



Titel:	Endokrinologisk undersøgelse af børn og unge før og efter foton- eller protonbestråling.
Forfattergruppe:	Niels H. Birkebæk, Katharina M. Main, Dorte Hansen, Louise T. Henriksen, Torben S. Mikkelsen, René Mathiasen, Astrid Sehested, Yasmin A. Lassen, Henrik Hasle og Rikke B. Jensen
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Endokrinologi
Tovholders navn og mail:	Niels H Birkebæk: nielbirk@rm.dk

Endokrinologisk undersøgelse af børn og unge før og efter foton- eller protonbestråling.

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Anamnese, objektive fund og undersøgelse før bestråling	2
Differentialdiagnoser	2
Monitorering og behandling efter bestråling	2
Diagnosekoder	7
Referencer	8
Interessekonflikter	8
Appendix	8

Resume

Antallet af patienter, der overlever kræftsygdomme i barndommen, er stigende. Der er dermed også flere der får langtidsfølger efter behandlingen, og det er estimeret at cirka 50% af dem, der overlever, vil få påvirkning af mindst en hormonakse i løbet af livet. Særligt bestråling af (eller nær ved) de endokrine organer i form af foton- eller protonbestråling giver ofte anledning til hormonelle mangeltilstande. Mangeltilstande kan være partielle eller totale, kan inddrage en eller flere hormonaakser og kan vise sig kortere eller længere tid efter behandlingen. Denne retningslinje er en praktisk vejledning omkring patienter, der skal have stråleterapi med beskrivelse af status og undersøgelser før stråleterapi, samt kliniske og parakliniske endokrinologiske undersøgelser efter afsluttet stråleterapi. Endelig en anbefaling af hvornår patienten bør henvises til opfølgning ved børneendokrinolog.

Baggrund

Hormonmangel og/eller central pubertas præcox er hyppige senkomplikationer efter bestråling af centralnervesystemet (CNS) (1-3) eller CNS nær bestråling (4), som led i behandlingen af onkologiske lidelser hos børn. Risikoen for at få en eller flere endokrine mangeltilstande efter bestråling af CNS er forskellig fra individ til individ. Risikoen afhænger af alder på behandlingstidspunktet, køn, afstanden fra strålefokus til hypothalamus og hypofysen, og i høj grad stråledosis (figur 1) (5,6). Ved fokuseret perifer bestråling er risikoen for en endokrin mangeltilstand afhængig af afstanden fra strålefokus til det endokrine organ, eksempelvis er der stor risiko for hypogonadisme ved bestråling af en tumor i pelvis (6). Klinisk udredning vanskeliggøres hos nogle

patienter ved, at der kan forekomme en kombination af primær (f.eks. grundet kemoterapi eller bestråling af kirtlen) samt sekundær eller tertiær hormonmangel (efter CNS bestråling eller operation); endelig kan tumor (f.eks. hypofysetumor) have givet anledning til hormonelle deficit. Risikoen for endokrine senkomplikationer forventes at kunne reduceres ved brug af protonbestråling – idet denne behandlingsmodalitet kan fokusere stråleenergien mere, end det er tilfældet ved fotonbestråling og dermed mindske strålepåvirkningen af det omkringliggende væv (7). Da de endokrine senkomplikationer kan opstå mange år efter bestråling (5), er der ud over tæt opfølgning i barnealderen fortsat behov for endokrinologisk opfølgning af voksne patienter, der har fået stråleterapi i barnealderen. Derfor er det vigtigt med en god organisering af transitionsfasen.

Anamnese, objektive fund og undersøgelser før bestråling

Grundig anamnese: Gestationsalder, fødselsvægt, fødselslængde, tidligere vækstmål. Forældres højde, disposition i forhold til pubertetsudvikling. Alder ved menarke og menstruationscyklus. Anden kronisk sygdom inklusive behandling. Tumortype, tumor lokalisation og behandling (hvornår, type og dosis of kemoterapi eller immunterapi, operationer). Aktuell medicin.

