

Tyreoidiasjukdom efter onkologisk behandling hos barn

Maria Elfving

VO Barnmedicin

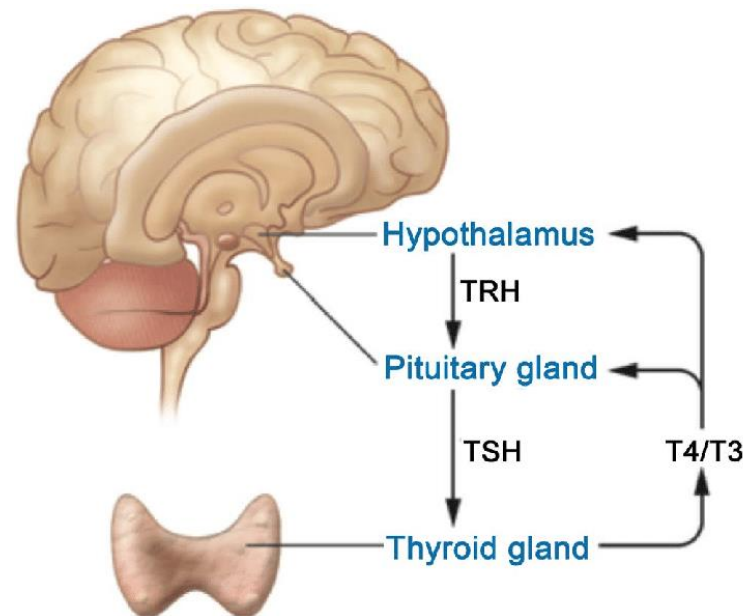
Skånes universitetssjukhus

BES-kurs 28 mars 2019



Tyreoidea-påverkan efter barncancer - disposition

- Allmänt
- Hypotyreos central/perifer
- Autoimmun sjukdom
- Tyreoideacancer

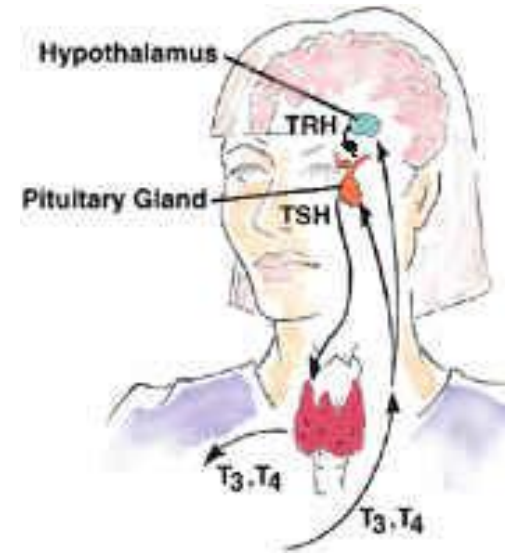


Bakgrund

- 300-350 barn- och ungdomar insjuknar i cancer årligen i Sverige
- Fler än 80% botas
- 40-50% utvecklar hormonbrist med tiden

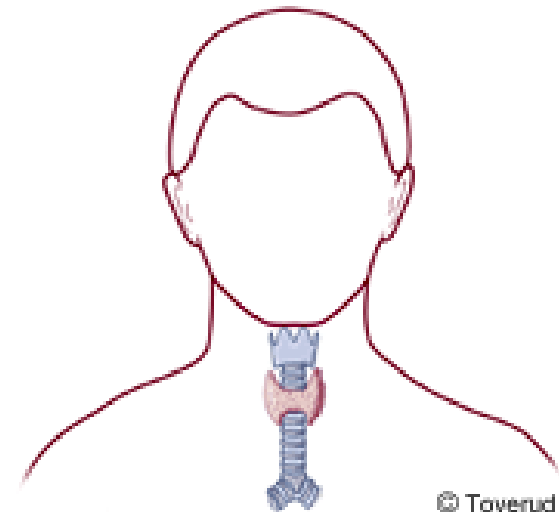
Flera orsaker till tyreoideapåverkan efter behandling för barncancer

- Hypotalamus-hypofysnära tumör/operation
- Strålning mot hypotalamus-hypofys -> sekundär skada mot TSH-sekretion och tyreoides reglering centralt
- Direkt strålning mot tyreoides -> primär skada
- Cytostatika -> additiv effekt

