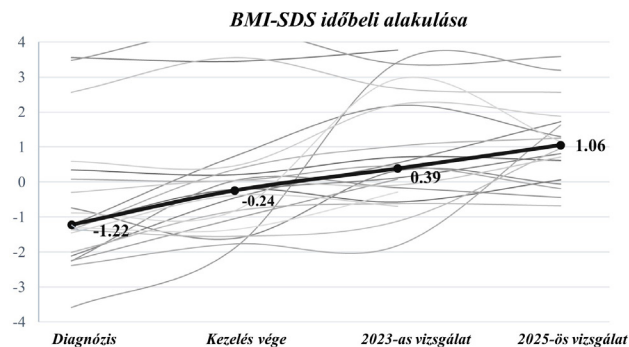
az **1. és 2. ábra** szemlélteti, míg a két vizsgált időintervallumban számított longitudinális változásokat a **3. táblázat** foglalja össze. A kemoterápiás kezelés időszaka alatt a magasság SDS-je csökkent (medián $-0,13$), és a betegek 31,8%-ánál legalább $-0,5$ SDS-csökkenés jelentkezett. Ugyanebben az időszakban a BMI SDS-je növekedett (medián $+0,91$), és a betegek 59,1%-ánál legalább $+0,5$ SDS emelkedés volt észlelhető. A kezelést követő utánkövetési időszakban a magasság SDS-ben növekedést mutatott (medián $+0,59$), amely a betegek felében legalább $+0,5$ SDS emelkedéssel járt, míg a BMI SDS-ben további emelkedése volt megfigyelhető (medián $+0,79$), a betegek több mint 60%-ában legalább $+0,5$ SDS növekedéssel.

Megbeszélés

A növekedési paraméterek elemzése során a kezelés időtartama alatt medián $-0,13$ SDS csökkenést észleltünk,



3. ábra. Az endokrin és metabolikus eltérések halmozódása a vizsgált populációban.



2. ábra. A BMI-SDS időbeli alakulása egyéni értékekkel és mediánokkal.

ami a betegek közel egyharmadában (31,8%) klinikailag releváns mértékű ($\leq -0,5$ SDS) növekedési lassulás formájában jelentkezett, míg kifejezettebb, ≤ -1 SDS csökkenés az esetek 18,2%-ában volt megfigyelhető. Ez alátámasztja, hogy a daganatellenes kezelés alatt a lineáris növekedés romlása észlelhető. Ugyanakkor a betegek egy részében (22,7%) a kezelés időszakában $\geq 0,5$ SDS-es növekedés volt megfigyelhető. Az utánkövetési időszakban ezzel szemben medián $+0,59$ SDS növekedést figyeltünk meg, amely elérte a vizsgálatunkban előre definiált, klinikailag relevánsnak tekintett $\geq 0,5$ SDS küszöböt. A betegek felében (50,0%) ilyen mértékű felzárkózás volt megfigyelhető, míg a ≥ 1 SDS növekedés 22,2%-ban jelentkezett. A növekedési deficit ezzel párhuzamosan ritkábbá vált ($\leq -0,5$ SDS: 11,1%), ami a kezelés befejezését követő részleges növekedési felzárkózást támasztja alá. Eredményeink összhangban vannak a szakirodalmi adatokkal, amelyek szerint a gyermekkori ALL kezelése során az átmeneti lineáris növekedésromlás figyelhető meg, amelyet a kezelés befejezését követően részleges felzárkózás követ [7,8]. Számos vizsgálat rámutat arra, hogy a felzárkózó növekedés döntően a terápia lezárását követően indul meg, feltehetően a kezelés alatt alkalmazott glükokortikoidok és kemoterápiás szerek növekedést gátló hatásának megszűnése következtében [8]. Eredményeink ugyanakkor azt mutatják, hogy a betegek egy részében már a kezelés időszakában is megfigyelhető volt növekedés, ami arra utal, hogy a növekedési válasz nem egységes, és alakulását egyéni tényezők, mint például az életkor, a pubertásstádium vagy a növekedési potenciál is befolyásolhatják.

