

# NEVROLOŠKE KASNE POSLEDICE PRI OTROCIH, KI SO BILI ZDRAVLJENI ZARADI MOŽGANSKEGA TUMORJA

Marta Macedoni-Lukšič

## Izvleček

Preživetje otrok z možganskim tumorjem se v zadnjih 20-ih letih postopno izboljšuje, zato prihajajo v ospredje kasne posledice zdravljenja pri preživelih bolnikih. V študiji smo evaluirali 61 oseb z namenom, da ocenimo njihovo nevrološko okvaro z ozirom na prizadetost in oviranost. **Material in metoda:** Od 267 slovenskih otrok, ki so se v letih 1968-1992 zdravili zaradi možganskega tumorja na Pediatrični kliniki, Otroški kirurgiji in Onkološkem inštitutu v Ljubljani, sta prežvela 102, za 4 pa je izhod neznan. Od 102 preživelih smo evaluirali 61 oseb (19 žensk, 42 moških, starih od 1-16 let ob zdravljenju) v starosti 15-42 let, 5-28 let po zdravljenju. Devet bolnikov je bilo samo operiranih (OP), 3 so bili samo obsevani, 4 so imeli radio- (RT) in kemoterapijo (KT), 15 jih je imelo OP, RT in KT in 30 OP in RT. Operacija je bila radikalna pri 24 bolnikih in delna pri 30. Štirinštirideset bolnikov je bilo obsevanih ob prvem zdravljenju, 8 pa ob recidivu. Sedemnajst bolnikov je imelo obsevano osrednje živčevje (24-40 Gy) in 5 glavno v celoti (14-40 Gy). Obsevalna doza na ležišče tumorja je pri 52 bolnikih, ki so bili obsevani, znašala 39-65 Gy. Za oceno njihove oviranosti so bile vse osebe ob evalvaciji vprašane glede šolanja, partnerskega življenja in zaposlitve. Rezultate smo primerjali s populacijo Republike Slovenije (RS). Vse osebe smo nevrološko pregledali, vsi so imeli CT možgan, pri 58 smo s pomočjo anamneze in/ali okulističnega pregleda dobili podatke o stanju vida. Šestinsštirideset oseb je bilo psihološko pregledanih (Wechsler Bellevue inteligenčni test). Prizadetost smo ocenili s pomočjo 4 kategorij glede na sposobnost vprašanih, v kakšni meri lahko skrbijo zase. **Rezultati:** Okvaro vida ima 14 oseb (24 %), motorično okvaro pa 37 oseb (61 %) - blago 20, zmerno 14 in hudo 3. Štirinajst oseb (23 %) ima epilepsijo. CT možgan je pokazala generalizirano možgansko atrofijo pri 13 oseb (21 %), vsi, razen enega so bili obsevani, 5 jih je prejemale tudi KT. Enajst oseb (24 %) ima IQ < 80, ti so bili ob zdravljenju stari med 2 in 16 let (mediana 6), vsi, razen enega so bili obsevani, 5 osrednje živčevje v celoti. Osemindvajset oseb (46 %) je prizadetih - blago 16, delno 11, 1 hudo. Trinajst oseb (21 %) je obiskovalo osnovno šolo s prilagojenim programom. Od 49 oseb, ki so končale šolanje, jih je 15 (31 %) zaključilo osnovno šolo, 25 (51 %) poklicno ali srednjo šolo ter 3 višjo ali visoko. Enaindvajset oseb (43 %) od 49, ki so stari nad 20 let, je zaposlenih (RS - 57 %), 12 pa jih je invalidsko upokojenih. Devet oseb (18 %) živi s svojimi partnerji (RS - 67 %), ostali s starši (73 %), 1 sam, 3 pa v posebnem zavodu za prizadete. **Zaključek:** Hudo nevro(psihološko)loško okvaro in prizadetost smo našli le pri majhnem odstotku oseb, ki smo jih evaluirali. Kljub temu so kot skupina ovirani v svojem socialnem življenju, predvsem v sposobnosti, da imajo lastno družino, v primerjavi s slovensko populacijo v celoti.

