

Greining, árangur meðferðar og síðkomnar aukaverkanir æxla í miðtaugakerfi í æsku

Ágrip

Hilma Hólm¹,

Ólafur Gísli

Jónsson²,

Árni V. Þórsson^{1,2},

Bjarni Hannesson³,

Guðmundur Kr.

Jónmundsson⁴,

Jón R. Kristinsson⁴,

Ásgeir Haraldsson^{1,4}

Inngangur: Æxli í miðtaugakerfi er annar algengasti illkynja sjúkdómurinn í börnum, næst á eftir hvítblæði. Árangur meðferðar hefur farið stöðugt batnandi og því eykst mikilvægi þess að greina möguleg langtímaáhrif og síðkomna fylgikvilla meðferðar. Tilgangur rannsóknarinnar var að finna heildarfjölda sjúklinga á Íslandi, greiningu þeirra og árangur meðferðar og kanna síðkomna fylgikvilla og langtímaáhrif meðferðar á eftirlifandi einstaklinga.

Aðferðir: Sjúklingar voru fundnir með leit í sjúkraskrá á Sjúkrahúsi Reykjavíkur og Landspítalanum auk þess sem farið var yfir aðgerðarbækur á SHR. Upplýsingar um sjúkdóminn, greiningu og meðferð var safnað. Allir þátttakendur í rannsókninni komu í viðtal og skoðun, heyrnarmælingu, blóð- og þvagrannsóknir. Spurningalisti varðandi félags-

lega aðlögun, skólagöngu, minni, einbeitingu og líðan var einnig lagður fyrir þátttakendur.

Niðurstöður: Á árunum 1970-1995 greindust 57 börn á Íslandi yngri en 16 ára með æxli í miðtaugakerfi, 30 stelpur og 27 strákar. Tveir sjúklingar með meinvörp í heila voru útilokaðir frá frekari uppvinnslu. Nú eru 38 þessara einstaklinga á lífi, 19 konur og 19 karlar. Sautján sjúklingar höfðu astrocytoma af gráðu 1 eða 2 en sjö sjúklingar astrocytoma af gráðu 3 eða 4. Sjö sjúklingar höfðu greinst með medulloblastoma, aðrar tegundir voru sjaldgæfari. Fjórir sjúklingar með göðkynja æxli í mænu voru útilokaðir frá rannsókn. Þrjú búa erlendis og þrjú neitðu þátttöku. Því tóku 28 einstaklingar þátt í rannsókninni, 15 karlmenn og 13 konur. Aldur við greiningu var að meðaltali sjö ár og átta mánuðir (7:8)

ENGLISH SUMMARY

Hólm H, Jónsson ÓG, Þórsson ÁV, Hannesson B, Jónmundsson GK, Kristinsson JR, Haraldsson Á

Central nervous system tumours in Icelandic children; diagnoses, treatment results and late effects

Læknablaðið 2002; 88: 21-7

Objective: Tumours in the central nervous system are the second most common malignant diseases in children. With improved treatment, the number of survivors is increasing. Therefore, better knowledge of the long-term effects of the disease and the therapy is needed. The aim of the current study was to find the incidence of central nervous system tumours in Iceland, evaluate the treatment results and study the long-term effects on the individuals.

Material and methods: Data on diagnosis and treatment as well as demographic data were gathered from hospital records from the Reykjavik City Hospital and The University Hospital and operating lists at the Department of Neurosurgery were reviewed. On survivors, physical examination was carried out, blood tests and urine-analysis were done and hearing was tested. Social adaptation, school performance, memory, concentration and general well being were studied by a questionnaire.

Results: In the years 1970-1995, 57 children, aged 16 and younger, were diagnosed in Iceland with central nervous system tumours, 30 girls and 27 boys. Two children with brain metastases were excluded. Of the 55 individuals, 38 are alive today, 19 girls and 19 boys. Seventeen children had astrocytoma, grade 1 or 2 and seven had astrocytoma of grade 3 or 4. Seven children had medulloblastoma, other tumours were less common. Four patients with benign tumours in the spine were excluded from the study;

three are living abroad and three refused participation. Therefore, 28 patients were included in the further study, 15 males and 13 females. The mean age at diagnoses was 7 years and 8 months (7:8) (median 6:7 years, span 0:0-15:11), the mean age at study was 21:4 years (median 20:2 years, span 7:6-39:9) and the mean time from diagnosis until study was 12:8 years (median 11:5 years, span 2:5-26:3). The mean standard deviation score for height (SDS) was -0.63 at the time of study, five of the patients had SDS below two. Five individuals need hormone replacement therapy and one patient has scoliosis. Three patients have disabilities; two of those are incapable of activities of daily life. Three patients have hearing impairment; one of them is also blind. Of five patients who had seizures when diagnosed, two still have convulsions. Of 28 patients, twelve (43%) had learning difficulties in school and ten (36%) needed remedial teaching.

Conclusions: The incidence of central nervous tumours in Icelandic children is comparable to what has been reported in other countries. The results of the treatment are similar to what has been found in the other Nordic countries which maybe better than in other countries. The most prominent long-term effects among the survivors are endocrine dysfunctions and specific learning disabilities. Other, severe long-term complications are rare but have considerable effect on the individuals. We emphasize that organised, long-term follow-up is essential for these individuals, paying special attention to learning difficulties and endocrine dysfunction.

Key words: children, central nervous system, tumour, late effects.

Correspondence: Ásgeir Haraldsson: asgeir@landspitali.is

¹Háskóli Íslands, læknadeild, ²Barnadeild Landspítala Fossvogi, ³Heila- og taugaskurðeild, Landspítala Fossvogi, ⁴Barnspítali Hringins, Landspítala Hringbraut, Fyrirspurnir, bréfaskipti: Ásgeir Haraldsson prófessor, Barnspítala Hringins, Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík. Sími: 5601000; netfang: asgeir@landspitali.is

Lýkilorð: börn, miðtaugakerfi, æxli, síðkomnar aukaverkanir.

