

CONSÉQUENCES ENDOCRINIENNES DES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX

par **Cécile NOZIÈRES-GALLAVARDIN** et **Françoise BORSON-CHAZOT** (Lyon)

Les conséquences endocriniennes des thérapeutiques anticancéreuses sont multiples, observées avec tous les types de traitement, qu'il s'agisse de la radiothérapie, de la chimiothérapie ou des nouvelles thérapeutiques ciblées. La radiothérapie cérébrale conduit à des insuffisances anté hypophysaires touchant de manière préférentielle le secteur somatotrope. La sévérité et la précocité des déficits dépendent de l'âge du patient et de la dose. La radiothérapie cervicale ou toto corporelle favorise la survenue d'insuffisance ou de cancer de la thyroïde. La chimiothérapie se complique principalement d'insuffisance gonadique. Les troubles hormonaux surviennent, en général, de manière différée, plusieurs mois voire plusieurs années après l'obtention d'une guérison ou d'une rémission et doivent être dépistés. Les effets secondaires des thérapeutiques ciblant les voies de signalisation cellulaire dérégulées dans la cellule cancéreuse sont encore à l'étude mais leurs conséquences sur la fonction thyroïdienne sont déjà établies. L'augmentation de l'espérance de vie des patients traités pour cancer et l'avènement des nouvelles thérapeutiques, placent donc l'endocrinologue au cœur du suivi. La connaissance des effets secondaires endocriniens de chacun des traitements est nécessaire pour optimiser le dépistage et le traitement et améliorer le confort de vie des patients.

Mots-clé : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, thérapeutiques ciblées, déficits hormonaux.

L'émergence de nouvelles thérapeutiques anticancéreuses a profondément modifié la prise en charge des patients atteints de cancer et amélioré le pronostic dans la plupart des cancers et notamment les tumeurs de l'enfant (1). Les traitements classiquement utilisés tels que la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie présentent tous des effets secondaires endocriniens et leur toxicité peut se cumuler. Les troubles hormonaux surviennent, en général, de manière différée, plusieurs mois voire plusieurs années après l'obtention d'une guérison ou d'une rémission; leur dépistage et leur prise en charge adéquates sont nécessaires pour améliorer l'état de santé et la qualité de vie des patients. Récemment, ont été commercialisés de nouveaux traitements ciblant les voies de signalisation cellulaire dérégulées dans la cellule cancéreuse (2). Les effets secondaires de ces traitements, appelés thérapeutiques ciblées, sont encore à l'étude mais leurs conséquences sur la fonction thyroïdienne sont déjà établies (3). Afin d'initier la surveillance appropriée, il est important de connaître le type et le délai de survenue des atteintes endocriniennes, leur séquence, et d'une manière plus générale les facteurs prédictifs de survenue des complications hormonales.

Cette revue a pour but d'étudier les particularités des effets secondaires endocriniens des traitements anticancéreux conventionnels et de présenter les effets spécifiques des nouvelles thérapeutiques ciblées. Les aspects chirurgicaux ne seront volontairement pas abordés.

RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie est utilisée dans le traitement des hémopathies malignes et d'un certain nombre de pathologies tumorales solides, chez l'adulte comme chez l'enfant, le plus souvent en complément de la chimiothérapie. Cette technique est également utilisée en prophylaxie des métastases cérébrales dans les leucémies et pour le conditionnement pré-greffe, dans le cadre de l'intensification thérapeutique (4). Les techniques de radiothérapie conformationnelle actuellement utilisées permettent une définition précise des cibles dans l'objectif de délivrer la dose nécessaire au volume cible en limitant la dose aux organes à risques (5). Le développement de nouvelles techniques, radiothérapie guidée par l'image (IGRT), radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT), devraient permettre dans les années à venir de limiter au maximum les doses aux organes de voisinage à risque et donc les effets secondaires indésirables, tout en majorant les doses aux volumes cibles (5, 6).

La radiothérapie est, par définition, un traitement local et seuls les organes situés dans ou à proximité du champ d'irradiation peuvent être lésés. Les effets secondaires de l'irradiation peuvent être à la fois aigus et tardifs et survenir plusieurs dizaines d'années après le traitement (7). La survenue et la sévérité des effets secondaires observés dépendent de la dose biologique efficace, variable selon la dose totale délivrée, le fractionnement et l'étalement de son administration (7).

CONSÉQUENCES SUR LA FONCTION HYPOPHYSAIRE

Les risques d'insuffisance antéhypophysaire après radiothérapie conventionnelle, centrée sur la selle turcique pour une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire, sont bien connus, touchant, 10 ans après radiothérapie conventionnelle, près de 80 % des patients. Les risques de déficit pituitaire seraient moindres avec les nouvelles méthodes de radiothérapie (radiothérapie stéréotaxique fractionnée ou radiochirurgie) mais le recul est encore limité (8, 9).

L'hypophyse, de par sa localisation anatomique, est dans le champ de toute radiothérapie cérébrale *in toto*, mais peut également être dans le champ d'irradiation de certaines tumeurs ORL, en particulier du nasopharynx. Une dose biologique moindre est également délivrée à l'hypophyse lors des irradiations corporelles totales (*Total Body Irradiation* ou **TBI**) en conditionnement pré-greffe des hémopathies malignes (4, 5).

Darzy (10), dans une revue récente de la littérature, a repris les facteurs influençant les séquelles endocriniennes de la radiothérapie cérébrale. Lorsque l'irradiation a lieu dans l'enfance, et en particulier en période pré-pubertaire, les déficits sont plus sévères à doses égales qu'à l'âge adulte ou en période post-pubertaire. De ce fait, les conséquences hormonales d'une radiothérapie cérébrale, réalisée à l'âge adulte, ont été moins bien étudiées que chez l'enfant. Plusieurs études récentes suggèrent cependant que les déficits hormonaux sont fréquents chez l'adulte. Dans l'étude rétrospective d'Agha (11) réalisée chez 56 patients âgés de plus de 16 ans, traités par radiothérapie pour une tumeur cérébrale située à distance de l'hypophyse 1-15 ans plus tôt, un hypopituitarisme a été observé chez 41 % des patients. Dans 16 % des cas le déficit était unique, alors que dans 25 % des cas, plusieurs secteurs hormonaux étaient touchés ; parmi ces derniers, il s'agissait dans 7 % des cas d'un authentique pan hypopituitarisme.