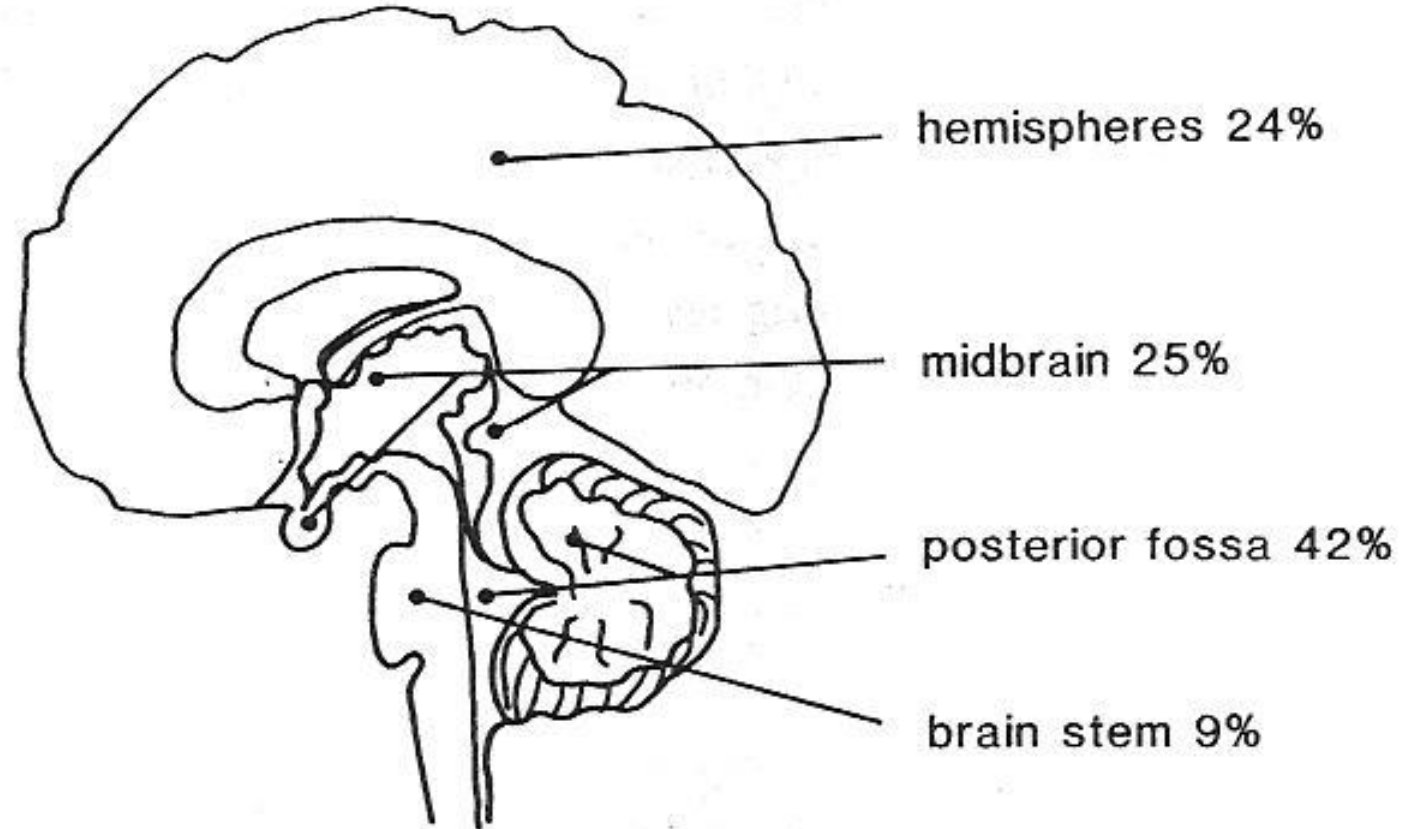


Strålbehandling vid barncancer – risk för strålning till tyreoida

- Hjärntumör – kraniell strålning, kraniospinal strålning
- Övriga huvud-hals-tumörer, t ex rabdomyosarkom i epifarynx
- Hodgkins lymfom
- Leukemi med CNS engagemang
- Helkroppsstrålning (TBI) vid stamcellstransplantation (HSCT)
- Radioaktiva isotoper såsom ^{131}I -MIBG (neuroblastom)



Hjärntumör hos barn, lokalisation



Nära hypotalamus/hypofys och tyreoidea

Hypothyreos efter barncancer

- 12 015 patienter behandlade för barncancer i USA 1970-1986, < 21 år
- Uppföljningstid medel 16.3 år
- Frågeformulär, upprepade med 2-3 år emellan
- Totalt 1193 (ca **10%**) med hypothyreos, varav 777 (65%) som debuterade >5 år efter cancerdiagnos
- Hodgkins lymfom **32.3%** (medelstråldos mot tyreoidea 35 Gy, hypofys 3.5 Gy)
- CNS-tumör **17.7%** (medelstråldos mot tyreoidea 11 Gy, hypofys 38 Gy)
- Ökad risk vid;
 - Högre stråldos**
 - Yngre ålder**
 - Längre uppföljningstid**
 - Kvinnligt kön**
 - Additiv behandling med alkylare**

Hypothyreos efter barncancer – odds ratio efter strålbehandling mot tyreoidea, hypofys