(miðgildi 6:7 ár, bil 0:0-15:11), meðalaldur við rannsókn var 21:4 ár (miðgildi 20:2 ár, bil 7:6-39:9) og meðaltími frá greiningu að rannsókn var 12:8 ár (miðgildi 11:5 ár, bil 2:5-26:3). Hæð þátttakenda við rannsókn var að meðaltali $-0,63$ staðalfráviksskor (standard deviation score; SDS), fimm þátttakendur eru með -2 eða minna í staðalfráviksskori. Fimm einstaklingar fá hormónameðferð vegna vanstarfsemi innkirtla í kjölfar meðferðar. Einn einstaklingur hefur hrygg skekkju sem rekja má til meðferðar. Þrjú einstaklingar hafa verulega skerta hreyfifærni sem rekja má til sjúkdómsins og/eða meðferðar og þar af eru tveir ófærir um athafnir daglegs lífs. Þrjú einstaklingar eru heyrnarskertir, þar af er einn einnig blindur. Af fimm sjúklingum sem höfðu krampa sem einkenni um sjúkdóminn fá tveir enn krampa. Af 28 sjúklingum áttu 12 (43%) við sérstaka námsörðugleika að stríða í grunnskóla og tíu (36%) fengu stuðningskennslu.

Umraður: Tíðni heila- og mænuæxla virðist sú sama hér og þekktist annars staðar. Árangur meðferðar virðist svipaður og á hinum Norðurlöndum sem er oft betri en í öðrum löndum. Þau langtímaáhrif sem eru mest áberandi hjá einstaklingum sem lifað hafa æxli í miðtaugakerfi í æsku eru vanstarfsemi innkirtla og sértækir námsörðugleikar. Aðrir alvarlegir fylgikvillar eru ekki algengir en skerða þó lífsgæði einstaklingsins. Nauðsynlegt er að bjóða upp á skipulagt og markvisst eftirlit með þessum sjúklingum að meðferð lokinni með áherslu á að greina námsörðugleika og starfstruflanir í innkirtlum.

Inngangur

Æxli í miðtaugakerfi er annar algengasti illkynja sjúkdómurinn í börnum á eftir hvítblæði og þriðja algengasta dánarorsök barna yngri en 16 ára (1-3). Æxli í miðtaugakerfi eru nú algengasti sjúkdómurinn sem veldur dauða hjá börnum (4). Fjöldi barna sem greinist með heila- og mænuæxli í Bandaríkjunum er 2,8 fyrir hver 100 þúsund börn á ári (3). Samsvarandi tala á Íslandi er því væntanlega tvö til þrjú börn á hverju ári. Nýgengi sjúkdómsins virðist víða fara vaxandi og æxli í miðtaugakerfi eru nú algengari en bráðahvítblæði í Bandaríkjunum (2). Áætla má að 30-40.000 börn í heiminum fái æxli í miðtaugakerfi ár hvert (2). Æ fleiri börn lifa þó sjúkdóminn af og er tíu ára lifun á Norðurlöndum nú um 70% (5).

Í yfirliti Kjartans R. Guðmundssonar (6) yfir æxli í miðtaugakerfi á Íslandi á árunum 1954-1963 fundust 186 tilfelli sem áttu upptök sín í miðtaugakerfinu. Aldursstaðlað nýgengi fyrir aldursbilið 0-19 ár reyndist vera $3,4/100.000$ (2, 3-5, 1). Árlegt nýgengi var þá $2,9/100.000$ fyrir aldurshópinn 0-9 ára en $4,1$ fyrir aldurshópinn 10-19 ára. Sigurbjörn Birgisson og félagar (7) könnuðu nýgengi mænu- og heilapelsæxla (ependymoma) árána 1955-1986 á Íslandi og fundu þrjú tilfelli.

Framfarir í meðferð barna með æxli í miðtaugakerfi eru hægar. Skurðaðgerðir, geislameðferð og lyfjameðferð í vaxandi mæli hafa þó skilað vissum árangri (3, 8, 9). Algengast er að beita skurðaðgerð og geislameðferð, en þáttur lyfja er breytilegur eftir æxlisgerð (1, 3, 9). Vonir eru bundnar við nýja meðferðarmöguleika í framtíðinni, svo sem ónæmismeðferð og genalækningar.

Með auknum fjölda barna sem lifa af meðferð við æxlum í miðtaugakerfi vex mikilvægi þess að kanna til hlítar langtímaáhrif sjúkdómsins og meðferðarinnar. Slík þekking er grunnur að markvissu eftirliti með sjúklingunum til lengri tíma. Við rannsókuðum tíðni og tegundir heila- og mænuæxla í börnum á Íslandi og afdrif þeirra sem lifðu sjúkdóminn af. Jafnframt var leitað svara við þeim spurningum hvort börnin hafi beðið skaða af sjúkdómnum eða meðferðinni til langs tíma.

Aðferðir

Einstaklingar sem greindust með æxli í miðtaugakerfi á árunum 1970-1995 samkvæmt sjúklingabókhalda Landspítala og þáverandi Sjúkrahúss Reykjavíkur, og voru við greiningu yngri en 16 ára, voru rannsakaðir. Úr sjúkraskrá og aðgerðarbókum var safnað upplýsingum um sjúklingana, þar með talið upplýsingum um gerð æxla, meðferð, afdrif, aldur við greiningu og kyn, ásamt ýmsum faraldsfræðilegum upplýsingum. Þeim einstaklingum sem voru á lífi þegar rannsóknin fór fram var boðin þátttaka í mati á langtímaáhrifum meðferðar og sjúkdóms.