La rapidité de survenue des déficits hormonaux est conditionnée par la dose délivrée à la région hypothalamo-hypophysaire mais leur fréquence et leur sévérité dépendent également du fractionnement de la dose et de la durée de suivi. Plus la durée de suivi est

longue, plus le risque de déficit est important (10). La séquence de survenue des déficits est bien connue. Le secteur le plus précocement touché est le secteur somatotrope, le plus radiosensible (figure 1). Par ordre de fréquence, les autres déficits observés sont les déficits en gonadotrophines, puis en ACTH, et enfin en TSH (10). Quelle que soit la dose, on n'observe jamais de diabète insipide. Une hyperprolactinémie est observée chez 20-30 % des patients, suggérant pour certains un impact initial principalement hypothalamique de l'irradiation. Cet aspect reste cependant controversé dans la littérature (10).

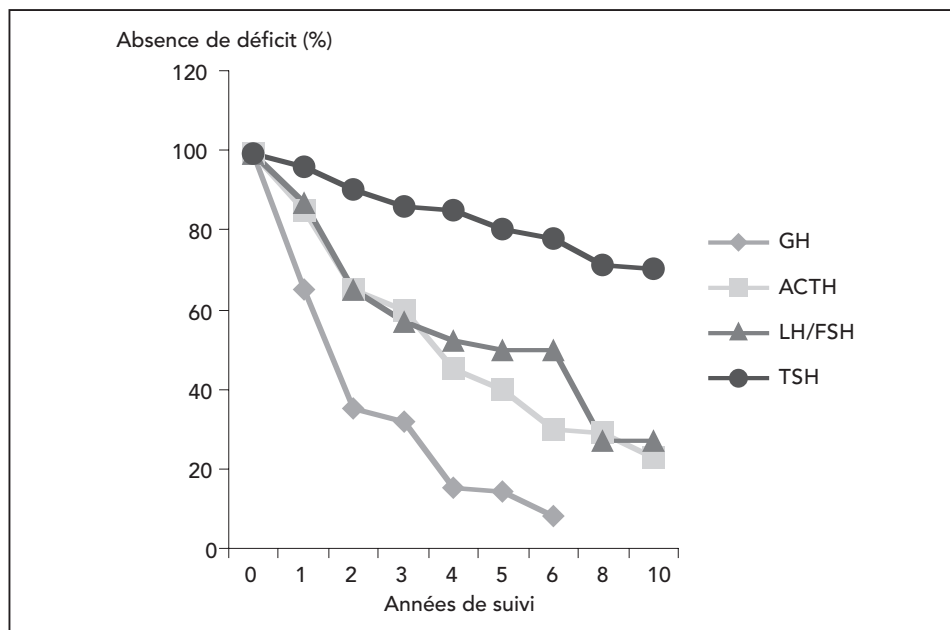


Figure 1 - **Chronologie de l'apparition des déficits hypophysaires après radiothérapie cérébrale dans l'enfance** [adapté d'après Gleeson et Shalet (48)].

Secteur somatotrope

On estime que, 10 ans après une radiothérapie cérébrale, 90 % des enfants et 30 % des adultes présentent un déficit somatotrope (10,12). Pour des doses supérieures à 30 Gy (Gray), le déficit en GH survient précocement chez l'enfant. Il est observé dans un délai de 2 ans dans la moitié des cas et dans presque tous les cas après 5 ans (13). Pour des doses comprises entre 20 et 30 Gy, administrées lors d'irradiation cérébrale prophylactique ou d'irradiation corporelle totale, le déficit somatotrope est inconstant (30-50 % des cas), généralement isolé et tardif, survenant en moyenne 10 ans après l'irradiation (14). L'hypoglycémie insulinaire, bien que fréquemment contre-indiquée compte tenu de la pathologie cérébrale initiale, reste, lorsqu'elle est réalisable, l'examen de référence (10). L'alternative est de réaliser un test arginine-GHRH ou un test au glucagon mais la réponse hypophysaire reste longtemps conservée exposant à des résultats faussement rassurants (10,12). L'indication d'hormonothérapie substitutive dépend, chez l'enfant, des données auxologiques et du statut pubertaire. La substitution en GH n'est pas recommandée dans les 2 ans qui suivent la fin de la prise en charge (10,15). Bien que

le déficit soit irréversible, les enfants traités doivent être réévalués à l'âge adulte (10). Lorsque la radiothérapie a eu lieu à l'âge adulte, l'indication d'hormonothérapie substitutive dépend de l'existence de déficits combinés et de l'altération de la qualité de vie. L'étude du risque de rechute tumorale au décours d'un traitement par GH a été étudiée à partir de la cohorte de la Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) (15). Au regard du nombre d'enfants étudiés, la proportion de rechute tumorale ne semble pas pouvoir être attribuée au traitement par GH (15). Des données rassurantes ont également été récemment publiées chez l'adulte.

Secteur gonadotrope

Les effets de l'irradiation cérébrale sur l'axe gonadotrope dépendent étroitement de la dose et du statut pubertaire de l'enfant. À faibles doses (< 30 Gy) chez des fillettes pré-pubères et dans les deux sexes pour des doses de 30 à 50 Gy, on peut observer une puberté précoce (10, 16), alors qu'à plus fortes doses on observe au contraire des retards pubertaires et dans un pourcentage plus limité de cas, d'authentiques déficits gonadotropes (17-19). Ce phénomène témoigne de la radiosensibilité du générateur des pulses de GnRH. Le mécanisme de l'accélération pubertaire observé à faibles doses ferait intervenir la levée du tonus GABAergique inhibiteur de la libération de GnRH. Dans une étude déjà ancienne, Constine (17) avait ainsi retrouvé 61 % d'hypogonadisme chez des patients post-pubertaires irradiés dans l'enfance à fortes doses. Chez l'adulte, le déficit gonadotrope est fréquemment sous diagnostiqué, interprété comme une banale conséquence de la fatigue liée au traitement ou aux conséquences psychologiques de la maladie. Les patients sont rarement référés à un endocrinologue alors que le traitement du déficit gonadotrope est susceptible d'améliorer leur qualité de vie. Ainsi, dans l'étude d'Artl et al (20), 47 % des patients irradiés présentaient une dysérection et 32 % d'entre eux avaient une insuffisance gonadique. Le diagnostic de déficit gonadotrope après irradiation cérébrale doit tenir compte de l'administration d'agents cytotoxiques concomitamment à la radiothérapie. Le déficit peut donc être combiné, à la fois central et périphérique. Lors de l'exploration hormonale diagnostique, l'atteinte gonadotrope partielle ou complète peut expliquer une concentration de FSH apparemment normale masquant la réalité de l'atteinte gonadique primitive associée. En pareil cas, le dosage de l'inhibine B peut être utile pour dépister l'atteinte des tubes séminifères liée à la chimiothérapie (19).