Állatkísérletes vizsgálatok kimutatták, hogy egyes kemoterápiás szerek, mint a methotrexat és az antraciklinek, befolyásolhatják a növekedési lemez működését és csökkenthetik a trabekuláris csontvolument, ami

3. táblázat. A magasság- és BMI-SDS változások a kezelés és utánpótlás során

Paraméter	Kezelés (n = 22)	Utánpótlás(n = 18)
Magasság SDS		
Medián változás	-0,13	+0,59
≤ -0,5 SDS csökkenés	7 (31,8%)	2 (11,1%)
≤ -1 SDS csökkenés	4 (18,2%)	1 (5,6%)
≥ +0,5 SDS növekedés	5 (22,7%)	9 (50,0%)
≥ +1 SDS növekedés	2 (9,1%)	4 (22,2%)
BMI SDS		
Medián változás	+0,91	+0,79
≥ +0,5 SDS emelkedés	13 (59,1%)	11 (61,1%)
≥ +1 SDS emelkedés	10 (45,5%)	8 (44,4%)
≤ -0,5 SDS csökkenés	1 (4,5%)	2 (11,1%)
≤ -1 SDS csökkenés	0 (0%)	1 (5,6%)

kedvezőtlen hatással lehet a longitudinális növekedésre [9]. Bár korábban a glükokortikoidok szerepét tartották meghatározónak a növekedési zavarok kialakulásában, klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a fenntartó kezelés során a kizárólag kemoterápiában részesülő betegekben is hasonló mértékű növekedési visszamaradás figyelhető meg, mint a glükokortikoiddal is kezelt csoportban, ami arra utal, hogy a kemoterápia önmagában is jelentős szerepet játszik a növekedés gátlásában [10].

Számos tanulmány kimutatta, hogy a cranialis irradiációval részesült betegekben a növekedési deficit kifejezettebb, és a felzárkózó növekedés gyakran elmarad, szemben a kizárólag kemoterápiával kezelt betegekkel, akiknél a kezelés befejezését követően rendszerint kialakul a catch-up growth [11,12]. Ez a különbség elsősorban a hypothalamus–hypophysis tengely sugárzás okozta károsodásával és a növekedési hormon szekréció zavarával magyarázható [13,14]. Vizsgálatunkban négy beteg részesült cranialis irradiációban, azonban az alacsony esetszám miatt ezen alcsoport növekedési kimenetelének külön elemzésére nem volt lehetőség.

Kiemelendők az indirekt hatások is, mivel a kezelés során gyakran megfigyelhető a fizikai aktivitás csökkenése, az étvágytalanság és az alultápláltság, valamint a fokozott katabolikus állapot, amelyek mind hozzájárulhatnak a növekedési ütem átmeneti lassulásához [15,17].

Eredményeink értelmezésekor figyelembe kell venni, hogy a vizsgált populáció egy része a követés időpontjában még nem érte el a végső testmagasságát, továbbá a genetikai növekedési potenciál (target height) értéke-

lése korlátozott volt. Ennek következtében jelenleg nem határozható meg pontosan, hogy a megfigyelt növekedési eltérések milyen mértékben befolyásolják a végső testmagasságot [7,8,11].

A BMI-SDS változásai eltérő mintázatot mutattak a növekedési paraméterekhez képest. Vizsgálatunkban a BMI SDS-értékek a diagnózis időpontjában alacsonyabb tartományban voltak (-1,22 SDS), majd a kezelés során fokozatos emelkedést mutattak, a kezelés végére közelítve a normál tartományhoz (-0,24 SDS), ezt követően pedig tovább növekedtek (+1,06 SDS) a követés során. A BMI változásait időszakonként elemezve, a kezelés során kifejezett növekedés volt megfigyelhető (medián +0,91 SDS), a betegek többségében ≥0,5 SDS (59,1%), illetve közel felében ≥1 SDS (45,5%) emelkedéssel. A kezelést követően a BMI növekedése továbbra is fennmaradt (medián +0,79 SDS), és hasonló arányban volt kimutatható ≥0,5 SDS (61,1%) és ≥1 SDS (44,4%) emelkedés. Ez arra utal, hogy a testsúly-növekedés nem csupán a kezelés ideje alatt jelentkezik, hanem azt követően is perzisztál, ami hosszabb távon metabolikus kockázatot jelenthet.