Sjúklingar voru vegnir og þyngd þeirra við greiningu tekin úr sjúkraskrá. Reiknaður var þyngdarstuðull (body mass index, BMI = þyngd/hæð²). Sjúklingar töldust yfir kjörþyngd ef þyngdarstuðull var yfir 25 kg/m^2 .

Hæð við skoðun og greiningu sjúkdómsins var notuð til að reikna út staðalfráviksskor (standard deviation score) fyrir hvern sjúkling og vaxtarskerðing á tímabilinu metin. Staðalfráviksskor var reiknað sem frávik mæligildis frá meðalhæð deilt með staðalfrávik. Miðað var við norskan staðal sem hefur verið í notkun á Íslandi um nokkurt skeið. Athugaður var breytileiki eftir kyni og aldri við greiningu og eftir tegund meðferðar (einungis skurðaðgerð eða skurðaðgerð ásamt geislameðferð með eða án lyfjameðferðar). Sethæð var mæld.

Til að meta aðra innkirtlastarfsemi var mælt TSH og FT4 ásamt LH, LSH, prólaktíni og kortísóli, auk IGF-1 (insulinlike growth factor 1) og IGF – BP3 (IGF-binding protein 3) í blóðvatni.

Almennur blóðhagur sjúklinganna var metinn og borinn saman við viðmiðunargildi. Jafnframt var mælt gamma GT ásamt natríum, kalíum, kalsíum og kreatíníni í blóðvatni. Loks var gerð almenn þvagrannsókn og blóðþrýstingur sjúklinga mældur.

Þátttakendum var boðin heyrnarmæling á háls-,

nef- og eyrnadeild Landspítala, Fossvogi, þá Sjúkrahús Reykjavíkur. Sjúklingar voru flokkaðir í fjóra flokka með tilliti til hreyfifærni. Var hreyfifærni metin í lækni skoðun en einnig stuðst við upplýsingar frá einstaklingunum sjálfum eða foreldrum þeirra. Í flokk eitt fóru sjúklingar með óskerta hreyfifærni, í flokk tvö sjúklingar með væga skerðingu, svo sem væga ataxíu eða dysmetríu, í flokk þrjú fóru sjúklingar með verulega skerta hreyfifærni, svo sem helftarlömum eða mikla ataxíu, sem þó voru færir um athafnir daglegs lífs. Í fjórða flokk fóru sjúklingar með mikið skerta hreyfifærni og ófærir um athafnir daglegs lífs.

Sálfræðingur lagði spurningalista rannsóknarinnar fyrir alla þátttakendur sem voru orðnir eldri en 16 ára og foreldra barna yngri en 16 ára. Með spurningalistum þessum var safnað upplýsingum um skólagöngu og námshæfni, félagslega aðlögun, minni, einbeitingu og líðan.

Niðurstöður

Faraldsfræði: Á árum 1970-1995 greindust á Íslandi 57 börn yngri en 16 ára með æxli í miðtaugakerfi, 30 stúlkur og 27 drengir. Af þessum 57 börnum eru 38 (67%) á lífi í dag. Tvö börn voru með meinvörp í miðtaugakerfi og voru þau ekki tekin með í tölfræðiútreikningum. Útreikningar miðuðust því við 55 sjúklinga sem greindust með upprunalegt æxli í miðtaugakerfi. Nýgengi er því 2,2 á ári.

Sautján börn af 57 (30%) voru með stjarnfrumuæxli (astrocytoma) af lágri gráðu (mynd 1). Sjö börn (12%) voru með stjarnfrumuæxli af hárrí gráðu og jafnmörg með mænukímfrumuæxli (medulloblastoma). Þrjú börn voru með fáhyrnuæxli (oligodendroglioma) og þrjú með PNET (primitive neuroectodermal tumour). Átján börn voru með ýmsar aðrar æxlisgerðir (mynd 1, tafla I).

Lifun sjúklinganna eftir æxlisgerð er sýnd í töflu I.

Meðalaldur við greiningu var sjö ár og átta mánuðir (7:8, miðgildi 6:7 ár). Aldursdreifingin var á bilinu 0:0-15:11 ár, 21 barn var fimm ára eða yngri við greiningu og 34 börn sex ára og eldri. Lifun barna sem greinast fimm ára eða yngri var 57% en 76% í eldri aldurshópnum. Meðalaldur við greiningu hjá þeim börnum sem létust voru 6:10 ár, en 8:0 ár hjá þeim sem lifðu sjúkdóminn af.

Tveir sjúklingar með tróðæxli við sjóntaug (optic glioma) hafa ekki þurft meðferð, þrír sjúklingar fengu einungis geislameðferð og einn fékk geisla- og lyfjameðferð. Einn sjúklingur lést skömmu eftir greiningu, áður en meðferð var hafin. Af 48 sjúklingum sem fóru í skurðaðgerð fengu 12 einnig geislameðferð og aðrir 12 bæði geisla- og lyfjameðferð. Því fóru 24 sjúklingar eingöngu í skurðaðgerð.

Lifun þeirra 17 sjúklinga sem greindust með æxli í miðtaugakerfi og létust voru þrjú ár og sex mánuðir (miðgildi 1:3 ár, dreifing 0:2 – 16:9 ár). Sextán af 17 sjúklingum voru látnir innan sjö ára.