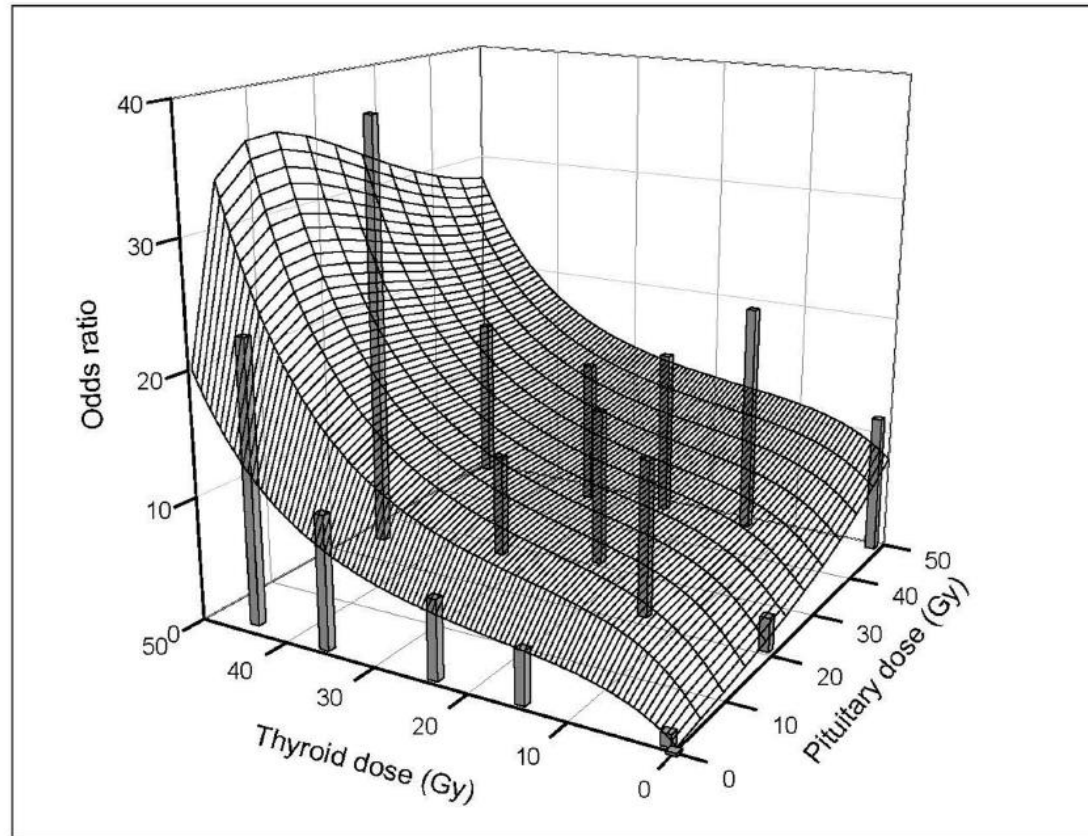


FIGURE 3.

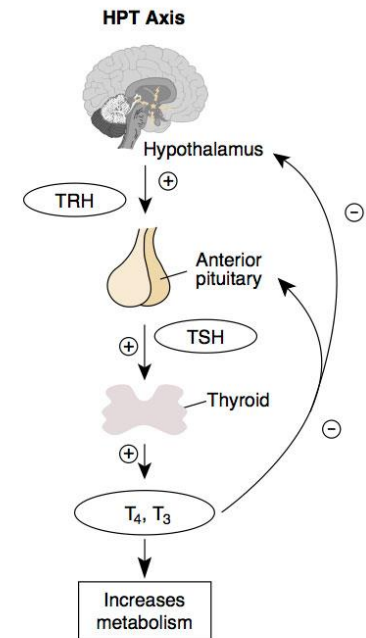
Fitted joint thyroid and pituitary dose-response for prevalence of hypothyroidism five years after cancer diagnosis among five-year survivors of childhood cancer (odds ratio [OR] specified with equation 1): Childhood Cancer Survivor Study. Vertical bars represent observed prevalence ORs by categories of radiation dose to the thyroid gland and pituitary gland from Supplementary Table 2 and are centered at the category-specific, mean thyroid and pituitary doses. Width of bars is arbitrary.

Hypothyreos efter hjärntumör

- 71 barn < 15 år (45 pojkar och 26 flickor) jmf m 27 kontroller
- Median 8.4 år (0.8-14.9) vid strålbehandling
- Uppföljningstid median 12 år (2-28)
- 29 med kraniospinal strålning, median 35 Gy spinalt, 36-54 Gy mot hjärnan
- 42 kraniell strålning, median 47-51 Gy
- 30 adjuvant cytostatika
- Hypothyreos hos **24%** (17 pat)
 - 73% kompenserad hypothyreos TSH ↑ fT4 normalt
 - 27% overt hypothyreos TSH ↑ fT4 ↓
 - 6% central hypothyroidism TSH ↓ fT4 ↓