A diagnóziskor észlelt alacsonyabb BMI-értékek részben az alapbetegség következményeinek tulajdoníthatók. A malignus hematológiai betegségek gyakran járnak testsúlycsökkenéssel, étvágytalansággal, fokozott katabolizmussal és rossz tápláltsági állapottal; ennek következtében a kezelés során megfigyelt BMI-emelkedés részben a tápláltsági állapot rendeződését is tükrözheti, és nem feltétlenül jelent kóros súlygyarapodást. A szakirodalom ugyanakkor elsősorban az obesitas kialakulására fókuszál, és ritkábban tárgyalja az alacsonyabb kiindulási BMI szerepét ebben a folyamatban. Ezzel szemben számos vizsgálat foglalkozott a diagnóziskori magasabb BMI jelentőségével, amely a szakirodalmi adatok szerint hozzájárulhat a későbbi kardiometabolikus eltérések és a metabolikus szindróma fokozott kockázatához gyermekori daganatos betegek túlélőinél [16].

A súlygyarapodás hátterében több mechanizmus is szerepet játszhat. A glükokortikoidok az étvágy fokozása és a zsírraktározás elősegítése révén hozzájárulnak a súlygyarapodáshoz. Emellett a kemoterápiás szerek, például az anthracyclinek és a vincristin, csökkenthetik a kardiovaszkuláris teljesítményt és az izomerőt, ami mérsékli a fizikai aktivitást és hozzájárul a súlygyarapodás kialakulásához [5,17,20].

A kezelés során kialakuló életmódbeli változások szintén jelentősek: a csökkent fizikai aktivitás, a fáradtság és a megváltozott táplálkozási szokások hosszú távon is

fennmaradhatnak, ami tovább fokozhatja a testsúlynövekedést [17,20].

Vizsgálatok szerint a testtömeg-index növekedése a kezelés során mind a cranialis irradiációval kezelt, mind a kizárólag kemoterápiában részesülő betegekben megfigyelhető, ami arra utal, hogy a súlygyarapodás kialakulásában a kemoterápia önmagában is jelentős szerepet játszik [5,17,20]. Bár egyes tanulmányok a cranialis irradiációt az obesitas fokozott kockázatával hozzák összefüggésbe, más vizsgálatok nem találtak szignifikáns kapcsolatot a cranialis irradiáció és a BMI között [15,19]. Az eltérő eredmények hátterében feltehetően a cranialis irradiáció dózisének heterogenitása áll. Mivel vizsgálati populációnkban a cranialis irradiáció nem volt domináns (mindössze négy beteg), annak BMI-re gyakorolt hatása nem volt külön értékelhető. Eredményeink ugyanakkor alátámasztják, hogy a súlygyarapodás alacsony dózisú cranialis irradiáció mellett, illetve annak hiányában is kialakulhat.

Metaanalízisek alapján a kezelés során kialakuló BMI-emelkedés nemcsak a terápia alatt, hanem azt követően is fennmarad, és hosszú távon perzisztál, amelyet eredményeink is alátámasztanak a követési időszak során észlelt tartós BMI-emelkedéssel [2,20].

A BMI-SDS növekedése a kemoterápiás kezelés alatt nemcsak kedvezőtlen kardiometabolikus következményekkel járhat, hanem potenciálisan kedvező hatása is lehet. Tanulmányok szerint a magasabb BMI összefügghet a kedvezőbb növekedési kimenetekkel gyermekkori ALL-túlélőkben, ami arra utal, hogy a megfelelő tápláltsági állapot a kezelés alatt támogathatja a lineáris növekedést és mérsékelheti az alacsony felnőttkori testmagasság kockázatát [18].

A BMI változásainak értelmezésekor azonban figyelembe kell venni, hogy az érték alakulását a testmagasság változása is befolyásolja, így a korábban leírt növekedési lassulás önmagában is hozzájárulhat a BMI emelkedéséhez [7,21]. Emellett a genetikai háttér és a családi hajlam szerepe sem zárható ki, amely jelen vizsgálatban nem volt értékelhető [20]. A BMI ugyan széles körben alkalmazott mutató, azonban nem tükrözi a testösszetétel változásait, és nem ad információt a zsírtömeg mértékéről vagy annak eloszlásáról, különösen a centrális obesitas jelenlétéről [17,20].