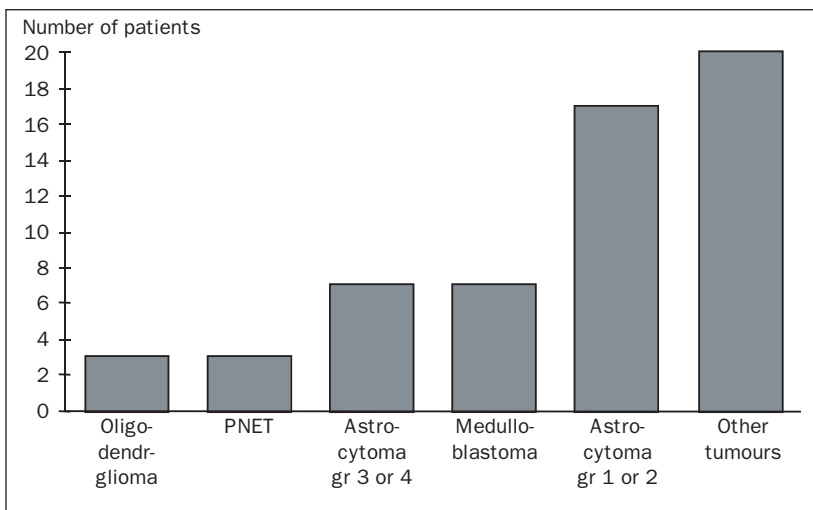


Fig. 1. Number of patients with central nervous system tumours according to tumour type.

Table I. Central nervous system tumours, number of patients and survival.

Tumours	No patients	Alive
Astrocytoma, grade 1 and 2	17	16
Astrocytoma grade 3 and 4	7	5
Medulloblastoma	7	2
Oligodendroglioma	3	2
PNET	3	1
Dysgerminoma	2	1
Ependymoma	2	0
Lipoma	2	2
meningioma	2	2
optic glioma	2	2
Adenoma hypophysies	1	1
Choroid plexus papilloma	1	1
Craniopharyngioma	1	1
Dermoid cysta	1	1
Brain stem glioma	1	0
Neuroblastoma	1	0
Teratoma cysticum (benign)	1	1
Vasculer hamartoma	1	0

Síðkomnar aukaverkanir: Af 38 einstaklingum sem höfðu í æsku greinst með æxli í miðtaugakerfi og eru á lífi í dag voru fjórir einstaklingar sem fengu góðkynja æxli sem fjarlægð var án eftirkasta og voru þeir ekki rannsakaðir frekar. Þrír einstaklingar voru búsettir erlendis og þrír afþökkuðu frekari rannsókn. Því var 28 einstaklingum boðið til rannsóknar á síðkomnum fylgikvillum meðferðar og sjúkdóms, 15 körlum og 13 konum. Meðalaldur við rannsókn var 21:4 ár (miðgildi 20:2 ár, 7:6 til 39:9 ár. Meðaltími frá greiningu að rannsókn var 12:8 ár (miðgildi 11:5 ár, bil 2:5 - 26:3 ár).

Meðalhæð hópsins var -0,63 staðalfráviksskor (mynd 2). Staðalfráviksskor átján sjúklinga var lægra en 0, en 10 sjúklingar höfu staðalfráviksskor hærra en 0. Fimm þátttakendur (18%) voru með staðalfráviksskor lægra en -2. Hlutfall sethæðar af fullri hæð var að meðaltali 0,53 (0,52-0,55) fyrir allan hópinn.

Staðalfráviksskor karla við skoðun var -1,060, en kvenna -0,138. Staðalfráviksskor karla er 0,922 lægra en kvenna.

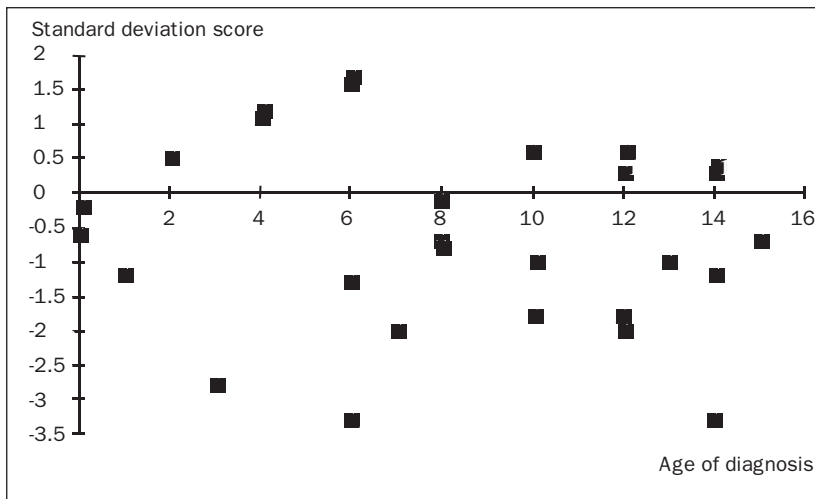


Fig. 2. Standard deviation score at time of study and patient age at time of diagnosis.

Einstaklingar sem greindust eldri en sjö ára voru aðeins lægri við skoðun og höfðu tapað meiri hæð en þeir sem greindust yngri.

Fimm einstaklingar þurftu uppþotarmæðferð með hormónum. Tveir fá einungis thyroxin en aðrir fleiri hormón. Nokkur frávik mældust á hormónabúskap fleiri einstaklinga, þó enn sé ekki þörf á sérstakri mæðferð.

Fjórir einstaklingar reyndust vera með hryggskekkju við skoðun, enginn þeirra hafði fengið geislun á hryggsúlu en rekja má hryggskekkju eins til aðgerðar. Fjórir þátttakendur voru með verulega skerta hreyfifærni, einn þeirra hefur verið fatlaður frá fæðingu. Af hinum þremur voru tveir í flokki fjögur og ófærir um athafnir daglegs lífs. Aðrir voru með vægt skerta (6) eða óskerta (18) hreyfifærni.