Objektiv undersøgelse: aktuelle højde, (siddehøjde hvis helkropsbestråling eller spinal bestråling planlægges), vægt, pubertetsvurdering (Tanner stadier) inklusive testes størrelse hos drenge.

Parakliniske undersøgelser (se tabel 1,2): Kreatinin, Natrium, Kalium, D vitaminstatus (25 OH D vitamin, PTH, basisk fosfatase, ion-calcium og fosfat), IGF-I, IGF-BP3, TSH, frit T4, og total T3.

Hos piger i pubertet: AMH, inhibin B, FSH, LH, SHBG, østrogen.

Hos drenge i pubertet: inhibin B, FSH, LH, SHBG, androgen.

Prøver tages fortrinsvis i tidsrummet kl. 8-10 for at tilgodese døgnvariation i nogle hormoner. Faste er ikke nødvendig.

Afhængig af strålefokus tages der før bestråling stilling til mulighed for kryopræserving af ovarievæv eller sæddeponering.

Differentialdiagnoser

Alle ikke bestrålings betingede årsager til vækst og endokrine forstyrrelser.

Monitorering og behandling efter bestråling

Efter afsluttet onkologisk behandling foretages ambulant kontrol på onkologisk afdeling med klinisk vurdering og blodprøver. **Hvis hypofysen eller hypothalamus bestråles direkte eller barnet er opereret på hypofysen følges patienten i såvel onkologisk- som børneendokrinologisk ambulatorium (hvis muligt parallelt ambulatorium) fra starten.**

VÆKST.

Vækstaksen afficeres primært ved kranie-spinal og kraniel bestråling, men kan også afficeres ved mindre stråledoser som ved helkropsbestråling (figur1). Prævalensen af lav sluthøjde hos voksne, der har været behandlet for CNS tumorer i barndommen uden og med bestråling er 40% med højeste prævalens blandt de bestrålede (5). Onkologisk behandling før puberteten og højere stråledosis (>20 Gy) giver højere risiko for lav sluthøjde (6). Der anbefales livslang opfølgning med screening for væksthormonmangel (GHD) hos børn og siden voksne, der har været behandlet for tumores i hypothalamus-hypofyse (HP) regionen samt, hvor der er givet kraniel bestråling >18 Gy (6)

Opfølgning af børneonkologer (hver 6. til 12. måned) se tabel 1: Måling af højde og vægt på alle samt siddehøjde hos patienter der har fået kranie-spinal bestråling eller helkropsbestråling. Ved afbøjning af vækstkurve (> 0,5-1,0 SD) over tid eller vækst væsentligt under den genetiske targethøjde (> 1SD) henvises patienten til børneendokrinologer. Hvis puberteten ikke giver anledning til vækst acceleration henvises også til børneendokrinologisk vurdering, idet der kan være tale om GHD. Vær opmærksom på risiko for GHD hos alle, der har fået højdosis bestråling til CNS eller hypofysenær højdosisbestråling (f.eks ansigtsskelettet)

Opfølgning børneendokrinologer: screening med knoglealder, væsketal, IGF-I, TSH, total T3 og frit T4, kønshormoner inklusive gonadotropiner (piger > 8 år, drenge > 9 år) og D vitamin status (tabel 1). Ved mistanke om GHD udføres vanlig udredning med stimulationstest. Bemærk at IGF-1 er en mindre valid markør for GHD blandt kranie bestrålede patienter (6).

PUBERTET:

Pubertas præcox:

Prævalensen af centralt udløst pubertas præcox (PP) efter behandling for cancer i barndommen er 12-15% (6). Central PP er defineret som pubertet udløst af aktivering af hypofyse-gonade aksens før 8 års alderen hos piger (Tanner B-2) og før 9 års alderen hos drenge (testes volumen > 3 ml) (testikelvolumen kan ikke altid bruges til at bedømme pubertet hos drenge, hvis de har været behandlet med gonade toksisk kemoterapi eller har fået bestråling på testiklerne). Regelmæssig klinisk undersøgelse for PP anbefales hos børn med tidligere hydrocephalus, forhøjet intrakranielt tryk, tumorer i eller nær hypothalamus og kraniel bestråling (6).