## **Abstract**

Survival of children treated for brain tumors has improved during the last 20 years and, in long-term survivors, late sequelae have become a major concern. We have evaluated 61 long-term survivors to determine neurological impairment, disability and handicap after treatment. **Material and methods:** From 267 children with brain tumor treated between 1968 and 1992 at the Pediatric Department, Institute of Oncology and Department of Pediatric Surgery, 102 are still alive and 4 are lost from follow up. Of 102 patients (pts), 61 (19 females, 42 males, aged 1-16 years at diagnosis) were evaluated at the age of 15-42, 5-28 years after treatment. Nine pts had only surgery, 3 pts only radiotherapy (RT), 4 pts RT and chemotherapy (CHT), 15 pts surgery, RT and CHT and 30 pts surgery with RT. Surgical removal of the tumor was total in 24 pts and subtotal in 30 pts. Forty-four pts received irradiation at first treatment and 8 after recurrence. The entire CNS was irradiated in 17 pts (24-40 Gy) and the whole cranium in 5 (14-40 Gy). The total dose to the tumor bed in 52 pts was 39-65 Gy. All 61 pts were interviewed regarding their social life, schooling and employment for evaluation of their handicap. The results were compared with the population of the Republic of Slovenia (RS). Neurological examination included CT brain scan and ophthalmologic examination (44 pts). Psychological evaluation (46 pts) included Wechsler Bellevue Intelligence test. Disability was scored in 4 categories (none-severe) regarding pts ability of self care. **Results:** We found visual impairment in 14 pts (24 %) and motor impairment in 37 pts (61 %) - mild in 20, moderate in 14, severe in 3. Fourteen pts (23 %) have epilepsy. CT scan showed generalised brain atrophy in 13 pts (21 %), all but one received RT, 5 also CHT. We found lower than normal (<80) IQ in 11 pts (24 %). Patients with subnormal IQ were between 2 and 16 years old at diagnosis (median 6), all but one received RT, 5 pts to the entire CNS. Twenty-eight pts (46 %) were disabled - 16 mild, 11 moderate, and 1 severely. Thirteen pts (21%) attended special elementary school. Of the 49 pts, who have finished schooling, 15 completed elementary school (31 %), 25 pts (51 %) some vocational or secondary school and 3 colleges or universities. Twenty-one of the 49 pts (43 %), at evaluation older than 20 years, are employed (RS - 57%) and 12 have been prematurely retired due to their impairment. Nine pts (18 %) live with their partner (RS - 67%), the remaining still with parents (73 %), alone (1) or in special care centre (3). **Conclusions:** We found severe sequelae: neurological, intellectual or disability only in a small proportion of patients in our series. However, as a group they are handicapped in their social life, especially in the ability to make their own families in comparison to Slovenian population as a whole.

## **Uvod**

Preživetje otrok z možganskim tumorjem se je v zadnjih 20-ih letih postopno izboljševalo. Zdaj preživi to težko bolezen že več kot polovica otrok. Preživetje je izboljšal napredek v diagnostičnih metodah, predvsem slikovnih preiskavah (CT, MRI) ter v vseh treh prevladujočih načinih zdravljenja: napredek v nevrokirurških tehnikah, ki omogoča manjšo smrtnost in morbiditeto pri ope-

raciji ter bolj popolno odstranitev tumorja, boljša postoperativna oskrba, napredek v obsevalni tehniki ter uvedba kemoterapije.

Ob tem, ko je vse več otrok, ki so se zdravili zaradi možganskega tumorja, preživelo, pa je postajalo čedalje bolj jasno, da je med njimi veliko prizadetih. Prve raziskave, ki so imele namen oceniti okvare in prizadetost preživelih otrok, so se začele že konec 60-ih let, raziskave o možnih posledicah zdravljenja pa so se razmaknile v 70-ih in 80-ih letih. Zadnjih 10 let se na osnovi ugotovitev teh raziskav množijo klinične študije, ki imajo namen z alternativnimi načini zdravljenja čimbolj omiliti možne škodljive vplive zdravljenja, predvsem obsevanja.

Številne tuje študije so se ukvarjale predvsem s povezavo kasnih nevropsiholoških okvar in obsevanja. Sprva s pomočjo retrospektivnih, kasneje pa prospektivnih študij so pokazali, da otroci z akutno levkemijo, ki so imeli možgane obsevane, signifikantno slabše opravljajo inteligenčne teste, imajo pogostejše motnje koncentracije in pozornosti ter s tem povezane učne težave v primerjavi z otroki, ki takega zdravljenja niso imeli. Ko so se študije razmahnile tudi pri otrocih, ki so preživeli zdravljenje možganskega tumorja, je postalo jasno, da večji odmerek obsevanja ne povzroča le težav pri učenju, temveč v precejšnjem odstotku celo mentalno zaostalost (20-50 %). Značilno je, da se težave lahko pojavijo šele več let po zdravljenju. Do kakšne stopnje je možganska okvara povezana z odmerkom in volumnom obsevanja še vedno ni natančno znano. Dejavniki tveganja pa naj bi bili poleg obsevanja predvsem nizka starost otroka ob zdravljenju (manj kot 3-7 let), nad tentorijem ležeč tumor ter kemoterapija (hkratno dajanje Methotrexata in radioterapije). Kasna posledica obsevanja je lahko tudi nekroza možganov, zelo huda, a na srečo ne pogosta sprememba (1-5 %), ki pa se lahko zamenja z ponovno rastjo tumorja.