Secteur corticotrope

Les anomalies de la fonction corticotrope sont plus rares, observées dans 20 à 30 % des cas, à 15 ans lorsque la dose dépasse 50 Gy et 30-60 % lorsque l'irradiation est centrée sur l'hypophyse (10, 13). L'hypoglycémie insulinique est le test le plus sensible. En cas de contre-indication, le dosage du cortisol sanguin à 8 h et le test au Synacthène semblent être suffisants pour établir le diagnostic (10).

Secteur thyroïdienne

Des déficits thyroïdiens ont été décrits pour des doses supérieures à 50 Gy (13, 17), plus fréquemment observées chez les patients traités à l'âge adulte (9 %) que dans l'enfance (6 %), où la fréquence des atteintes thyroïdiennes primitives secondaires à la radiothérapie serait supérieure. Le diagnostic différentiel entre hypothyroïdie centrale et périphérique est parfois difficile, la thyroïde pouvant être incluse dans le champ d'irradiation. Une substitution par lévothyroxine est recommandée en présence d'une T₄ basse (10).

Le tableau 1 résume les conséquences de la radiothérapie sur la fonction hypophysaire de l'adulte et de l'enfant. En pratique, une surveillance annuelle de la fonction hypophysaire est nécessaire après radiothérapie cérébrale chez l'enfant. Chez l'adulte, la surveillance est moins bien codifiée et il a été proposé de réaliser un contrôle tous les 3 ans. En l'absence d'altération de la fonction hypophysaire 10 ans après radiothérapie cérébrale, il ne semble pas nécessaire de poursuivre la surveillance.

Tableau 1. – **Dysfonctions hypothalamo-hypophysaires après radiothérapie** [d'après Darzy (10)].

Pathologie traitée	Modalités d'irradiation	Dysfonctions hypothalamo-hypophysaires
<i>Leucémies et lymphomes</i>	<i>Corporelle totale (7 – 16 Gy)</i>	<i>Déficit somatotrope isolé</i>
<i>Leucémies et lymphomes</i>	<i>Crânienne prophylactique (18 – 24 Gy)</i>	<i>Déficit somatotrope isolé (<30% des enfants) Déficit somatotrope compensé chez l'adulte Pic pubertaire de GH insuffisant</i>
<i>Tumeurs cérébrales non hypophysaires</i>	<i>Cérébrale ou crano-spinale (30 – 60 Gy)</i>	<i>Déficit somatotrope (30 – 100 %) Déficit somatotrope compensé chez l'adulte Déficit gonadotrope (> 20 % à long terme) Déficit thyroïdienne (3 – 9 %) Modifications de la sécrétion de TSH (30 %)</i>
<i>Tumeurs de la base du crâne et du nasopharynx</i>	<i>Crânienne (50-70 Gy)</i>	<i>Déficit somatotrope Déficit gonadotrope (20 - 50 %) Déficit thyroïdienne ou hypothyroïdie primitive (< 60 %) Déficit corticotrope (27 – 35 %)</i>

CONSÉQUENCES THYROÏDIENNES

La thyroïde est incluse dans le champ d'irradiation lors du traitement d'un cancer de la tête ou du cou, d'une irradiation ganglionnaire ou crano-spinale. En fonction de la dose absorbée et de l'âge, l'irradiation thyroïdienne peut favoriser la survenue d'un dysfonctionnement thyroïdien ou d'un cancer (21). La radiosensibilité du tissu thyroïdien est dose dépendante et une toxicité peut être observée à partir de doses faibles (9 Gy) avec un maximum autour de 20 Gy, selon une courbe en cloche (22). Au-delà, la glande serait détruite, le risque de survenue d'un cancer serait moindre et seules des hypothyroïdies complètes seraient observées (21, 22).

– La radiothérapie cervicale, lorsqu'elle a été pratiquée dans l'enfance, constitue le facteur de risque de cancer thyroïdien le plus clairement identifié. Le risque relatif de cancer est relié à la dose et débute 5 ans après l'irradiation (23). Chez l'adulte, les risques sont limités, voire absents, car la thyroïde se divise peu. Au sein de la cohorte de la CCSS, toute exposition à un rayonnement ionisant augmente de 2,6 fois le risque de cancer (22). Il s'agit, en général, de cancers papillaires souvent plurifocaux, favorisés

par des réarrangements du gène RET. Les cancers sont diagnostiqués dans 66 % des cas 15 à 20 ans après le traitement de la tumeur initiale (22). Le pronostic des cancers thyroïdiens radio-induits ne serait pas différent de celui des autres cancers thyroïdiens de même stade et type histologique (22). La maladie de Hodgkin serait un facteur de risque supplémentaire de survenue d'un cancer thyroïdien, indépendamment de la dose délivrée et de l'âge au premier cancer (15). Les recommandations actuelles sont la surveillance clinique annuelle, la place de l'échographie systématique est discutée (24).

– La prévalence des anomalies morphologiques (nodules, goitres) est élevée, 5 à 6 fois supérieure à celle des populations non irradiées (21).

– L'hypothyroïdie est fréquente ; sa prévalence est de 20 à 30 % dans la majorité des études. Les facteurs influençant sa survenue sont la dose, la durée de suivi et le type de thérapie initiale. En particulier, l'hémi-thyroïdectomie après cancer ORL augmente le risque d'hypothyroïdie (25). Le risque est alors majeur dans les 5 ans (21). Chez les enfants, traités par irradiation cervicale pour une maladie de Hodgkin, l'incidence cumulée de l'hypothyroïdie clinique est de 28 % (21, 22). L'hypothyroïdie survient en moyenne 7 ans après l'irradiation et de manière plus précoce pour des doses supérieures à 35 Gy (15). L'existence d'une hypothyroïdie infra clinique serait plus fréquente, touchant, à 10 ans, jusqu'à 63 % des patients irradiés (26). Des anomalies échographiques seraient également observées dans 80 % des cas après 12 ans de suivi. Compte tenu de ces données, certains auteurs recommandent, en particulier chez les patients traités pour maladie de Hodgkin, la surveillance du bilan thyroïdien deux fois par an lors des cinq premières années suivant l'irradiation, annuellement ensuite (26). Il faut préciser que les modalités d'irradiation interviennent dans la sensibilité de la thyroïde à la radiothérapie. Chin et al (27) ont ainsi montré, chez 48 patients, que l'hyperfractionnement (deux séances par jour) réduisait le risque d'hypothyroïdie périphérique. À dose prescrite équivalente, le risque de développer une hypothyroïdie était de 76 % en monofractionné contre 14 % en bifractionné ($p < 0,02$).