Meðaltal þyngdarstuðuls við greiningu var 16,3 kg/m² en við rannsókn 23,99 kg/m². Af 28 þátttakendum voru sex yfir kjörþyngd við skoðun, en enginn var yfir kjörþyngd við greiningu þar sem upplýsingar lágu fyrir.

Blóðhagur var metinn eðlilegur hjá öllum þátttakendum að frátöldum vægum, einstökum frávikum. Einn þátttakandi hafði væga hækkun á gamma-GT, aðrar mælingar í blóðvatni voru metnar eðlilegar. Þvagrannsóknir og blóðþrýstingsmælingar voru innan eðlilegra marka í öllum tilfellum nema hjá einum þar sem hækkaður blóðþrýstingur mældist ásamt blóði í þvagi.

Einn einstaklingur af þeim 27 sem voru heyrnarmældir telst verulega heyrnarskertur og má rekja það til geislameðferðar við fjögurra ára aldur. Tveir einstaklingar höfðu skerta heyrn á öðru eyra, annar eftir æxli á heyrnartaug sem fjarlægt var með skurðaðgerð, en hinn eftir geislameðferð á heila og mænu auk lyfjameðferðar.

Tólf einstaklingar af 28 (43%) áttu við sérstaka námsörðugleika að stríða í grunnskóla og voru erfiðleikar í stærðfræði nefndir hjá sjö þeirra. Fjórir nefndu erfiðleika við stafsetningu og þrír við lestur. Ekki var greinilegur munur á meðferðarformum eða

styrkleika meðferðar hjá þessum einstaklingum. Tíu einstaklingar fengu stuðningskennslu í grunnskóla og fimm til viðbótar töldu sig (eða börn sín í þeim tilvikum þar sem foreldrar svöruðu) hafa þurft á slíkri aðstoð að halda. Sex einstaklingar áttu við félagsleg vandamál að stríða í skólanum og nefndu meðal annars félagslega einangrun, stríðni og einelti. Af 28 einstaklingum hafa 22 lokið grunnskóla og af þeim stunda 13 framhaldsnám eða hafa lokið slíku námi.

Helmingur þátttakenda, 14 manns, hefur orðið var við gleymni (eða foreldrar barns eins og fram hefur komið) og af þeim telja fimm þessa gleymni vera vandamál í daglegum störfum. Átta hafa orðið varir við einbeitingarleysi og fimm telja það há sér. Þeir fjórir þátttakendur sem fengu geislun á heila og mænu nefndu allir gleymni, að öðru leyti er ekki hægt að gera upp á milli meðferðarforma.

Átta manns fannst þeir vera félagslega einangraðir (28%). Af 28 einstaklingum sögðu þrír að sér liði mjög vel, 21 vel og þrír sæmilega. Enginn sagði að sér liði yfirleitt illa. Tólf einstaklingar segjast sveiflast mikið í líðan sinni og tíu eiga það til að fá skapofsaköst og missa stjórn á skapi sínu.

Átta þátttakendur reyndust nota gleraugu og þrír voru sjónskertir.

Fimm einstaklingar höfðu fengið krampa sem einkenni um æxlisvöxt og voru tveir enn á lyfjameðferð af þeim sökum.

Umræða

Æxli í miðtaugakerfi er sjaldgæfur sjúkdómur hjá börnum (1-3, 6). Sjúkdómurinn er alvarlegur þó horfur fari batnandi með betri meðferð (1, 2, 8, 9). Betri árangri fylgir nauðsyn þess að þekkja vel áhrif sjúkdómsins og meðferðarinnar til langs tíma.

Niðurstöður okkar sýna að 2,2 börn greindust árlega með æxli í miðtaugakerfi á Íslandi á árunum 1970-1995. Leiða má að því sterkar líkur að rannsókn okkar nái til alls landsins þar sem börn með slík æxli koma flest á Landspítala eða Sjúkrahús Reykjavíkur þess tíma. Þessi niðurstaða er svipuð niðurstöðu úr eldri íslenskri rannsókn (6). Árlegt nýgengi 1954-1963 var 3,4 (2, 3-5, 1) tilfelli miðað við 100.000 börn. Nýgengi nú, 2,2, er því sambærilegt við fyrri niðurstöður en börn á aldrinum 0-16 ára voru tæplega 70.000 á rannsóknartímabilinu. Lifun barnanna í rannsókn okkar var 67%. Tölurnar eru svipaðar niðurstöðum annars staðar frá (1, 2, 5).

Nýgengi einstakra æxlisgerða hérlendis er sambærilegt því sem sést í öðrum löndum (3, 5, 10). Í grein Kjartans R. Guðmundssonar eru æxlin ekki flokkuð með tillit til aldurs sjúklinganna (6). Samanburður rannsóknanna er því ómarkverður hvað þennan þátt varðar.

Athygli vekur að tíðni mænu- og heilapelsæxlis (2/57) og tróðæxlis við sjóntaug (2/57) er nokkuð lág samanborið við önnur lönd (3, 5). Líklega má þó

skýra þennan mun með fæð sjúklinganna. Í grein Sigurbjörns Birgissonar (7) fundust þrjú börn með endpýmóma á 32 ára tímabili en í rannsókn okkar voru börnin tvö á 25 ára tímabili. Rannsóknartímabilin skarast nokkuð. Sérlega áhugavert er þó að á því tímabili sem athugun okkar náði til greindist aðeins einn einstaklingur með heilastofnstróðæxli sem er mun algengara í flestum öðrum rannsóknum (3, 10). Greiningar æxlanna á Íslandi voru allar staðfestar með sýnatöku nema þrjár. Því má ætla að greiningin sé harla örugg. Í þeim tilfellum þar sem eingöngu var stuðst við myndgreiningu var um heilastofnstróðæxli að ræða og tvo sjúklinga með tróðæxli við sjóntaug. Vangreining skýrir því ekki fæð tilfella með heilastofnstróðæxli á Íslandi.

