

## Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement

がん、頭蓋内腫瘍、下垂体腫瘍経験者における成長ホルモン補充療法の安全性:コンセンサス ステートメント

### The questions and key summary statements from the consensus workshop on safety of growth hormone treatment in survivors of cancer and intracranial tumours.

がんと頭蓋内腫瘍経験者に対する成長ホルモン治療の安全性に関するコンセンサスワークショップによる、質問とそれに対する主要な要約ステートメント

#### 1. What is the role of GH-IGF-I in tumour genesis? In vitro and in vivo models

Preclinical data suggest that GH and IGF-I are involved in cancer development. It is not clear how to reconcile the convincing and concerning in vitro/in vivo data with the reassuring clinical data related to GH replacement and development of cancers.

#### 腫瘍発生における GH-IGF-1 の役割は何か? (in vitro と in vivo モデル)

前臨床試験の結果は GH と IGF-1 が、がんの発生に関与していることを示唆している。説得性の高い懸念される in vitro/in vivo のデータと、GH 補充とがんの発生に関する信頼できる臨床データを、どのように一致させるかは明確ではない。

#### 2. What is the role of GH-IGFI in tumour genesis? Epidemiology

Epidemiological studies have shown an association between serum IGF-I levels in the higher normal reference range and an increased risk of certain cancer types, but it is not clear that markedly excessive GH levels in acromegaly are independently associated with increased cancer occurrence.

#### 腫瘍発生における GH-IGF-1 の役割は何か? (疫学)

疫学研究では、血清 IGF-1 が基準範囲内で高い値になることと、特定のがんのリスク上昇との関連性が示されている。しかし、先端巨大症において GH 値が著明に過剰であることが、がんの発生率を独立して増加させるのかは明らかではない。

#### 3. Is GH replacement associated with a higher risk of recurrence of the primary cancer/tumour?

Current evidence does not support an association between GH replacement therapy and primary tumour or cancer recurrence in GHD survivors.

#### GH 補充は、原発巣の再発リスクの上昇と関連するか?

現在のエビデンスでは、GH 補充療法と、GHD を有するがん経験者の原発性腫瘍またはがんの再発との関連性を支持していない。

#### 4. Is GH replacement associated with a higher risk of a secondary neoplasm?

The specific effect of GH replacement on secondary neoplasia risk is minor in comparison to host and tumour treatment-related factors.

#### GH 補充療法は二次がんのリスクの上昇と関連するか?

二次がんリスクに対する GH 補充の特異的な効果は、宿主因子と腫瘍の治療関連因子に比較すると小さい。

#### 5. Is GH replacement associated with a higher risk of death from cancer?

Current evidence does not support an association between treatment with GH and increased mortality from cancer among GHD childhood cancer survivors.

#### GH 補充療法はがんによる死亡リスクの上昇と関連するか?

現在のエビデンスでは、GHD の小児がん経験者における GH 治療と、がんによる死亡率増加との関連を支持していない。

6. Should GH replacement be considered in an adult patient previously treated for cancer?

GH replacement might be considered in GHD adult cancer survivors (either with childhood- or adult-onset cancer) in remission after careful individual risk/benefit analysis.

**がんの治療をおえた成人患者に GH 補充を考慮すべきか？**

小児期発症、成人期発症のいずれかを問わず、個々のリスクとベネフィットを慎重に検証したうえで、寛解状態にある GHD の成人がん経験者への GH 補充療法を考慮されるかもしれない。

7. Should GH replacement therapy be avoided in patients who are in remission from certain malignancies?

A decision to prescribe GH replacement therapy in GHD patients with breast, colon, prostate, or liver cancer in remission should be made on a case-by-case basis after detailed counseling about possible risks and benefits and in close conjunction with the treating oncologist.

**特定の悪性腫瘍の寛解状態にある患者では GH 補充療法を避けるべきか？**

寛解状態にある乳がん、結腸がん、前立腺がん、肝がん患者に対して GH 補充治療を行うべきかの判断は、治療に当たった腫瘍医と緊密に連携をとりながら、症例ごとに可能性のあるリスクとベネフィットについて詳しく説明したうえで決定すべきである。

8. Are there specific considerations related to diagnosing GHD in cancer and intracranial tumour survivors?

Specific considerations include the limited reliability of IGF-I levels as a marker for GHD, avoiding the use of GHRH for dynamic testing in patients who have received cranial irradiation, and the need to take into account the presence of other endocrine deficiencies for the interpretation of clinical and laboratory data.

**がんもしくは頭蓋内腫瘍経験者の GHD を診断するうえで何か特定の配慮は必要か？**

特定の配慮として、GHD のマーカーとしての IGF-1 の信頼性に限界があること、頭蓋内照射を受けた患者において GHRH 負荷試験は避けること、臨床もしくは検査データを解釈するには他の内分泌障害が存在する可能性を考慮する。

9. Should GH replacement (dosing, serum IGF-I target, monitoring, and transition) be different in patients surviving cancer?