CONSÉQUENCES GONADIQUES

Les gonades sont particulièrement sensibles à la radiothérapie et le risque d'atteinte est majoré si la radiothérapie est couplée à une chimiothérapie, en particulier, à base d'agents alkylants (28,29). Un modèle mathématique défini par Wallace et al (28) suggère que des dysfonctions ovariennes peuvent être observées dès la dose de 2 Gy. La dose susceptible de détruire le pool des ovocytes dépend de l'âge. Selon ce modèle, 20 Gy serait suffisant à 10 ans, 14,3 Gy à 30 ans. Au sein de la cohorte du CCSS, 6,3 % des jeunes filles présentaient une dysfonction ovarienne (30). Le risque d'insuffisance ovarienne augmentait avec l'âge en cas d'irradiation pelvienne ou abdominale. Parmi les enfants de cette cohorte présentant une dysfonction ovarienne, 54 % avait reçu plus de 10 Gy (30). Des anomalies utérines (petite taille, vascularisation insuffisante) ont été également rapportées après irradiation pelvienne et associées à une augmentation du risque de fausses couches spontanées (FCS) et de retards de croissance intra utérins (31).

Pour préserver la fonction ovarienne, certains auteurs proposent de transposer les ovaires hors du champ d'irradiation. La fonction ovarienne peut être alors préservée entre 50 et 100 % des cas, selon les sites d'irradiation et les techniques utilisées (32). Cette technique nécessite le recours à une fécondation *in vitro* en cas de désir de grossesse (32).

La fonction testiculaire peut être atteinte, chez l'enfant, lors d'une irradiation pelvienne, le plus souvent lors du traitement d'une leucémie ou d'une irradiation corporelle totale en vue d'une greffe de moelle osseuse. Des oligospermies sont observées pour des doses supérieures ou égales à 1,2 Gy en une fraction/jour; le temps de récupération étant proportionnel à la dose reçue. Des azoospermies définitives ont été décrites à partir de 4 Gy (33). L'hyperfractionnement est encore plus toxique puisque des azoospermies ont été observées pour des doses de 1,2 Gy. La radiosensibilité des cellules de Leydig est inversement corrélée à l'âge chronologique et pubertaire, la sensibilité étant maximale en période prépubertaire.

Des perturbations transitoires des fonctions gonadiques peuvent être observées après administration répétée d'I131, pour le traitement des cancers thyroïdiens différenciés. Chez l'homme, des hypospermies transitoires avec augmentation de la FSH ont été observées, mais les anomalies définitives ne surviennent qu'après administration de doses cumulées supérieures à 500-600 mCi (34). Chez les femmes, des cas d'aménorrhée transitoire et de ménopause précoce ont également été rapportés. Dans une série rétrospective portant sur 130 femmes traitées par I131, la ménopause des femmes traitées par 100 mCi au moins était plus précoce que celle des femmes traitées pour goitre et survenait indépendamment de l'âge à la première dose, du nombre de doses administrées et de la dose cumulée (35). Une augmentation des FCS a également été notée lorsque la conception survient moins de 6 mois après le dernier traitement et il est actuellement recommandé de retarder la conception pendant cet intervalle (34). Il n'a pas été, en revanche, observé d'augmentation du risque malformatif (34).

CHIMIOTHÉRAPIE

Les molécules utilisées au cours de la chimiothérapie anticancéreuse « classique » s'attaquent aux mécanismes de division cellulaire qui sont par nature ubiquitaires. Les cellules cancéreuses à multiplication rapide dont le système de réparation cellulaire est endommagé sont les plus sensibles aux chimiothérapies dites cytotoxiques et engagent une apoptose, mais certaines cellules saines comme les cellules hématopoïétiques peuvent également être touchées. C'est pour les cellules gonadiques que la toxicité endocrinienne de la chimiothérapie est la mieux établie. Pour les autres types cellulaires, la part d'une toxicité directe ou potentialisant l'effet des radiations n'est pas clairement établie.

CONSÉQUENCES GONADIQUES

Le principal effet endocrinien des chimiothérapies cytotoxiques est d'induire des dysfonctions gonadiques. Le risque varie en fonction de la drogue administrée, de la dose utilisée, de l'âge et du sexe du patient (28). Les drogues les plus toxiques restent les agents alkylants.

Chez la fille, cette toxicité peut aller du simple retard de maturation folliculaire responsable d'une aménorrhée transitoire jusqu'à une destruction des follicules primordiaux avec aménorrhée définitive. Au sein de la cohorte de la CCSS, le risque de dysfonction ovarienne était corrélé de manière significative au type de chimiothérapie utilisée, avec un risque maximal lorsqu'il s'agissait du busulfan puis par ordre décroissant du chlorambucil et de la procarbazine (30). Comme pour la radiothérapie, pour une exposition à un même produit, le risque de développer une dysfonction ovarienne était significativement plus élevé si le traitement était administré avant l'âge de 12 ans.

Chez le garçon, les tubes séminifères sont particulièrement sensibles aux drogues cytotoxiques, et des oligo- voire azoo-spermies, peuvent être observées. L'atteinte des cellules de Leydig est plus rare (33), mais peut être observée après de fortes doses. La majorité des traitements administrés lors d'une maladie de Hodgkin sont responsables d'azoospermie, notamment les protocoles comportant de la procarbazine (33). Le risque de dysfonction gonadique serait majeur après transplantation de cellules souches hématopoïétiques (36). Dans une série de 94 enfants traités pour leucémie aiguë ou lymphome non hodgkinien (14), 83 % des garçons traités par chimiothérapie, greffe de moelle osseuse et irradiation corporelle totale présentaient un hypogonadisme primitif, 14 ans après le traitement initial, alors que cette proportion était inférieure à 20 % en l'absence de greffe de moelle. Cette toxicité serait liée aux drogues radiosensibilisantes, utilisées en conditionnement prégreffe, de type cyclophosphamide et plus récemment busulfan (14). Lorsqu'une irradiation pelvienne complémentaire est nécessaire pour récider locale, une stérilité définitive est, en général, observée (28).