Lifun sjúklinga með algengustu sjúkdómsgreiningar er svipuð á Íslandi og í nágrannalöndum (5, 9). Eins og við var að búast var lifun þeirra sem voru með stjarnfrumuæxli af lágrí gráðu langbest, en 16 af 17 sjúklingum eru á lífi. Það sem þó vekur athygli er að af sjö sjúklingum með stjarnfrumuæxli af hárrí gráðu eru fimm enn á lífi eða 70%. Árangur þessi er betri en almennt á Norðurlöndum (5). Varlega verður þó að túlka þessar niðurstöður vegna fæðar sjúklinganna.

Börn sem greinast fimm ára eða yngri hafa heldur verri horfur en hin eldri. Er það í samræmi við það sem þekktist annars staðar frá.

Við samanburð á mismunandi meðferðarúrræðum og lifun sjúklinga kemur glögglega í ljós að þeim sjúklingum reidir best af sem fara aðeins í aðgerð. Niðurstöðurnar endurspeglar hátt hlutfall sjúklinga með astrocytoma af lágrí gráðu eða aðrar góðkynja æxlistegundir.

Vaxtartruflun er þekkt vandamál eftir meðferð við heilaæxlum í börnum, og hljóta allt að 35% sjúklinga mikla vaxtarskerðingu eftir slíka meðferð (11, 12). Þættir sem draga úr endanlegri hæð sjúklinganna eru margir og ber þar hæst vaxtarhormónskort (12-14), skertan vöxt hryggsúlu (11) og snemmkomin kynþroskaeinkenni (15, 16). Geislun á heila og skortur á vaxtarhormóni telst aðal orsök langvarandi vaxtartruflunar að meðferð lokinni (12-14, 16, 17). Því yngri sem börn eru þegar þau fá geislameðferð, þeim mun viðkvæmari eru þau fyrir skaða, og virðist aldurinn vera meiri áhættuþáttur við geislun á hryggsúlu en höfuð (11, 18).

Hópurinn í heild er undir meðalhæð við skoðun (0,63 staðalfráviksskor). Hafa ber þó í huga að hér er ekki um mikla vaxtarskerðingu að ræða sem varla telst klínískt markverð ef eingöngu er litið á meðaltalið. Börn sem eru eldri en sjö ára við greiningu og þau sem fá kröftuga meðferð missa nokkuð meiri hæð en önnur.

Þekkt er að geislun á höfuð getur haft mismunandi áhrif á seyti ýmissa hormóna, þar með talið LH og FSH (19). Klínísk einkenni kunna að vera þau að

kynþroski truflist eða hefjist ekki (15, 16, 20). Börn sem hafa fengið geislun á höfuðið geta þó einnig hafið kynþroska fyrr en eðlilegt er. Þessi áhrif eru algengari hjá stúlkum en drengjum (15, 16, 20, 21). Ef saman fara snemmkomin kynþroski og skortur á vaxtarhormónum sem jafnvel er ekki meðhöndlaður, getur veruleg hæð tapast. Einnig getur meðferð við æxlum í miðtaugakerfi, bæði geislameðferð og lyfjameðferð, valdið skemmdum sem jafnframt truflar myndun kynhormóna (22-24). Af sjö einstaklingum í rannsókn okkar sem fengu geislun á undirstúku og heiladingul, þurftu fimm hormónameðferð. Þeir sem höfðu greinst með æxli á svæði undirstúku og heiladinguls þurftu einnig meðferð við þvaghlaupi (diabetes insipidus). Hvað varðar aðrar niðurstöður hormónamælinga er sýnt að frekari rannsóknir og nánara eftirlit er nauðsynlegt hjá að minnsta kosti sjö einstaklingum.

Geislameðferð á skjaldkirtil getur leitt til vaxtarfsemi kirtilsins (25-27). Þá gefur geislameðferðin aukna hættu á myndun hnúta í kirtlinum, oftast góðkynja (26, 28) en þó einnig illkynja (25, 28). Nákvæmt eftirlit með skjaldkirtli og skjaldkirtilsstarfsemi er því nauðsynlegt.

Hryggskekkja í kjölfar geislameðferðar á hryggsúlu er ekki algengt vandamál þó því sé vel lýst (11). Af fjórum einstaklingum í hryggskekkjurannsókn okkar má greinilega rekja hryggskekkju eins sjúklings til aðgerðar á æxlisvexti í manni. Sethæð sjúklinga í rannsókn okkar var ekki óeðlileg.

Meirihluti þátttakenda í rannsókninni hefur óskerta eða vægt skerta hreyfifærni. Þetta verða að teljast góðar niðurstöður hjá einstaklingum sem fengið hafa æxli í miðtaugakerfi. Niðurstöðurnar eru í samræmi við niðurstöður annarra rannsókna sem sýna að hreyfitruflanir (dysmetria) og væg óregluhreyfing (ataxia) eru tiltölulegar algengar hreyfitruflanir hjá þessum einstaklingum, en valda sjaldnast mikilli skerðingu á hreyfifærni (29, 30).

Þyngdarstuðull jókst eftir að meðferð lauk. Breytingin er að nokkru leyti í samræmi við hækkandi aldur, þó sex einstaklingar af 28 eða 21% séu yfir kjörþyngd við skoðun sem þó telst ekki óeðlilegt fyrir hópinn. Frávik í blóðmælingum voru óveruleg að frátöldum áður nefndum hormónamælingum. Eins má telja að áhrif á heyrn hafi verið í samræmi við það sem við var að búast.