Ennek megfelelően vizsgálatunkban kiemelt figyelmet fordítottunk a centrális zsírfelhalmozódás értékelésére is, amelyet a derék/magasság arány (WHtR) segítségével határoztunk meg. Eredményeink szerint a centrális obe-

sitas prevalenciája 40,9% volt, ami arra utal, hogy a visceralis zsírfelhalmozódás jelentős szerepet játszik ebben a populációban. Ezzel szemben a BMI alapján meghatározott obesitas prevalenciája alacsonyabb volt (36,4%), ami felveti, hogy a BMI alkalmazása önmagában nem elegendő az obesitas és a kardiometabolikus kockázat pontos megítélésére.

Az szakirodalmi adatok is fokozott obesitas-prevalenciát jeleznek a gyermekkori daganatos betegségek túlélői körében. Egy leukémiát és lymphomát túlélő betegeket vizsgáló tanulmányban a túlsúly prevalenciája 33,7%, míg az obesitas előfordulása 20,2% volt, ami összhangban áll saját eredményeinkkel [22].

Ugyanakkor az általános gyermekpopulációban az obesitas prevalenciája ennél alacsonyabb; a World Health Organization adatai szerint a túlsúly és obesitas együttes előfordulása a 5–19 éves korosztályban globálisan körülbelül 18–20% körül alakul [23]. Ez arra utal, hogy a daganatellenes kezelés hozzájárul a túlsúly és obesitas fokozott előfordulásához.

Az obesitas klinikai jelentőségét tovább erősíti annak szoros kapcsolata a kardiometabolikus eltérésekkel, különösen a lipidanyagcsere zavarainak tekintetében. Vizsgálatunkban a lipidanyagcsere eltérései gyakoriak voltak: emelkedett LDL-koleszterinszintet 27,3%-ban, csökkent HDL-koleszterinszintet 9,1%-ban, míg emelkedett trigliceridszintet 4,5%-ban észleltünk. Emellett a non-HDL-koleszterin emelkedése és a TG/HDL arány ≥ 2 egyaránt 31,8%-ban volt jelen, ami az atherogén lipidprofil jelentős előfordulására utal. Összességében a betegek 36,4%-ánál legalább egy diszlipidémia kritérium teljesült.

Az irodalmi adatok a lipideltérések gyakoriságát illetően jelentős heterogenitást mutatnak gyermekkori ALL-túlélőkben. Egyes vizsgálatokban az emelkedett LDL-koleszterinszint előfordulása 23,8%, az alacsony HDL-koleszterinszinté 25,4%, míg az emelkedett trigliceridszinté 26,8% volt [24], ugyanakkor egy metaanalízis alacsonyabb prevalenciát írt le, például az emelkedett trigliceridszint esetében 15%-ot, míg az alacsony HDL-koleszterinszint esetében mindössze 3%-ot [28]. Ez a variabilitás feltehetően a vizsgált populációk közötti különbségekkel magyarázható, beleértve az életkort, az utánkövetési időt, valamint a kezelési protokollokat és a radioterápiás expozíciót.

Külön kiemelő, hogy vizsgálatunkban az atherogén lipidprofilra utaló markerek, mint a non-HDL-koleszterin és a TG/HDL-arány is jelentős százalékban voltak

jelen. Ezek a paraméterek a kardiometabolikus kockázat korai és érzékeny jelzőinek tekinthetők, és jobban tükrözik az atherogén diszlipidémiát, mint az egyes lipid-paraméterek önmagukban. Bár a gyermekkori daganatos betegségek túlélőiben ezeknek a markereknek a vizsgálata korlátozottan jelenik meg az irodalomban, eredményeink felhívják a figyelmet arra, hogy alkalmazásuk hozzájárulhat a kardiometabolikus rizikó pontosabb megítéléséhez ebben a populációban.