À partir d'une analyse exhaustive de la littérature, Wallace propose une hiérarchie des risques d'hypofertilité en fonction des pathologies présentées et des protocoles de chimiothérapies utilisés (tableau 2) (47), les pathologies à haut risque étant la maladie de Hodgkin avec utilisation d'agent alkylant et toutes celles nécessitant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Tableau 2 – **Hiérarchie des risques d'hypofertilité après traitements des tumeurs de l'enfant et de l'adolescent** [d'après Wallace et al. (47)]

<p>Bas risque (< 20 %) Leucémie aiguë lymphoblastique Tumeur de Wilms, néphroblastome Tumeurs germinales (avec préservation gonadique, sans radiothérapie) Sarcomes des tissus mous stade I Rétinoblastome Tumeurs cérébrales après chirurgie seule et irradiation < 24 Gy</p>
<p>Risque moyen Leucémie aiguë myéloblastique Hépatoblastome Ostéosarcome Sarcome d'Ewing non métastatique Sarcome d'Ewing non métastatique Sarcome des tissus mous stade II ou III Neuroblastome Lymphome non hodgkinien Maladie de Hodgkin, sans alkylants ni procarbazine Tumeurs cérébrales après irradiation crano-spinale > 24 Gy</p>
<p>Haut risque > 80 % Irradiation corporelle totale Radiothérapie pelvienne ou testiculaire Conditionnement pour greffe de moelle Sarcome d'Ewing métastatique Sarcome des tissus mous stade IV Maladie de Hodgkin avec alkylants ou procarbazine</p>

AUTRES CONSÉQUENCES HORMONALES

– Le rôle potentialisateur de la chimiothérapie dans la survenue des déficits anté-hypophysaires et notamment somatotropes observés après radiothérapie cérébrale reste controversé. Dans une petite cohorte, Ilveskoski et al. (37) observent qu'aucun enfant

traité par chimiothérapie seule ne nécessite de supplémentation en GH, alors que 65 % des enfants traités par irradiation crano-spinale sont supplémentés (37). Par contre, dans la série du CCSS (38, 37), la chimiothérapie augmente de manière significative le risque de développer un déficit en hormone de croissance. D'autres auteurs retrouvent des résultats similaires, évoquant un effet additif de la chimiothérapie et de la radiothérapie (14, 28).

– Des anomalies du métabolisme des hormones thyroïdiennes ont également été décrites après administration de L-asparaginase et de 5-FU, ifosfamide ou mitotane (16), soit par modification de la pénétration intracellulaire des hormones thyroïdiennes, soit par modification des protéines de transport (39).

– Les dérivés des sels de platine sont capables d'induire des hypomagnésémies et hypocalcémies transitoires de par leur néphrotoxicité (16). Des perturbations du métabolisme phosphocalcique peuvent être également observées lors des syndromes de lyse tumorale induits par les chimiothérapies cytotoxiques. Ces syndromes associent hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie et s'observent lorsqu'il existe un gros volume tumoral, en particulier lors des hémopathies malignes. Plus qu'à une atteinte directe des parathyroïdes, ces perturbations métaboliques ont été rattachées à une toxicité rénale induite par la lyse tumorale (16).

THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES

Les progrès récents dans la connaissance de la biologie de la cellule cancéreuse ont amené au développement de nouvelles molécules, non plus directement cytotoxiques mais capables de bloquer spécifiquement des voies de signalisation intracellulaires dérégulées dans la cellule cancéreuse. Ces traitements n'entraînent pas directement l'apoptose mais le blocage des voies de signalisation essentielles pour la croissance et la prolifération tumorales, fragilisent les cellules tumorales et favorisent les mécanismes de mort cellulaire. Des résultats très prometteurs ont été obtenus dans de nombreux types tumoraux avec des réponses tumorales objectives et des stabilisations prolongées. Contrairement à la chimiothérapie conventionnelle et de par leur mécanisme d'action, ces traitements n'entraînent pas de rémission complète et doivent être poursuivis au long cours, de manière continue ou quasi-continue, jusqu'à la survenue d'un échappement tumoral.

ANTICORPS MONOCLONAUX

Les progrès du génie génétique ont permis le développement d'anti-corps spécifiques, d'origine humaine, murine ou chimérique, ciblant des antigènes de surface surexprimés dans les cancers et capables d'activer la réponse immunitaire cellulaire ou humorale et d'induire indirectement l'apoptose de cellules cancéreuses (2). Une dizaine de ces molécules sont actuellement disponibles sur le marché, indiquées dans les traitements des tumeurs solides de l'adulte ou les hémopathies malignes. La plus ancienne, le rituximab (Mab Thera[®]), est indiquée en traitement des lymphomes B. Par leur mécanisme d'induction de la réponse immunitaire, ces molécules sont capables d'induire des réactions immuno-allergiques non spécifiques, le plus souvent cutanées ou gastro-intestinales (2) mais aussi de modifier l'immunité thyroïdienne et d'entraîner l'apparition de thyroïdites auto-immunes (39). Des hypophysites avec panhypopituitarisme ont également été rapportées, notamment, avec un anticorps anti-CTLA4 utilisé pour le traitement des lymphomes T.

INHIBITEURS DES TYROSINE KINASES

Contrairement aux anticorps monoclonaux, agissant sur des cibles extracellulaires, les inhibiteurs des tyrosine kinases sont des petites molécules à action intracellulaire, agissant sur les voies de signalisation des facteurs de croissance et ciblant, notamment, le récepteur d'un facteur de croissance de l'angiogénèse, le VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Ces molécules sont actuellement utilisés en traitement des carcinomes rénaux à cellules claires, dans les tumeurs stromales gastro-intestinales ou encore dans les cancers bronchiques non à petites cellules (2), et sont actuellement en évaluation dans le traitement des formes métastatiques des cancers thyroïdiens différenciés et des tumeurs endocrines digestives (40).

Rapidement après leur mise sur le marché, des cas d'hypothyroïdie secondaires ont été décrits, dans des proportions de 23 à 90 % des sujets traités selon les séries. Le mécanisme physiopathologique de l'atteinte thyroïdienne reste imparfaitement connu et varie en fonction de la molécule. La revue récente d'Illouz et al. (3) fait le point sur les effets secondaires thyroïdiens de de l'imatinib, du sunitinib, du sorafénib et du motésanib.