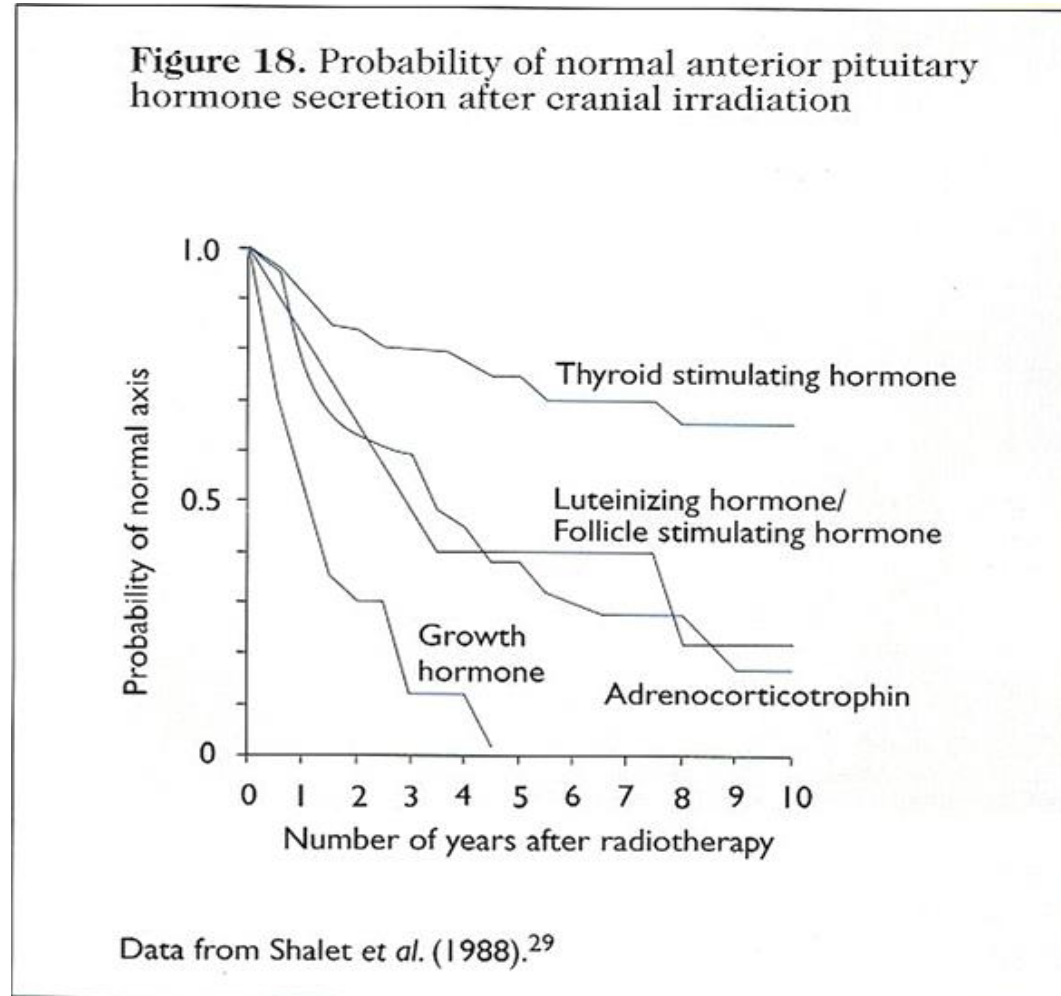
Hypothyreos efter hjärntumör forts

- TRH-belastning 64/71; högre och längre TSH-svar som tecken till hypotalamisk – hypofysär neurosekretorisk dysfunktion jmf med kontroller



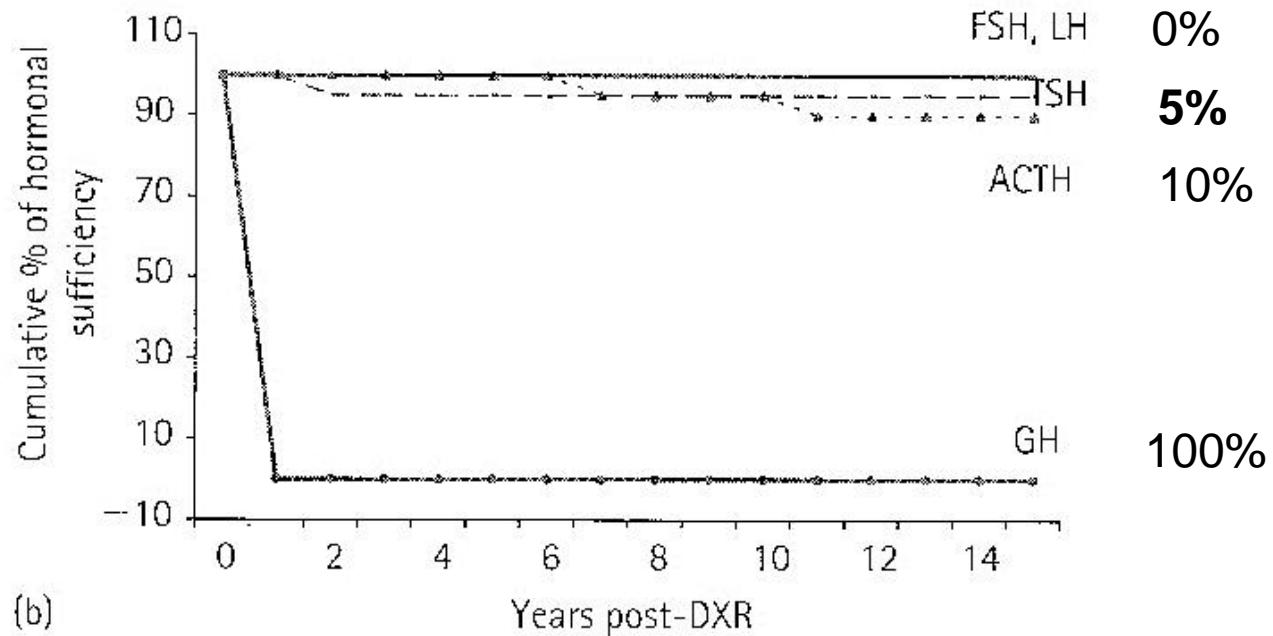
Hypotalamus-hypofyspåverkan efter strålbehandling