Opfølgning af børneonkologer: Ved tegn på PP med eller uden vækstspurt henvises til endokrinologisk udredning.

Opfølgning børneendokrinologer: Der udredes for PP efter gængse retningslinier. Behandlingen er GnRH analog. I modsætning til PP hos raske børn, kan patienterne med hjernetumorer på sigt udvikle hypogonadotrop hypogonadisme, som senfølge til bestråling eller sygdomsprogression. Denne udvikling sløres under GnRH analog behandling.

Hypogonadisme:

Hypogonadotrop hypogonadisme (LH/FSH mangel)

Etiologien er tumores eller operation i hypothalamus – hypofyse aksens eller kraniel bestråling. LH/FSH mangel vil vise sig som forsinket pubertet. Definition på forsinket pubertet (pubertas tarda) er manglende pubertetstegn >13 års alderen hos piger og >14 års alderen hos drenge. Ubehandlet kan dette føre til øget risiko for hjertekarsygdom og osteoporose senere i livet.

Hypergonadotrop hypogonadisme

Etiologien er fjernelse af gonaderne, bestråling af eller i nærheden af gonaderne eller behandling med gonadotoksisk kemoterapi.

Opfølgning af børneonkologer (se tabel 2): Ved tegn på manglende pubertet hos piger > 13 år og drenge >14 år henvises til endokrinologisk udredning. Ved forstyrret pubertet (manglende progression, oligo- eller amenorrhe) henvises ligeledes til endokrinologisk udredning og behandling.

Opfølgning børneendokrinologer: Der udredes for pubertas tarda efter gængse retningslinier. Vær opmærksom på at høj LH (og FSH) kan skyldes tidligere behandling med gonade toksisk kemoterapi og eller gonade / gonade nær bestråling og dermed primær gonadeinsufficiens. Der behandles med kønshormon substitution.

THYROIDEA

Thyroidea funktionen kan påvirkes ved direkte bestråling af gl. thyroidea tumorer, bestråling af thyroideanære tumorer, helkropsbestråling eller kraniospinal bestråling; endelig påvirker visse kemoterapeutika thyroideafunktionen. Dette kan give anledning til *primær hypothyreose* med lavt frit T4 og TSH stigning til følge. Ved bestråling, der inkluderer gl. thyroidea samt hypofyse og hypothalamus, kan en primær hypothyreose over tid ændre sig til en *central / sekundær hypothyreose* med lavt frit T4 og lavt eller normalt TSH. Tilsvarende kan central hypothyreose udvikles i forbindelse med hydrocephalus, intrakranielt forhøjet tryk, tumorer i eller nær hypothalamus og/eller kranial bestråling (> 30 Gy) (6,8).

Opfølgning af børneonkologer: Måling af TSH, total T3, og frit T4 årligt. Ved TSH stigning til over normalområdet eller ved fald i frit T4 til lavt-normalt eller under normalområdet i kombination med normal eller lav TSH henvises til endokrinologisk udredning.

Opfølgning børneendokrinologer: Udredning og behandling efter gængse retningslinier. Før opstart på behandling for central hypothyreose skal binyreaksen undersøges og binyreinsufficiens behandles. Thyroideaksen er en af de mest modstandsdygtige akser i hypofysen, så det anbefales at teste de andre hypofyseakser regelmæssigt (GH, ACTH, LH/FSH) i tilfælde af central hypothyreose efter behandling for cancer i barndommen.