Le **sunitinib** (Sutent®) est surtout utilisé actuellement dans le traitement du carcinome rénal métastatique. Ses cibles sont entre autres les récepteurs du VEGF, du PDGF (*platelet-driven growth factor*), du proto-oncogène c-KIT et du GDNF (*glial cell line-derived growth factor*). L'analyse de 42 sujets euthyroïdiens traités par sunitinib montre qu'après une durée moyenne de 50 jours, 62 % des patients présentent une valeur de TSH anormale et que 36 % d'entre eux reçoivent un traitement par L-T4 pour une hypothyroïdie (41). Suivant les séries (3, 42, 41), la prévalence de l'hypothyroïdie justifiant une substitution varie de 14 à 61 % et la proportion de patients présentant une hypothyroïdie infra clinique est encore plus importante, comprise entre 52 et 85 %. Le risque d'hypothyroïdie augmente avec la durée du traitement et persiste, le plus souvent, à l'arrêt de celui-ci (figure 2). Les mécanismes responsables de l'altération de la fonction thyroïdienne sont encore incertains mais l'hypothèse d'une thyroïdite destructrice est la plus vraisemblable en raison d'une évolution généralement biphasique (phase de thyrotoxicose précédant une phase d'hypothyroïdie) et de l'absence de normalisation spontanée à l'arrêt du traitement (41). D'autres mécanismes ont été évoqués, en particulier, une inhibition du captage iodé et/ou de l'activité de la thyropéroxydase ou une altération de la vascularisation de la thyroïde secondaire à l'inhibition de la signalisation VEGF.

Le **sorafénib** (Nexavar®), qui inhibe, entre autres effets, la protéine B-Raf mutée ou sauvage, peut également entraîner des perturbations thyroïdiennes. Dans la série de Tamaskar et al. (42), portant sur 68 patients, 18 % d'entre eux présentaient une hypothyroïdie biologique et 21 % une diminution isolée de TSH. Cependant, une substitution par hormones thyroïdiennes n'a été nécessaire que dans deux cas. Le mécanisme physio-pathologique de ces perturbations thyroïdiennes reste mal élucidé et pourrait faire intervenir une inhibition de la voie Raf impliquée dans la transduction du signal de la TSH (3, 42).

Le **motésanib** a fait récemment l'objet d'une étude de phase II, chez 93 patients porteurs de cancers thyroïdiens différenciés métastatiques (40); une hypothyroïdie a été observée dans 22 % des cas et une augmentation de la TSH dans 12 % des cas. Après 100 jours de traitement, 59 % des patients présentent une élévation de la TSH, parfois multipliée par 10 par rapport aux valeurs basales. Les constatations sont similaires dans

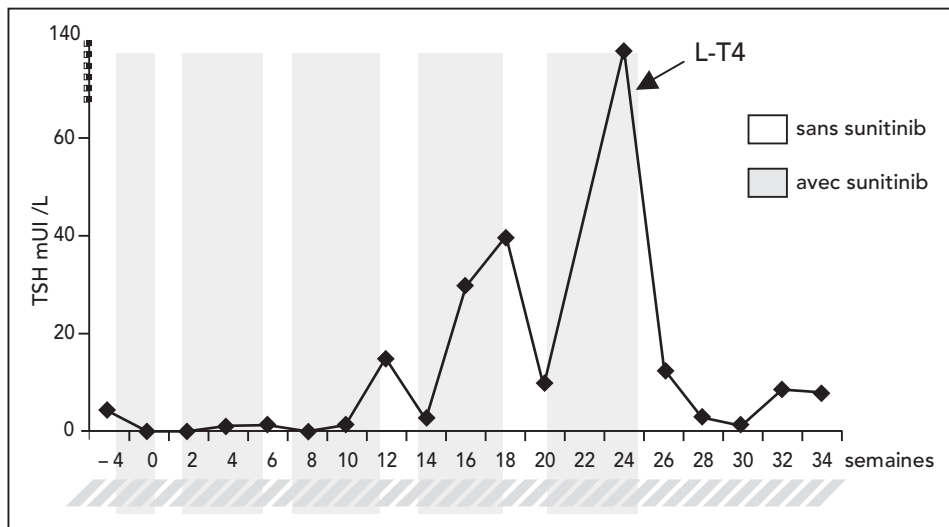


Figure 2 - **Évolution de la fonction thyroïdienne chez une patiente traitée par sunitinib pour un cancer du rein (4 semaines de traitement, 2 semaines d'interruption)**
(observation du Docteur C. Damatte-Fauchery que nous remercions)

les essais incluant des cancers médullaires de la thyroïde. La modification du taux de l'hormone thyroïdienne chez des sujets thyroïdectomisés suppose une action périphérique du motésanib. Il pourrait s'agir d'une modification de l'absorption de la L-T4 ou de la clairance métaboliques des hormones thyroïdiennes. Le retentissement thyroïdien du motésanib chez des sujets euthyroïdiens n'est pas connu.

L'**imatinib** (Glivec®) est principalement utilisé dans les tumeurs stromales et certaines formes de leucémies myéloïdes chroniques, de leucémies aiguës lymphoïdes et de syndromes myéloprolifératifs. Il interagit avec les récepteurs de PDGF, c-KIT et RET et avec la protéine de fusion BCR/ABL. Dans une étude (43) portant sur 10 patients traités pour un carcinome médullaire et 1 pour une tumeur stromale, une hypothyroïdie a été retrouvée chez tous les patients thyroïdectomisés, justifiant une majoration de la posologie du traitement substitutif de lévothyroxine jusqu'à 200 %. En revanche, dans une cohorte de 70 patients traités par imatinib pour une leucémie myéloïde chronique et non thyroïdectomisés, la concentration plasmatique de TSH n'a pas été modifiée. Ces observations suggèrent un effet périphérique de l'imatinib. L'une des hypothèses est une accélération de la clairance métabolique des hormones thyroïdiennes sous l'effet d'une glycoconjugaison augmentée (3, 43).

Ces différentes études suggèrent que les inhibiteurs des tyrosine kinases retentissent sur le statut hormonal thyroïdien suivant des mécanismes physiopathologiques hétérogènes. Il est nécessaire de surveiller les paramètres fonctionnels thyroïdiens dès les premières semaines de traitement, que le patient ait ou non des antécédents thyroïdiens.

Les thérapeutiques ciblées pourraient avoir d'autres effets endocriniens. Notamment, des travaux réalisés *in vitro*, ont montré des modifications du métabolisme glucidique sous imatinib. Cette molécule préserverait la fonction bêta, améliorerait les paramètres glucidiques et diminuerait la formation d'athérosclérose chez les patients prédisposés.

Gottardi et al. ont rapporté 8 cas de patients porteurs d'une hypercholestérolémie résistante aux traitements habituels ayant amélioré leurs paramètres lipidiques après traitement par imatinib (44). Le mécanisme pourrait être une inhibition du récepteur du PDGF impliqué dans le métabolisme des LDL (44).