37 adult patients
with intrasellar tumor
after cranial irradiation
37,5 – 42,5 Gy given in
15 fractions (normal
postop pituitary
function)



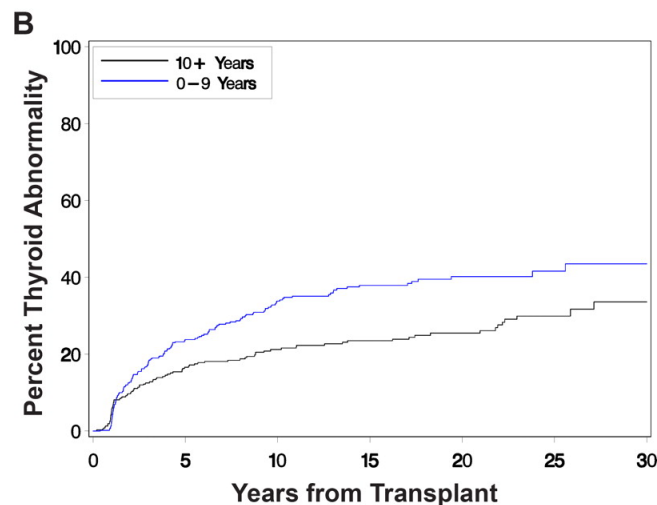
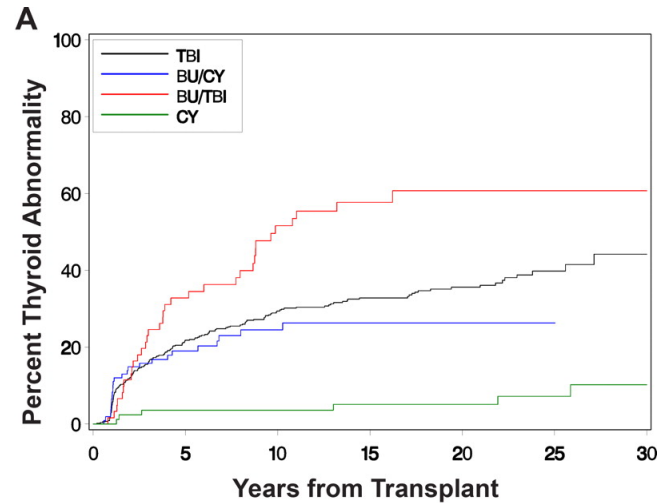
TSH-påverkan ca 35%

Hypotalamus-hypofyspåverkan efter strålbehandling



Probability of endocrinopathy in 16 young adult survivors of posterior fossa brain tumor, median follow-up 11 years, after estimated hypothalamo-pituitary irradiation of at least 40 Gy in 1.8 Gy fractions

Tyreoideapåverkan efter stamcellstransplantation



791 patienter <18 år

Behandlade 1969-2006

TBI 10.0 Gy en dos eller TBI 12-15.75 Gy fraktionerad n = 573

Busulfan-baserad regi n = 109

Cyclophosphamid 200 mg/kg n = 84

Reducerad dos TBI 200-450 cGy; n = 25

30% hypotyreos

17% primär

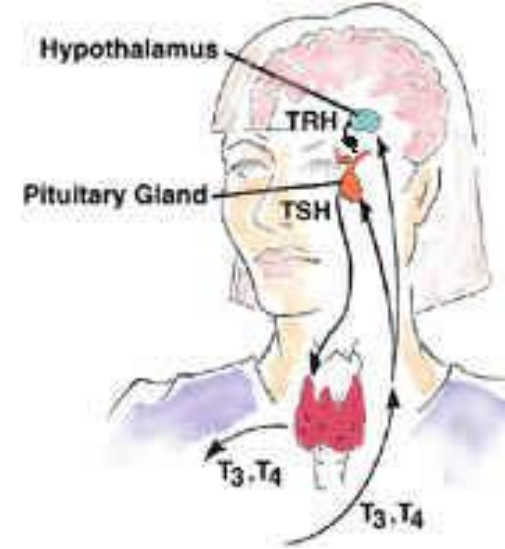
9% sekundär

4% odefinierad

Vanligare hos yngre barn, <10 års ålder

Hypothyreos efter strålbehandling

- Sannolikt ofta en blandning perifer och central hypothyreos
- Vanligast med primär hypothyreos
- Behandla frikostigt – alltid vid förhöjt TSH x 2 eller lågt fT4
- TSH riskfaktor för tyreoideacancer!?
- Kan tyreoidea återhämta funktion – senare utsättningsförsök??