BINYRE

Binyrefunktionen kan påvirkes ved direkte bestråling eller ved bestråling af væv nær binyren (eksempelvis nyre eller øvre abdominal bestråling) (primær binyreinsufficiens). Binyrefunktionen kan også påvirkes indirekte ved kranial bestråling. Det kan give anledning til nedsat / manglende ACTH produktion og dermed nedsat sekretion af kortisol (sekundær eller central binyreinsufficiens). Såvel primær som sekundær binyreinsufficiens er livstruende tilstande, som er associeret med høj morbiditet og mortalitet. Risikoen for binyre insufficiens (primær / sekundær) efter bestråling er dosis afhængig, og risikoen stiger med tiden efter bestråling (6). Endelig ses iatrogen binyreinsufficiens, hvis der som led i cancerbehandling er anvendt glukokortikoider i længere tid. Denne tilstand er sædvanligvis reversibel.

Opfølgning af børneonkologer: Der anbefales livslang årlig screening for binyreinsufficiens hos patienter, der har fået en stråledosis ≥ 30 Gy til hypothalamus eller hypofysen (6), **hvorfor disse børn følges hos børneendokrinologer fra starten.** Børn, der har fået en stråledosis på 24-30 Gy til hypothalamus eller hypofysen, screenes for binyreinsufficiens 10 år efter behandling samt ved mistanke om binyreinsufficiens (6). Øvrige patienter screenes ved mistanke om binyreinsufficiens. Der screenes med synacthentest. Ved en utilstrækkelig kortisol stigning henvises patienten til endokrinologisk opfølgning.

Opfølgning børneendokrinologer: Udredning og behandling følger gængse retningslinier. Der skal udføres regelmæssige screeninger for binyreinsufficiens af visse patientgrupper - se ovenfor.

Øvrige forhold

1. Risikoen for fedme og det metaboliske syndrom (MetS) herunder glukose intolerance og diabetes er øget efter cancerbehandling hos børn, og specielt er risikoen høj blandt patienter, der er behandlet for tumorer i hypothalamus området, CNS bestrålede patienter og patienter, der har fået helkropsbestråling.
2. Patienter der er bestrålet på pancreas eller pancreas nært skal årligt screenes for diabetes med faste BS og HbA1c.
3. Der er risiko for lav knoglemineralisering (BMD) efter cancerbehandling hos børn, specielt efter CNS og helkropsbestråling (8), hvorfor 25 OHD bør være > 50 mmol / L, og der bør hos et 10-17 årig individ indtages kalk svarende til mindst $\frac{3}{4}$ L mælkeprodukt (900 mg calcium) dagligt. Ved lav energi knoglebrud udføres DXA-skanning.
4. Flere "biologiske præparater" specielt de såkaldte "check point inhibitorer", men også tyrosin kinase hæmmere giver ofte anledning til påvirkning af en eller flere hormonproducerende organer. Det anbefales IKKE at behandle børn der er i behandling med tyrosin kinase hæmmere med væksthormon (6).

Opfølgning børneendokrinolog: Der henvises til opfølgning ved børneendokrinolog ved mistanke om MetS ved mistanke om diabetes, ved lavt BMD (se punkt 3) eller ved hormonomangel efter behandling med "biologisk præparat", herunder behandling med "check point inhibitorer (9).

	Før bestråling	Efter ½ år	Hver år til 9 (10) år	(9)10-18 år hvert ½ år*
Højde (incl.siddehøjde hvis TBI eller spinal bestråling)	x		x	x
Vægt	x		x	x
Pubertets status	x		x	x
Blodtryk	x		x	x
Menarche (kalender)				
D-vit status 25 OHD PTH Basisk fosfatase Calcium Fosfat	x		x	x
Thyroidea TSH Total T3 Fri T4	x	x	x	årligt
Synachten test hvis mistanke om binyrebark insufficiens ** eller pt har væksthormonmangel **				



IGF1*** og IGFBP3****			x	x
Kreatinin Natrium Kalium	x		x	x
LH - FSH				x
Androgener (drengene i pubertet), SHBG				x
Østrogener (piger i pubertet), SHBG				x
AMH (piger behandlet med gonadotoksisk kemoterapi)****				årligt
Inhibin B (drengene og piger beh. med gonado-toksisk kemoterapi)*****				årligt

Tabel 1. Undersøgelser før og efter CNS bestråling eller helkropsbestråling. Ved påvirkning af en eller flere hormonakser overgår den endokrine kontrol til børneendokrinologisk opfølgning og patienten kontrolleres klinisk og paraklinisk hver 3.-12. måned og knoglealderen undersøges ved behov.