AUTRES THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES

Inhibiteur de la voie mTOR

Les inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) sont utilisés dans le traitement du cancer du rein à cellules claires et des tumeurs endocrines digestives. Ils n'ont pas d'effets secondaires thyroïdiens mais en bloquant spécifiquement la voie Akt/mTOR, impliquée dans le métabolisme de l'insuline peuvent être responsables d'hyperglycémies, rapportées, notamment, après traitement par le temsirolimus (Torisel®), en proportion variable selon les séries de 6 à 69 % (16).

Bexarotène (Targretin®)

Cet agoniste sélectif des rétinoïdes-X-récepteurs est utilisé en traitement des lymphomes T épidermotropes. Chez le rat, le traitement par bexarotène diminue de manière dose dépendante la concentration plasmatique de TSH, T3 et T4. Le mécanisme passerait par une diminution de la sécrétion de TSH hypophysaire, induisant une hypothyroïdie d'origine centrale (45). L'injection d'un analogue du bexarotène inhibe de manière précoce et significative le pic de TSH en réponse à la TRH et ce de manière prolongée. Chez l'homme, Sherman et al. (46) ont observé une diminution significative de la TSH et des hormones périphériques chez 96 % des patients, traités par bexarotène, dès les 15 premiers jours de traitement, réversible à son arrêt. Le nadir de TSH était positivement corrélé à la dose de bexarotène administrée.

En pratique, une évaluation préalable de la fonction thyroïdienne est nécessaire lors de l'introduction d'un traitement de bexarotène. Compte tenu de son action hypophysaire prédominante, la surveillance repose sur le dosage de la T4 libre, effectué dès la première semaine de traitement, avec, en cas de diminution, introduction d'une supplémentation par lévothyroxine qui peut être interrompue rapidement à l'arrêt du traitement.

Les conséquences endocriniennes des thérapeutiques ciblées sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3. – **Conséquences endocriniennes des principales thérapeutiques ciblées.**

Classe thérapeutique	DCI	Effets hormonaux
<i>Anticorps monoclonaux</i>	<i>Rituximab AC anti CLTA4</i>	<i>Thyroidites auto-immunes Hypophysites auto-immunes</i>
<i>Inhibiteurs des tyrosine kinases</i>	<i>Sunitinib Sorafénib Motésanib, imatinib</i>	<i>Thyroidites destructrices Hypothyroïdie de mécanisme peu clair Augmentation des besoins en thyroxine</i>
<i>Inhibiteurs de mTOR</i>	<i>Temsirolimus</i>	<i>Diabète, hyperglycémie</i>
<i>Rexinoïde</i>	<i>Bexarotène</i>	<i>Hypothyroïdie centrale</i>

DCI : dénomination commune internationale

mTOR : inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères

Les conséquences endocriniennes des thérapeutiques anticancéreuses sont multiples, observées avec tous les types de traitement, qu'il s'agisse de la radiothérapie, de la chimiothérapie ou des nouvelles thérapeutiques ciblées; elles touchent principalement

les fonctions hypophysaire, thyroïdienne ou gonadique. L'augmentation de l'espérance de vie des patients traités pour cancer, l'avènement de nouvelles thérapeutiques placent ainsi, l'endocrinologue au cœur du suivi, conjointement aux oncologues. La connaissance des effets secondaires des traitements est nécessaire pour optimiser le dépistage et le suivi et améliorer le confort de vie des patients.

**Fédération d'Endocrinologie,
Groupement hospitalier Lyon-Est
59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex**

Adresse pour la correspondance : Professeur F. Borson-Chazot, adresse ci-dessus.

E-mail : francoise.borson-chazot@yahoo.fr

ENDOCRINE CONSEQUENCES OF CANCER THERAPY

by **C. NOZIÈRES-GALLAVARDIN** and **F. BORSON-CHAZOT** (Lyon, France)

Fédération d'Endocrinologie, Groupement Hospitalier Lyon-Est
59, boulevard Pinel - 69677 Bron cedex, France

ABSTRACT

Endocrine consequences of cancer therapy are observed after radiotherapy as well as after chemotherapy. Cranial irradiation may result in pituitary deficiency and especially in growth hormone deficiency, whose severity and precocity depend on patient's age and radiation dose. Thyroid cancer or insufficiency may be observed after cervical radiotherapy. The main endocrine complication of chemotherapy is gonadal insufficiency. Hormonal deficits usually occur late, several months or years after treatment and have to be depicted. The consequences of treatment with new antiangiogenic drugs are under evaluation, however their effect on thyroid function is already well established. There is an improvement in the overall survival of patients suffering from cancer and endocrinologists must be aware of the endocrine effects of treatments to propose an adequate survey and an appropriate treatment to improve well-being of patients.

Key words : cancer, chemotherapy, radiotherapy, antiangiogenic therapy, hormonal deficits.

BIBLIOGRAPHIE

- Robison L.L., G.T. Armstrong, J.D. Boice, et al. :** The childhood cancer survivor study : a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research. *J Clin Oncol* 2009, **27** : 2308-2318. – **2. Imai K., A. Takaoka :** Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer* 2006, **6** : 714-727. – **3. Illouz F., S. Laboureaux-Soares, S. Dubois, et al. :** Tyrosine kinase inhibitors and modifications of thyroid function tests : a review. *Eur J Endocrinol* 2009, **160** : 331-336. – **4. Harry H. :** Leukemia, pp 10-36. In : Halpeirin E.C., L.S. Constine, N.J. Tarbell, L.E. Kun (Eds). *Pediatrics Radiation Oncology*. 3rd ed. Williams Lippincott & Wilkins, Philadelphia, 1999. – **5. Habrand J.L., B. Abdoukarim., A. Beaudré, et al. :** La détermination des volumes-cibles en radiothérapie pédiatrique : applications aux tumeurs cérébrales. *Cancer Radiother* 2001, **5** : 711-719. – **6. de Crevoisier R., A. Isambert, A. Lisbona, et al. :** Radiothérapie guidée par l'image. *Cancer Radiother* 2007, **11** : 296-304. – **7. Lartigau E., B. Dubray, F. Mornex :** Mécanismes biologiques des effets tardifs des radiations ionisantes. *Cancer Radiother* 1997, **1** : 669-676. – **8. Barrande G., M. Pittino-Lungo, J. Coste, et al. :** Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly : long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 3779-3785. – **9. Castinetti F., D. Taieb, J.M. Kuhn, et al. :** Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly : correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 4483-4488. – **10. Darzy K.H. :** Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy : who, how and when to test. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009, **5** : 88-99. – **11. Agha A., M. Sherlock, S. Brennan, et al. :** Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 6355-6360. – **12. Schmiegelow M., S. Lassen, H.S. Poulsen, et al. :** Cranial radiotherapy of childhood brain tumours : growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000, **53** : 191-197. – **13. Lughton S.J., T.E. Merchant, C.A. Sklar, et al. :** Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after