Strålinducerad autoimmunitet ??

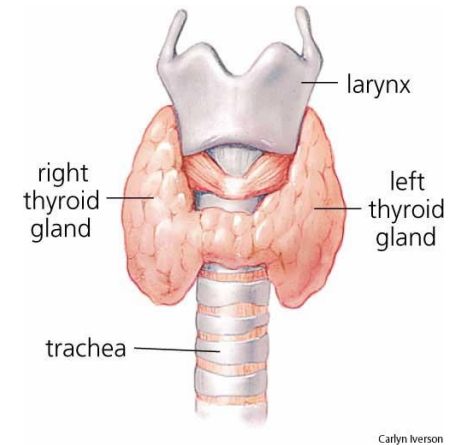
Table 1. The incidence of thyroid dysfunction and autoimmune diseases in the subjects who received high-dose external irradiation

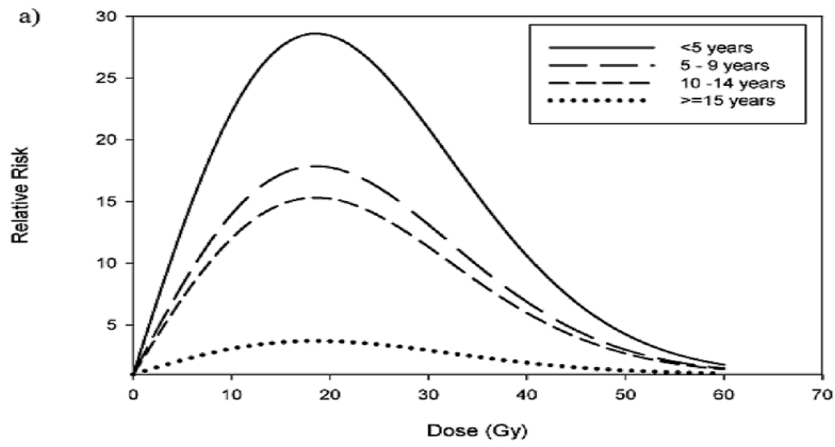
Authors [ref.]	Radiation doses [median, (range) Gy]	# pts	Diagnosis	Ages at diagnosis or initial treatment [median, (range)]	Hypo-thyroidism [% , (#)]	Hyper-thyroidism [% , (#)]	Thyroiditis [% , (#)]	Silent thyroiditis [% , (#)]	Latent periods (median (range) years)
Fleming [2]	(18–60)	298	HD, ALL, <i>etc</i>	(1.5–20)	8.7 (26)	0.3 (1)	0.7 (2)	–	hypo; 7 (1–16) thyroiditis; (1–7)
Hancock [3]	(15–44)	1677	HD	28 (2–82)	31 (512)	1.9 (32)	0.2 (4)	0.4 (6)	hypo; 4 (0.2–23.7) hyper; 4.9 (0.1–17.6) silent thyroiditis; (0.8–15)
Sklar [4]	35 (0.37–55)	1791	HD	14 (2–20)	25 (456)	4.6 (82)	–	–	hypo; 7 (0–27) hyper: 8 (0–22)
Khoo [5]	39.8 (32–65)	320	HD	30 (7–79)	35 (112)	4 (13)	–	–	9 (1–23) ^a
Schmiegelow [6]	51 (31–57)	71	brain tumors	8.4 (0.8–14.9)	24 (17)	0 (0)	–	–	12 (2–28)
Chow [7]	(<15–30)	2358	ALL	4 (0–20)	2.4 (56)	1.0 (23)	–	–	(15)
Thomas [8]	(10–13.5)	186	ALL, AML, <i>etc</i>	(>15)	6.5 (12)	1.5 (1)	3 (6)	–	hypo; 2.5 (1–8) thyroiditis; 1 (0.25–2) Graves; (1)

^afollow-up periods.

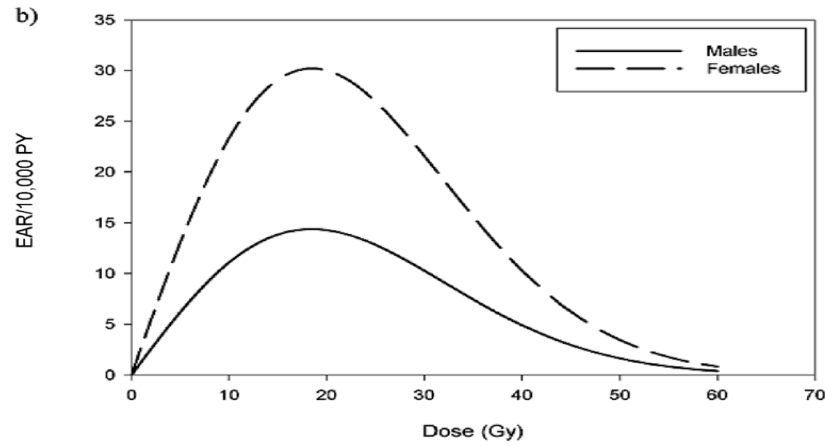
Risk för tyreoideacancer efter strålbehandling som del i behandling för barncancer