*Hos patienter der udvikler sig helt normalt højde og pubertetsmæssigt kan hyppigheden af de parakliniske undersøgelser reduceres.

** Hypothalamus eller hypofysebestråling ≥ 30 Gy indikerer årlig synachtentest. Vær opmærksom på risiko for væksthormonmangel hos alle, der har fået højdosis bestråling til CNS eller hypofysenær højdosisbestråling (f.eks ansigtsskelettet).

*** IGF1 er mindre valid til påvisning af væksthormon mangel blandt CNS bestrålede patienter.

**** Medbestemmelse af IGFBP3 kan være afdelings specifik.

***** Hvis AMH eller inhibin B to gange har været umålelig medtages prøven ikke længere.

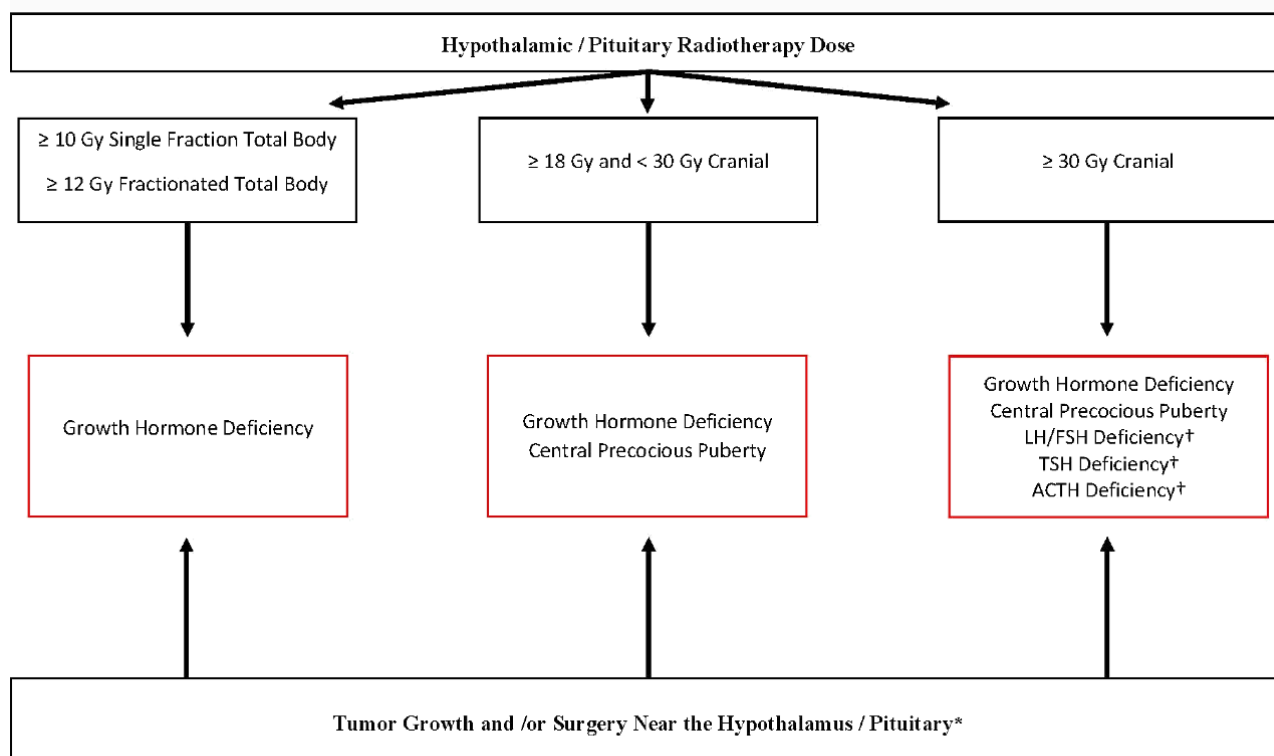
	Før bestråling	Hver 1-2 år til 10 år (piger 9 år)	Hver ½ år 10-18 år (piger 9 år)
Højde	x	x	x
Vægt	x	x	x
Pubertets stadie	x		x
Menarche (noter)			
D-vit status	x	x	x
Væsketal	x	x	x
Thyroideatal årligt	x	x	x
AMH (piger) hvert år fra 10 år*			
Inhibin B hvert år fra 10 år*			