risk-adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 trial. *J Clin Oncol* 2008, **26** : 1112-1118. – **14. Steffens M., V. Beauloye, B. Richard, et al.** : Endocrine and metabolic disorders in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) or non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, **69** : 819-827. – **15. Sklar C.A., A.C. Mertens, P. Mitby, et al.** : Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with Growth Hormone : a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87** : 3136-3141. – **16. Stava C.J., C. Jimenez, R. Vassilopoulou-Sellin** : Endocrine sequelae of cancer and cancer treatments. *J Cancer Surviv* 2007, **1** : 261-274. – **17. Constine L.S., P.D. Woolf, D. Cann, et al.** : Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993, **328** : 87-94. – **18. Schmiegelow M., S. Lassen, H.S. Poulsen, et al.** : Gonadal status in male survivors following childhood brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 2446-2452. Erratum in : *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 3967. – **19. Schmiegelow M., U. Feldt-Rasmussen, A.K. Rasmussen, et al.** : Assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients treated with radiotherapy and chemotherapy for childhood brain tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88** : 3149-3154. – **20. Arlt W., U. Hove, B. Müller, et al.** : Frequent and frequently overlooked : treatment-induced endocrine dysfunction in adult long-term survivors of primary brain tumors. *Neurology* 1997, **49** : 498-506. – **21. Jereczek-Fossa B.A., D. Alterio, J. Jassem, et al.** : Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treat Rev* 2004, **30** : 369-384. – **22. Sigurdson A.J., C.M. Ronckers, A.C. Mertens, et al.** : Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study) : a nested case-control study. *Lancet* 2005, **365** : 2014-2023. – **23. Ron E., J.H. Lubin, R.E. Shore, et al.** : Thyroid cancer after exposure to external radiation : a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995, **141** : 259-277. – **24. Brignardello E., A. Corrias, G. Isolato, et al.** : Ultrasound screening for thyroid carcinoma in childhood cancer survivors : a case series. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93** : 4840-4843. – **25. Koc M., I. Capoglu** : Thyroid dysfunction in patients treated with radiotherapy for neck. *Am J Clin Oncol* 2009 [Epub ahead of print]. – **26. Shafford E.A., J.E. Kingston, J.C. Healy, et al.** : Thyroid nodular disease after radiotherapy to the neck for childhood Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1999, **80** : 808-814. – **27. Chin D., C. Sklar, B. Donahue, et al.** : Thyroid dysfunction as a late effect in survivors of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors : a comparison of hyperfractionated versus conventional radiotherapy. *Cancer* 1997, **80** : 798-804. – **28. Wallace W.H., A.B. Thomson, T.W. Kelsey** : The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003, **18** : 117-121. – **29. Sanders J.E., J. Hawley, W. Levy, et al.** : Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996, **87** : 3045-3052. – **30. Chematilly W., A.C. Mertens, P. Mitby, et al.** : Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 1723-1728. – **31. Critchley H.O.D., A.B. Thomson, W.H. Wallace** : Ovarian and uterine function and reproductive potential, pp 225-239. In : Wallace W.H., D.M. Green (Eds). *Late effects of childhood cancer*. 1st ed. Arnold, London, 2004. – **32. Wo J.Y., A.N. Viswanathan** : Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, **73** : 1304-1312. – **33. Thomson A.B., W.H. Wallace, C. Sklar** : Testicular function, pp 239-256. In : Wallace W.H., D.M. Green (Eds). *Late effects of childhood cancer*. 1st ed. Arnold, London, 2004. – **34. Pacini F., M. Schlumberger, C. Harmer, et al.** : Post-surgical use of radioiodine (131I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation : a consensus report. *Eur J Endocrinol* 2005, **153** : 651-659. – **35. Ceccarelli C., W. Bencivelli, D. Morciano, et al.** : 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause : results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 3512-3515. – **36. Howell S.J., J.A. Radford, W.D. Ryder, et al.** : Testicular function after cytotoxic chemotherapy : evidence of Leydig cell insufficiency. *J Clin Oncol* 1999, **17** : 1493-1498. – **37. Ilveskoski I., U.M. Saarinen, T. Wiklund, et al.** : Growth impairment and growth hormone therapy in children treated for malignant brain tumours. *Eur J Pediatr* 1997, **156** : 764-769. – **38. Gurney J.G., N.S. Kadan-Lottick, R.J. Packer, et al.** : Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors : Childhood cancer survivor study. *Cancer* 2003, **97** : 663-673. – **39. Caron P.** : Médicaments et fonction thyroïdienne (hors Amiodarone), pp 273-277. In : Chanson P., Young J. (Eds). *Traité d'Endocrinologie*, 1st ed. Médecine Sciences Flammarion, Paris, 2007. – **40. Sherman S.I., L.J. Wirth, J.P. Droz, et al.** : Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008, **359** : 31-42. – **41. Desai J., L. Yassa, E. Marqusee, et al.** : Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006, **145** : 660-664. – **42. Tamaskar I., R. Bukowski, P. Elson, et al.** : Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2008, **19** : 265-268. – **43. de Groot J.W., B.A. Zonnenberg, J.T. Plukker, et al.** : Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. *Clin Pharmacol Ther* 2005, **78** : 433-438. – **44. Gottardi M., E. Manzato, F. Gherlinzoni** : Imatinib and hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2005, **353** : 2722-2723. – **45. Liu S., K.M. Ogilvie, K. Klausning, et al.** : Mechanism of selective retinoid X receptor agonist-induced hypothyroidism in the rat. *Endocrinology* 2002, **143** : 2880-2885. – **46. Sherman S.I., J. Gopal, B.R. Haugen, et al.** : Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. *N Engl J Med* 1999, **340** : 1075-1079. – **47. Wallace W.H., R.A. Anderson, D.S. Irvine** : Fertility preservation for young patients with cancer : who is at risk and what can be offered. *Lancet Oncology* 2005, **6** : 209-218. – **48. Gleeson H.K., S.M. Shalet** : The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004, **11** : 589-602.