- 12 547 patienter med 5-års-överlevnad efter barncancer (< 21år) USA
- 119 fall tyreoideacancer;
 - 96 papillär
 - 14 follikulär
 - 3 övriga
 - 6 okänd
- Linjärt ökad risk upptill stråldos 20 Gy
- Vid 20 Gy estimerad relativ risk (ERR) 14.6 (95% CI, 6.8–31.5)
- Vid stråldos >20 Gy successivt minskad risk
- Additiv kemoterapi – 1.6 gånger ökad risk

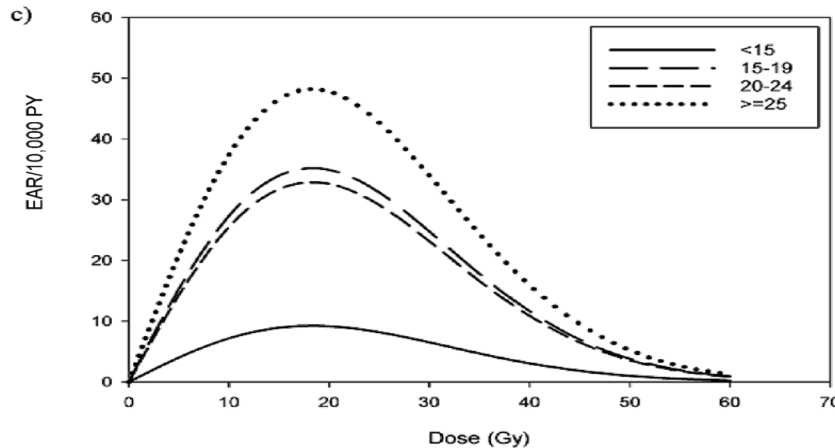




Ung ålder högre risk



Flickor högre risk



Längre uppföljningstid – högre risk

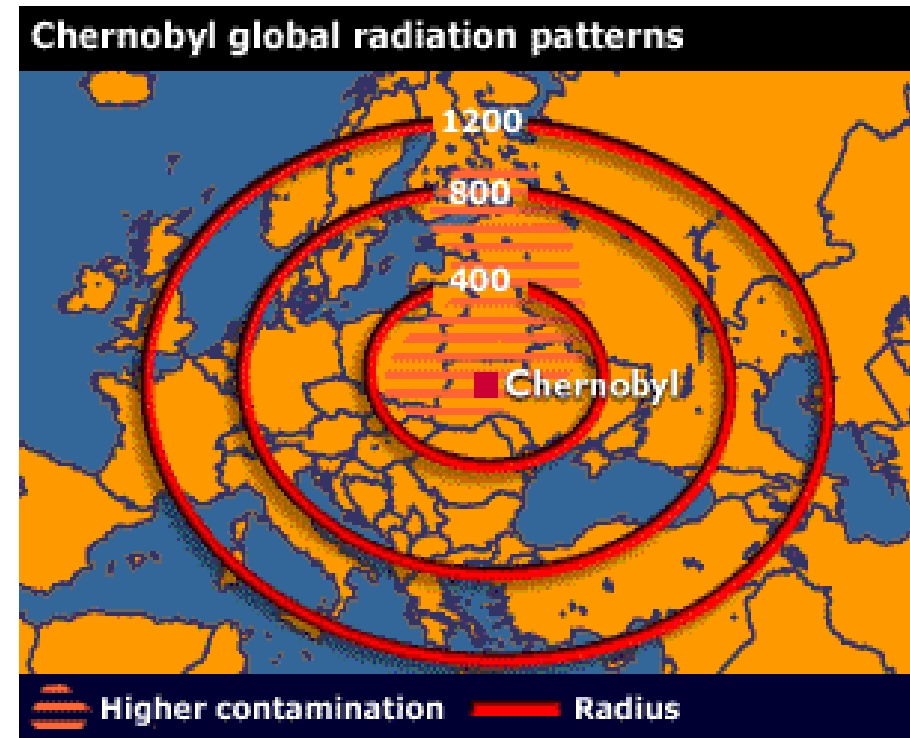
Lång tid innan ny primär cancer diagnostiseras

Table 4. Observed and expected numbers of invasive second malignant neoplasms (SMNs) by second malignancy diagnosis*