Eitt sem talsvert hefur verið rannsakað hjá einstaklingum sem lifað hafa af æxli í miðtaugakerfi í æsku eru áhrif meðferðar á hugræna þætti og greind. Ljóst er að áhrif þessi geta verið talsverð og stundum mjög alvarleg (29, 31-34). Í rannsókn Ellenbergs og félagar (33) kom í ljós að staðsetning æxlis og geislameðferðin voru veigamestu áhrifavaldarnir. Ljóst er að geislameðferð, einkum á allan heilann, er sá þáttur meðferðar sem getur skaðað hugræna starfsemi hvað mest, en staðbundin geislun hefur einnig skýrar

afleiðingar (33). Í samantekt sem Roman gerði á 13 rannsóknum eru niðurstöðurnar sambærilegar (35). Einnig er ljóst að fleiri þættir en geislameðferð eiga hlut að máli. Alvarleg og langvarandi veikindi skaða skólagöngu og félagslega aðlögun barna. Rannsóknir hafa bent til að í þeim tilfellum sem sjúkdómurinn truflar skólagöngu mikið eru afleiðingarnar að sjálf-sögðu verri (31).

Í rannsókn okkar er tíðni sértækra námsörðugleika, gleymni og einbeitingarleysi greinileg í hópi sjúklinga. Mat á slíkum þáttum er vissulega erfitt. Í rannsókn okkar verður að hafa í huga lítinn fjölda einstaklinga, mismunandi aldur þeirra bæði við greiningu sjúkdómsins og við rannsóknina og einnig mismunandi sjúkdóma og meðferð. Vísbendingar eru þó greinilegar. Í venjulegum grunnskóla má reikna með að 5-10% barna fái stuðningskennslu. Þriðjungur þátttakenda í rannsókn okkar fékk stuðningskennslu í skóla og enn fleiri töldu sig þurfa á slíkri kennslu að halda. Ljóst er að huga verður vel að skólagöngu, námshæfileikum og félagslegri aðlögun þessara barna.

Rannsóknin staðfestir að nýgengi heila- og mænuæxla í börnum á Íslandi er sambærilegt við nágrannalönd okkar. Árangur meðferðar virðist góður og sambærilegur niðurstöðum frá Norðurlöndum sem er með því besta sem þekkist. Þó er ljóst að langtíma áhrif meðferðar og sjúkdómsins eru veruleg. Sérstaklega þarf að gefa gaum að vanstarfsemi innkirtla og skerðingu á hugrænni starfsemi.

Mikilvægt er að tryggja markvisst eftirlit með börnum sem lifa af æxli í miðtaugakerfi í æsku og tryggja þeim gott langtímaeftirlit. Jafnframt þarf að veita stuðningskennslu eða læknisfræðilega meðferð eftir því sem þörf er á.

Þakkir

Við viljum þakka þeim sem þátt tóku í rannsókninni fyrir samstarfið. Tryggni Sigurðsson sálfræðingur aðstoðaði við mat á hugrænum þáttum og Hannes Petersen á háls-, nef- og eyrnadeild Landspítala Fösvogi annaðist heyrnarmælingar. Starfsfólk á barnadeild Landspítala Fösvogi aðstoðaði við skoðun þátttakendanna. Styrktarfélag krabbameinssjúkra barna veitti styrk til rannsóknarinnar.

Heimildir

1. Packer RJ. Brain tumors in children. *Arch Neurol* 1999; 56: 421-5.
2. Bleyer WA. Epidemiologic impact of children with brain tumors. *Childs Nerv Syst* 1999; 15: 758-63.
3. Heideman RL, Packer RJ, Albright LA, Freeman CR, Rorke LB. Tumors of the central nervous system. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1997.
4. Young JL, Ries LG, Silverberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986; 58 Suppl. 2: 598-602.
5. NOPHO-yearbook 1998: Childhood cancer in the Nordic countries. Report on epidemiologic and therapeutic results from registries and working groups. In: Nordic society of

pediatric haematology and oncology. NOPHO Annual meeting 1998; Reykjavík.