Vizsgálatok hangsúlyozzák további lipid- és gyulladásos biomarkerek fontosságát is, mint például az apolipoprotein B, a lipoprotein(a), a hsCRP és a húgysav, amelyek az atherogén kockázat pontosabb megítélését tehetik lehetővé [27,29], azonban vizsgálatunkban ezek meghatározására nem volt lehetőség.

Vizsgálatunkban a hipertónia aránya 22,7% volt, amely gyakorlatilag megegyezik a szakirodalomban közölt ~22%-os értékkel [24]. Figyelemre méltó, hogy egyes vizsgálatok nem igazoltak egyértelmű kapcsolatot a hipertónia és az obesitas között, ami arra utal, hogy a vérnyomás-emelkedés kialakulásában a testsúlytól független tényezők is szerepet játszhatnak [26]. Mindez arra utal, hogy a hipertónia kialakulása komplex, multifaktoriális folyamat, amelyben nemcsak az obesitas, hanem a daganatellenes kezelések hosszú távú hatásai is szerepet játszhatnak, hozzájárulva a kardiovaszkuláris rizikó növekedéséhez ebben a populációban [25,27].

A kardiometabolikus rizikó értékelése során a metabolikus eltérések halmozódását is vizsgáltuk. Eredményeink alapján a betegek 63,6%-ánál legalább egy, 22,7%-ánál legalább két, míg 13,6%-ánál három kardiometabolikus rizikófaktor egyidejű jelenlétét észleltük. Az irodalmi adatok szintén hangsúlyozzák, hogy a metabolikus eltérések halmozódása gyakori jelenség a gyermekkori daganatos betegségek túlélőiben és már gyermekkorban is jelezheti a későbbi kardiovaszkuláris kockázat fokozódását [24,26,30].

Vizsgálatunkban a csont-ásványi anyagcsere eltérései közül elsősorban a D-vitamin-státusz zavarai bizonyultak meghatározónak. A betegek 31,8%-ában D-vitamin-hiány (<20 ng/ml), további 31,8%-ában pedig insufficiencia (20–30 ng/ml) volt kimutatható, így a vizsgált populáció közel kétharmadában csökkent 25(OH)D-szint volt jelen. Az irodalomban a gyermekkori ALL-túlélők körében szintén magas D-vitamin-eltérés arányokat írtak le, egyes vizsgálatokban a D-vitamin-hiány előfordulása 24–27%, míg az insufficiencia aránya akár 69,6–72,7% volt [31]. Fontos ugyanakkor kiemelni, hogy a D-vitamin-hiány

az általános gyermekpopulációban is gyakori, azonban annak prevalenciája általában alacsonyabb (kb. 10–12%), míg az elégtelen D-vitamin-státusz 30–50% között alakulhat [32]. Eredményeink alapján a vizsgált populációban a valódi D-vitamin-hiány aránya kifejezett volt, ami a daganatellenes kezelés szerepére utal a csontanyagcsere eltéréseinek kialakulásában.

A D-vitamin eltérésekhez jelentős arányban társult hypocalcaemia és szekunder hyperparathyreosis (31,8%), ami a kalcium–D-vitamin–parathormon tengely fokozottabb érintettségére utal. Hasonló összefüggést más vizsgálatok is leírtak gyermekkori ALL-túlélőkben, ahol a D-vitamin-hiányhoz társuló szekunder hyperparathyreosis előfordulását 15%-ban igazolták [3].

A csontanyagcsere-eltérések kialakulása multifaktoriális: a glükokortikoidok fokozzák a csontreszorpciót és gátolják a csontképződést, míg a methotrexat, az L-asparagináz és az antraciklinek (pl. daunorubicin) az osteoblastfunkció csökkenésén keresztül járulnak hozzá a csontmineralizáció romlásához [33].