GH replacement dosing and monitoring in cancer survivors follow the general recommendations, but closer vigilance is required to avoid over-treatment.

**がん経験者に対する GH 補充に際して、投与量、目標の血清 IGF-1 値、モニタリング、移行は異なるか？**

がん経験者における GH の補充量とモニタリングは一般的な勧告に従うが、過剰投与を避けるためにより慎重な観察が必要である。

10. How long should providers wait between completion of therapy for cancer or intracranial tumour and the initiation of GH therapy?

The timing of initiation of GH therapy following completion of cancer therapy or treatment of an intracranial tumour depends on many factors and should be individualized as a joint decision between treating physicians, patient, and caregivers. This period may be as early as 3 months in children with radiologically proven stable craniopharyngiomas who have significant growth failure and metabolic disturbance and up to at least 5 years in adults with a history of solid tumour such as breast cancer.

**がん、もしくは頭蓋内腫瘍の治療が完了してから GH 治療を開始するまでに、どの程度の時間を空けるのがよいか？**

がん、もしくは頭蓋内腫瘍の治療が完了してから GH 治療を開始するまでの時期は、多くの要因に左右されるため、主治医、患者、保護者の判断を統合して個別に判断されるべきである。

重度の成長障害と代謝障害を有し、状態が安定していることを放射線学的に証明された頭蓋咽頭腫の小児では早ければ3ヶ月、乳がんのような固形腫瘍の成人例では5年以上となるかもしれない。

11. Are there any specific side effects that may occur after short- and long-term GH replacement?

Some side effects related to GH replacement in children occur more frequently among cancer survivors, such as increased intracranial pressure, slipped capital femoral epiphysis, and worsening of scoliosis. In adults, there are no data to suggest a different side-effect profile.

### 短期もしくは長期に GH 補充を行なった場合、特定の副作用は生じるか？

小児がん経験者では、頭蓋内圧亢進、大腿骨頭すべり症、側弯の悪化などといった GH 補充に関連した副作用が増加する。成人に関しては、異なる副作用を示唆するデータは存在しない。

12. Should GH replacement therapy be modified in patients with pituitary tumour or craniopharyngioma after primary surgery? Patients with pituitary tumour or craniopharyngioma remnants receiving GH replacement do not need to be treated or monitored differently than those not receiving GH replacement.

### 下垂体腫瘍または頭蓋咽頭腫の患者において、初回手術を終了したのちの GH 補充治療を変更すべきか？

GH 治療を行なっている下垂体腫瘍または頭蓋咽頭腫の微小な残存がある患者を、GH 補充を行っていない患者と異なる方法で治療やモニタリングをする必要はない。

13. Are there special considerations for GH replacement in patients who are on long-term therapy with a tyrosine kinase inhibitor/other chronic therapies for tumour control?

For patients with a stable low grade glioma or those on long-term therapy with a tyrosine kinase inhibitor/other chronic therapy, there should be shared decision-making between oncologist, endocrinologist, and the patient/family when considering GH therapy.

### 長期にチロシンキナーゼ阻害剤・そのほかの慢性期治療を使用している患者に対して GH 補充療法を行う場合、特に留意する点はあるか？

安定している低悪性度の神経膠腫、または長期にチロシンキナーゼ阻害剤・そのほかの慢性期治療を行なっている患者に対して GH 補充療法を考慮する場合、腫瘍医、内分泌科医、患者・家族との間で意思決定の過程を共有すべきである。

14. If cancer occurs in the context of a cancer predisposing genetic condition or strong family history of cancers, should there be additional considerations in starting GH therapy?

In children with cancer predisposition syndromes, GH treatment is usually contraindicated but it may be cautiously considered in particular cases with proven GHD.

There are no data justifying an absolute contraindication for GH replacement in GH-deficient patients with a strong family history of cancer, so each case needs to be considered individually.

### がんを生じやすい遺伝的疾患や、濃厚ながんの家族歴があつてがんを発症した場合、GH 補充療法を開始するにあつて追加で留意する点はあるか？

小児のがん素因症候群の場合、通常 GH 補充は禁忌であるが、明らかな GHD を認める特定の患者では慎重に考慮されるかもしれない。濃厚ながんの家族歴がある GHD 患者に対する GH 補充を絶対的な禁忌とする根拠はない。したがって、症例ごとに個別に判断されるべきである。

15. Is there a role for long-acting GH (LAGH) preparations in cancer survivors?

At this time, there are no data to support LAGH use in cancer survivors.

### がん経験者に対する long-acting GH の役割はあるか？

現時点で、がん経験者に対する long-acting GH の使用を支持する根拠はない。

謝辞: 本内容は、下記のコンセンサスステートメント (Table 1) の日本語訳です

Boguszewski MCS, et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. Eur J Endocrinol. 2022 Apr 21;186(6):P35-P52. doi: 10.1530/EJE-21-1186