Second malignancy diagnosis	No. observed	No. expected	SIR (95% CI)	Median time to SMN occurrence, y (range)
All invasive second malignancies	802	135	6.0 (5.5 to 6.4)	17.8 (5.0–35.2)
Leukemia	41	7	6.1 (4.5 to 8.2)	8.9 (5.0–31.1)
ALL	10	3	3.6 (2.0 to 6.8)	11.5 (6.1–26.5)
AML	21	2	9.3 (6.1 to 14.3)	7.4 (5.0–25.0)
CNS tumor	77	7	10.4 (8.3 to 13.1)	13.2 (6.0–32.7)
Glial	52	6	8.9 (6.8 to 11.7)	11.7 (6.0–25.5)
Medulloblastoma or PNET	6	0.7	7.5 (3.1 to 18.1)	11.6 (8.0–14.6)
Meningioma (malignant)	11	0.05	87.8 (26.5 to 291.4)	22.9 (15.8–32.7)
Breast cancer	188	19	9.8 (8.4 to 11.5)	21.3 (6.7–33.5)
Melanoma	48	14	3.3 (2.4 to 4.5)	18.9 (5.6–35.2)
Thyroid cancer	128	12	10.9 (9.1 to 12.9)	18.6 (6.3–34.0)
Bone cancer	45	2	19.0 (14.2 to 25.5)	9.8 (5.3–26.7)
Osteosarcoma	35	1	30.0 (21.3 to 42.1)	9.3 (5.3–24.0)
Ewing sarcoma	4	0.6	6.7 (2.5 to 17.8)	9.3 (5.3–24.0)
Lymphoma	33	19	1.8 (1.2 to 2.5)	18.5 (6.9–31.5)
Hodgkin lymphoma	9	9	1.0 (0.5 to 1.9)	18.5 (7.2–29.1)
Non-Hodgkin lymphoma	21	8	2.5 (1.6 to 4.0)	21.6 (6.9–31.5)
Soft tissue sarcoma	73	9	8.1 (6.4 to 10.2)	15.2 (5.3–31.3)
Kidney cancer	20	3	7.4 (4.6 to 11.6)	19.6 (6.3–28.4)
Head and neck cancer	38	3	10.8 (7.8 to 15.0)	15.6 (5.3–30.9)
Small intestine and colorectal cancer	27	6	4.6 (3.2 to 6.8)	23.1 (7.0–29.4)
Lung and bronchus	11	3	3.4 (1.9 to 6.1)	20.3 (14.0–25.6)
Female genital cancers	23	11	2.1 (1.4 to 3.2)	19.5 (10.4–32.9)
Other cancers	50	19	2.6 (2.0 to 3.4)	21.0 (8.2–35.0)

* ALL = acute lymphoblastic leukemia; AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CNS = central nervous system; PNET = primitive neuroectodermal tumor; SIR = standardized incidence ratio.

Tjernobyl kärnkraftsolycka 26 April 1986, norra Ukraina



Risk för tyreoideacancer efter Tjernobyl

- ^{131}I framför allt, men även andra jodisotoper
- 276 barn <15 år med tyreoideacancer och 1300 kontroller
- Stråldoser median 0.365 Gy Vitryssland, 0.04 Gy i Ryssland
- Högsta doser 10.2 Gy i Vitryssland och 5.3 Gy i Ryssland
- 1 Gy motsvarade 5.5-8.4 ökad risk för tyreoideacancer
- Linjärt ökad risk upptill 1.5-2 Gy
- Jodbrist medförde ökad risk, RR 3.2
- Kaliumjodid som kosttillskott minskade risken, RR 0.34

MIBG-behandling vid avancerat neuroblastom

- 16 (av 43 barn) som överlevt avancerat neuroblastom som behandlats med ^{131}I -Metaiodobenzylguanidine (MIBG)
- 15 års uppföljningstid
- Förhöjt TSH hos drygt hälften (52%) trots givet kaliumjodid
- 13/16 tyreoidapåverkan
- 8/16 behandlades med thyroxin
- 9/16 hade noduli vid u-ljudsundersökning, av vilka 2 papillär thyr cancer
- U-ljudsscreening??

U-ljud som del i uppföljning??

- 197 patienter behandlade för barncancer
- Fått strålning mot tyreoidea
- Uppföljning median 15.2 år
- U-ljud tyreoidea efter 5 år och sedan vart 3:e år
- 74 (37.5%) noduli
- 14 (7.1%) tumörer

- U-ljud som screening??

Rekommendation för uppföljning efter behandling för barncancer



- Barn som behandlats med strålbehandling mot huvud-halsområde, helkropp eller spinalt eller med radioaktiv isotop (såsom MIBG) löper stor risk för att utveckla underfunktion av tyreoidea. *Denna kan uppstå många år efter strålbehandling.*
- Alla barn och ungdomar som behandlats med strålbehandling mot CNS ska följas upp, inklusive de som fått strålbehandling mot epifarynx, skallbas eller tyreoidea eller helkroppsstrålbehandling (TBI).
- Kontroll av tyreoideafunktion bör påbörjas senast 1 år efter avslutad behandling.

Rekommendation för uppföljning efter behandling för barncancer

- Undersökning med palpation av sköldkörteln på grund av ökad tumörrisk samt blodprov för TSH och fT4 minst en gång årligen
- Vid förhöjt TSH rekommenderas omkontroll TSH, fT4 + TPO-ak
- Behandla med Levaxin vid förhöjt TSH x 2 även vid normalt fT4 (kompenserad hypothyreos)
- Vid palpabel knuta eller sidoskillnad rekommenderas u-ljud

Tack!!