A klinikai jelentőséget tovább erősíti, hogy az utánkövetési időszak során a betegek 18,2%-ánál csonttörés fordult elő. Ez az arány hasonló a szakirodalomban leírt, megközelítőleg 23%-os nonvertebrális törési incidenciához, és alátámasztja a csontanyagcsere zavarok klinikai relevanciáját ebben a populációban [34]. Vizsgálatunk eredményei alapján a csontanyagcsere eltérései egyértelműen jelen voltak a vizsgált populációban, azonban a denzitometriás (DXA) vizsgálat hiányában a csontanyagcsere eltéréseinek súlyossága, valamint az észlelt csonttörések hátterében álló csökkent csonttömeg pontos mértéke nem volt meghatározható.

A metabolikus és csontanyagcsere-eltérések mellett a daganatellenes kezelés az endokrin rendszer egyéb aspektusait, különösen a pubertás fejlődését is befolyásolhatja.

Vizsgálatunkban a betegek 22,7%-ában észleltünk pubertáseltérést, amely minden esetben korai pubertás formájában jelentkezett. A pubertás eltéréseinek mintázata a rizikóadaptált kezelési protokollok bevezetésével módosult: a magas dózisu irradiáció és a jelentős gonadotoxikus terhelés csökkenésével a korábban gyakoribb késői pubertással szemben a korai pubertás egyre inkább előtérbe kerül. A szakirodalmi adatok szerint a cranialis irradiáció dózistól függően eltérő pubertáseltérések figyelhetők meg: alacsonyabb dózisok (18–35 Gy) mellett a korai pubertás kialakulása gyakoribb, míg magasabb dózisok (>50 Gy) esetén hypogonadotrop hypogonadismus alakulhat ki [35]. A késői pubertás és hypogonadis-

mus kialakulásában emellett jelentős szerepet játszanak a gonadotoxikus kezelések is, különösen a direkt gonadalis irradiáció, a teljes test irradiációja (TBI), valamint az alkiláló kemoterápiás ágensek (pl. cyclophosphamid) [5]. Vizsgálatunkban késői pubertás nem fordult elő, ami feltehetően az alacsony dózisu craniális irradiáció alacsony arányával, illetve a gonadotoxikus terhelés mérsékelt mértékével magyarázható. A korai pubertás megjelenésében ugyanakkor metabolikus tényezők szerepe is felmerül. Az obesitashoz társuló emelkedett leptinszint a hypothalamus kisszeptin-neuronjain keresztül fokozhatja a GnRH-szekréciót, elősegítve a hypothalamus–hypophysis–gonad tengely korai aktivációját, így hozzájárulva a korai pubertás kialakulásához [36].

Eredményeink értelmezését korlátozza, hogy a pubertás megítélése klinikai paramétereken alapult, hormonális vizsgálatok és csontkor-meghatározás nélkül.

Vizsgálatunkban pajzsmirigyhormon-eltérést nem észleltünk. A szakirodalmi adatok szerint a pajzsmirigy működészavarai elsősorban radioterápiában részesült betegekben fordulnak elő, különösen craniális irradiáció esetén, amikor a hypothyreosis kockázata jelentősen emelkedik; centrális hypothyreosis előfordulását a betegek mintegy 3–5%-ában írták le [5]. Ezzel szemben a kemoterápia önmagában nem növeli számottevően a pajzsmirigy károsodás kockázatát, ezért a kizárólag kemoterápiával kezelt ALL-túlélőkben ezek az eltérések ritkák [37,38]. Megfigyeléseink ezzel összhangban állnak.

Eredményeink alátámasztják a jelenlegi nemzetközi és hazai survivorship-ajánlások (COG, ESPE, MGYOH) jelentőségét, amelyek hangsúlyozzák a gyermekkori daganatos betegek túlélőinek rendszeres antropometriai és pubertáskövetését, valamint a pajzsmirigyfunkció, lipid- és glükóanyagcsere, D-vitamin-státusz és csontsűrűség (DXA) rendszeres ellenőrzését. Emellett rámutatnak az egyénre szabott dietetikai és életmódbeli intervenciók szerepére a hosszú távú kardiometabolikus rizikó csökkentésében [39,40].