6. Gudmundsson KR. A survey of tumours of the central nervous system in Iceland during the 10-year period 1954-1963. *Acta Neurol Scandinav* 1970; 46: 538-52.
7. Birgisson S, Blöndal H, Björnsson J, Olafsdóttir K. Tumours in Iceland – Ependymoma. 15. A clinicopathological and immunohistological study. *APMIS* 1992; 100: 294-300.
8. Packer RJ. Alternative treatments for childhood brain tumors. *Childs Nerv Syst* 1999; 15: 789-94.
9. Reddy AT, Packer RJ. Pediatric central nervous system tumors. *Curr Opin Oncol* 1998; 10: 186-93.
10. Rickert CH, Probst-Cousin S, Gullotta F. Primary intracranial neoplasms of infancy and early childhood. *Childs Nerv Syst* 1997; 13: 507-13.
11. Shalet SM, Gibson B, Swindell R, Pearson D. Effect of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child* 1987; 62: 461-4.
12. Oberfield SE, Allen JC, Pollack J, New MI, Levine LS. Long-term endocrine sequelae after treatment of medulloblastoma: prospective study of growth and thyroid function. *J Pediatr* 1986; 108: 219-23.
13. Duffner PK, Cohen ME, Thomas PR, Lansky SB. The long-term effects of cranial irradiation on the central nervous system. *Cancer* 1985; 56 (Suppl. 7): 1841-6.
14. Brauner R, Rappaport R, Prevot C, Czernichow P, Zucker J, Bataini P, Lemerle J, et al. A prospective study of the development of growth hormone deficiency in children given cranial irradiation, and its relation to statural growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 346-51.
15. Brauner R, Czernichow R, Rappaport R. Precocious puberty after hypothalamic and pituitary irradiation in young children. *N Engl J Med* 1984; 311: 920.
16. Rappaport R, Brauner R. Growth and endocrine disorders secondary to cranial irradiation. *Pediatr Res* 1989; 25: 561-7.
17. Thomsett MJ, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM. Endocrine and neurologic outcome in childhood craniopharyngioma: review of effect of treatment in 42 patients. *J Pediatr* 1980; 97: 728-35.
18. Silber JH, Littman PS, Meadows AT. Stature loss following skeletal irradiation for childhood cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 304-12.
19. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328: 87-94.
20. Rappaport R, Brauner R, Czernichow E, Thibaud E, Renier D, Zucker JM, et al. Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1164-8.
21. Pasqualini T, Escobar ME, Domene H, Muriel FS, Pavlosky S, Rivarola MA. Evaluation of gonadal function following long-term treatment for acute lymphoblastic leukemia in girls. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987; 9: 15-22.
22. Ahmed SR, Shalet SM, Campbell RH, Deakin DP. Primary gonadal damage following treatment of brain tumors in childhood. *J Pediatr* 1983; 103: 562-5.
23. Clayton PE, Shalet SM, Price DA, Campbell RH. Testicular damage after chemotherapy for childhood brain tumors. *J Pediatr* 1988; 112: 922-6.
24. Clayton PE, Shalet SM, Price DA, Jones PH. Ovarian function following chemotherapy for childhood brain tumours. *Med Pediatr Oncol* 1989; 17: 92-6.
25. Donaldson SS, Link MP. Combined modality treatment with low-dose radiation and MOPP chemotherapy for children with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1987; 5: 742-9.
26. Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, Wilimas J, Marina N, Fairclough D, et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1000-8.
27. Hunger SP, Link MP, Donaldson SS. ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: The Stanford experience. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2160-6.
28. Donaldson SS, Kaplan HS. Complications of treatment of Hodgkin's disease in children. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 977-89.
29. Johnson DL, McCabe MA, Nicholson HS, Joseph AL, Getson PR, Byrne J, et al. Quality of long-term survival in young children with medulloblastoma. *J Neurosurg* 1994; 80: 1004-10.
30. Danoff BF, Cowchock FS, Marquette C, Mulgrew L, Kramer S. Assessment of the long-term effects of primary radiation therapy for brain tumors in children. *Cancer* 1982; 49: 1580-6.
31. Copeland DR, Fletcher JM, Pfefferbaum-Levine B, Jaffe N, Ried H, Maor M. Neuropsychological sequelae of childhood cancer in long-term survivors. *Pediatrics* 1985; 75: 745-53.
32. Duffner PK, Cohen ME, Thomas P. Late effects of treatment

- on the intelligence of children with posterior fossa tumors. *Cancer* 1983; 51: 233-7.
33. Ellenberg L, McComb JG, Siegel SE, Stowe S. Factors affecting intellectual outcome in pediatric brain tumor patients. *Neurosurgery* 1987; 21: 638-44.
34. Silber JH, Radcliffe J, Peckham V, Perilongo G, Kishnani P,

- Fridman M, et al. Whole-brain irradiation and decline in intelligence: the influence of dose and age on IQ score. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1390-6.
35. Roman DD, Sperduto PW. Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 983-98.

Nýr doktor í læknisfræði

Geðraskanir meðal aldraðra

Þann 31. maí síðastliðinn varði María Ólafsdóttir doktorsritgerð sína við háskólann í Linköping. Ritgerðin heitir **Dementia and Mental Disorders Among the Elderly in Primary Care**. Andmælandi var Anders Wimo við Karolinska institutet í Stokk-hólmi. Hér fylgir enskt ágríp greinarinnar.

The main purpose of the present thesis was to investigate how elderly patients with dementia and mental disorders were managed in primary care. The prevalence of the disease was investigated, to what extent the patients and their disorders were detected and treated and the approach of general practitioners toward patients with dementia.

Patients aged 70 years and above visiting a primary care centre (PCC) in Linköping (N=1225) were examined with a Mini Mental Status Examination (MMSE). In a sub-sample (N=350) a comprehensive neuro-psychiatric examination and an interview with a close informant were conducted. All medical records (N=350) in the PCC were reviewed regarding diagnoses, medication and the number of visits to the centre. Dementia and mental disorders were diagnosed according to DSM-III-R. A postal questionnaire was sent out to all general practitioners (GPs) in Östergötland (N=228) to gain information about their situation and attitudes regarding patients with dementia.

Using the traditional cut off score of 23/24 points in the MMSE, revealed in a considerable under-diagnosing of demented patients in this study, leaving more than 70% of mild cases and 30% of moderate cases undetected. When using a cut-off score of 26/27 a good criterion validity was found. There was excellent agreement between the testing by the social worker at the PCC and the GP in the patient's home.

The prevalence of dementia and mental disorder according to the psychiatric interview was

33% (16% dementia, 17% mental disorders) The frequency of psychiatric symptoms among those with no mental disorder was up to 66%.

Dementia was detected in 25% of cases, depression in 12% of cases and anxiety in 30% of cases. The most common psychiatric diagnosis according to medical records was sleep disorder. Patients with dementia were older, had more other diagnoses as well as medication. Patients with mental disorder had more visits to the PCC.

The GPs underestimated the occurrence of dementia among elderly in PCC. They presented a positive attitude to managing patients with dementia and considered that existing drug therapy justified an active search for patients with dementia in primary care. Assessment of patients' social environment and the organisation of social support were regarded as the most difficult tasks in the management of demented patients.

The prevalence of dementia and mental disorders in an elderly PCC population is high. As the major problem in the management of dementia and mental disorder has been under-detection, MMSE as an opportunistic qualitative screening tool for cognitive function in this group is recommended.

The formation of an effective network, to manage the continuing care of patients with dementia is essential, and a dementia co-ordinator at the PPC would be preferable.



María Ólafsdóttir.