LH - FSH			X
Androgener (drengene i pubertet), SHBG			X
Østrogener (piger i pubertet), SHBG			X
Knoglealder ved behov			

Tabel 2. Undersøgelser og hyppighed af undersøgelser før og efter nedre abdominal, pelvis / gonade bestråling. Ved påvirkning af en eller flere af hormonakserne overgår kontrollen til pædiatrisk endokrinologisk ambulatorium.

*Hvis AMH eller inhibin B to gange har været umålelig medtages prøven ikke længere.



†Deficiencies in LH/FSH, TSH and / or ACTH may appear after treatment with lower doses of radiotherapy with longer follow-up.

*Tumor and surgery –induced damage may acutely cause multiple hypothalamic-pituitary deficits in addition to central diabetes insipidus.

Diagnosekoder

Hypopituitarisme efter strålebehandling	DE893A
Myksødem efter strålebehandling	DE890A
Nedsat produktion af binyrehormon efter behandling	DE896
Hypogonadisme efter strålebehandling af ovarier	DE894A
Hypogonadisme efter strålebehandling af testikler	DE895A



Referencer

1. Wassim Chemaitilly, Zhenghong Li, Sujuan Huang, Kirsten K. Ness, Karen L. Clark, Daniel M. Green et al. Anterior Hypopituitarism in Adult Survivors of Childhood Cancers Treated With Cranial Radiotherapy: A Report From the St Jude Lifetime Cohort Study. *J Clin Oncol* 2015; 33:492-500.
2. Jad G. Sfeir, Nana Esi N. Kittah, Shrikant U. Tamhane, Sina Jasim, Wassim Chemaitilly, Laurie E. Cohen et al. Diagnosis of GH deficiency as a Late Effect of Radiotherapy in survivors of Childhood Cancers. *Clin Endocrinol Metab* 2018;103: 2785–2793.
3. Shalitin S, Pertman L, Yackobovitch-Gavan M et al. Endocrine and Metabolic Disturbances in Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(2):108-121.
4. Appelman-Dijkstra NM, Malgo F, Neelis KJ et al. Pituitary dysfunction in adult patients after cranial irradiation for head and nasopharyngeal tumors. *Radiother Oncol.* 2014;113:102-7.
5. Gurney JG, Ness KK, Stovall M et al. Final height and body mass index among adult survivors of childhood brain cancer: childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4731-9.
6. Charles A. Sklar, Zoltan Antal, Wassim Chemaitilly et al. Hypothalamic–Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103: 2761–2784.
7. Wassim Chemaitilly, Laurie E. Cohen, Sogol Mostoufi-Moab et al. Endocrine Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 2018; 36:2153-2159.
8. Marianne Schmiegelow, Ulla Feldt-Rasmussen, K Rasmussen et al. A Population-Based Study of Thyroid Function after Radiotherapy and Chemotherapy for a Childhood Brain Tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 136–140, 2003.
9. Lee-Shing, Barrosa-Sousa R, Tolaney SM, Hode FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocrine Reviews* 2019;40:17-65.

Interessekonflikter

Ingen.

Appendix

Ingen.