Az ajánlások a multidiszciplináris gondozási team szerepét is hangsúlyozzák a hosszú távú utánpótlás során. A gyermekendokrinológusnak kiemelt szerepe van a növekedés, pubertás, valamint a pajzsmirigy-, csont- és lipidanyagcsere rendszeres monitorozásában és a szükséges hormonális vagy D-vitamin-pótlás meghatározásában. A gyermekonkológus és hematológus a primer betegség kontrollja mellett a késői szövődmények szűrésének koordinálásában vesz részt, míg a dietetikus szerepe a kardiometabolikus rizikó csökkentésében és az

individualizált életmódbeli intervenciók kialakításában. Szükség esetén gyermekkardiológus, nefrológus és pszichológus bevonása is indokolt lehet.

Összességében eredményeink rámutatnak arra, hogy a gyermekkori hematológiai malignitások túlélőinek hosszú távú gondozása strukturált, multidiszciplináris megközelítést igényel a késői endokrin és kardiometabolikus szövődmények korai felismerése és megelőzése érdekében.

Limitációk

A vizsgálat értelmezését több tényező is korlátozza. A viszonylag kis esetszám és az egycentrumos, retrospektív vizsgálati design korlátozzák az eredmények általánosíthatóságát. A klinikai és laboratóriumi adatok hiányosságai, valamint a betegek eltérő életkora és pubertásstádiuma befolyásolhatták az egyes paraméterek értékelését, és nem tették lehetővé a részletes alcsoport-analíziseket. A pubertás megítélése kizárólag klinikai paramétereken alapult, hormonális vizsgálatok és csontkor-meghatározás hiányában. Emellett a testösszetétel és a csontanyagcsere pontosabb megítélésére alkalmas módszerek, például DEXA, nem álltak rendelkezésre. A betegek egy része a követési időszak végéig nem érte el a végső testmagasságot, ami korlátozza a növekedési kimenetel teljes körű értékelését. További korlátozó tényező, hogy a kumulatív gyógyszerdózisok részletes elemzése nem történt meg, ami befolyásolhatja a kezelési hatások pontos megítélését. Emellett fontos kiemelni, hogy a túlélő betegek egy részének kiesése a hosszú távú utánpótlásból késleltetheti a késői szövődmények felismerését és kezelését.

Jövőbeli perspektívák

További, nagyobb esetszámú, prospektív vizsgálatok szükségesek a hosszú távú növekedési, endokrin és metabolikus kimenetek pontosabb megítélésére, valamint az ezek háttérében álló tényezők részletesebb vizsgálatára. A jövőbeli kutatásokban a DXA-vizsgálatok szélesebb körű alkalmazása pontosabb képet adhatna a testösszetételről és a csontanyagcseréről. Emellett fontos lenne a gyermekkori referenciaértékek és az egységes értékelési szempontok pontosítása, valamint a vizsgálatok és kezelési lehetőségek hozzáférhetőségének javítása.

Következtetés

Vizsgálatunk alapján a gyermekkori hematológiai malignitások miatt kezelt betegeknél a kezelés átmeneti növekedési lassulással és tartós BMI-emelkedéssel jár, amelyhez gyakori és halmozódó endokrin és metabolikus eltérések társulnak. Ezek a változások hosszú távon befolyásolhatják az egészségi állapotot, és már gyermekkorban fokozott kardiometabolikus kockázat kialakulására utalnak. Vizsgálatunk felhívja a figyelmet a strukturált, hosszú távú utánkövetés szükségességére, amely lehetővé teszi az eltérések korai felismerését és kezelését, ezáltal csökkentve a késői morbiditást.

Rövidítések jegyzéke

- BMI – testtömegindex
- SDS – standard deviációs score
- ALL – akut lymphoblastos leukémia
- TSH – pajzsmirigy-stimuláló hormon

- fT4 – szabad tiroxin
- HDL – nagy sűrűségű lipoprotein
- LDL – alacsony sűrűségű lipoprotein
- TG – triglicerid
- WHtR – derék/magasság arány
- AAP – American Academy of Pediatrics
- non-HDL – nem nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin
- DXA – kettős energiájú röntgenabszorpciometria
- GnRH – gonadotropin-fel szabadító hormon
- COG – Children's Oncology Group
- ESPE – European Society for Paediatric Endocrinology
- MGYOH – Magyar Gyermekonkológiai Hálózat

Irodalom

(Lásd az angol nyelvű cikk végén.)