Poleg nevropsihološke okvare lahko prispevajo k prizadetosti otroka, ki je preživel možganski tumor, tudi epilepsija, motorična ter senzorična nevrološka okvara, pri slednji predvsem motnje vida in sluha. Epilepsija, motorična okvara in večinoma tudi okvara vida so največkrat povezane s samo boleznijo, operacijo ali perioperativnimi zapleti. Dejavniki tveganja za slušno okvaro pa naj bi bil tudi kemoterapevtik cisplatin.

V okviru projekta »Kasne posledice zdravljenja malignih bolezni pri otrocih«, ki teče na Onkološkem inštitutu v Ljubljani od leta 1993, smo začeli raziskavo o kasnih nevroloških posledicah zdravljenja pri slovenskih otrocih, ki so se zdravili zaradi možganskega tumorja. Za osnovo ocene smo vzeli razširjen koncept bolezni in njenih posledic Svetovne zdravstvene organizacije, pri katerem poudarek ni več le na ozdravitvi, temveč tudi na posledicah, ki vplivajo na življenje posameznika. Kasne posledice smo tako opredelili kot okvaro, prizadetost (angl. disability) in oviranost (angl. handicap).

## **Material in metoda**

Od 267 otrok z možganskim tumorjem, ki so se v letih 1968-1992 zdravili na Pediatrični kliniki, Otroški kirurgiji Kliničnega centra in Onkološkem inštitutu v Ljubljani, sta 102 še živa, za 4 pa je glede na podatke Registra raka za Slovenijo izhod neznan. Od 102 živih smo 5 do 28 let po zdravljenju evaluirali 61 oseb, 19 žensk in 42 moških, starih od 15 do 42 let. Ob zdravljenju so bili stari

od 1 do 16 let (mediana 9). Sedemindvajset otrok je imelo astrocitom I-II, 12 meduloblastom, 6 ependimom, 4 germinom, 3 optični gliom, 3 oligodendrogliom, 1 astrocitom III, pri 5-ih pa je bila histološka diagnoza neznana zaradi inoperabilnosti tumorja. Devet otrok je bilo samo operiranih, 3 so bili samo obsevani, 4 so prejeli radio in kemoterapijo, 15 jih imelo poleg operacije še radio in kemoterapijo, 30 pa operacijo in obsevanje. Štiriinštirideset otrok je bilo obsevanih ob prvem zdravljenju in 8 ob recidivu. Sedemnajst otrok je imelo obsevane osrednje živčevje v celoti (24-40 Gy), 5 pa glavo v celoti (14-40 Gy). Obsevalna doza na ležišče tumorja je pri vseh 52 otrocih, ki so bili obsevani, znašala od 39-65 Gy. Vseh 61 oseb smo ob ambulantnem pregledu vprašali glede njihovega šolanja, partnerstva in zaposlitve ter podatke, ki smo jih dobili, primerjali s podatki o populaciji Republike Slovenije (Statistični urad RS). Na tej osnovi smo ocenili njihovo oviranost. Vsem osebam smo vzeli nevrološko anamnezo ter jih nevrološko pregledali. Zabeležili smo, če ima oseba epilepsijo, motorično okvaro pa opredelili po stopnjah: je ni, blaga, zmerna in huda. Od 58 oseb smo dobili podatke o stanju vida s pomočjo anamneze in/ali okulističnega pregleda. Okvaro vida smo stopnjevali: je ni ( $> 0.8$ ), blaga (0.5-0.7), srednja ( $< 0.5$ ) in huda (popolna ali skoraj popolna slepota enega ali obeh oči). Kompjutersko tomografijo (CT) možgan je opravilo vseh 61 oseb. Šest-inštirideset oseb je bilo psihološko pregledanih (Wechsler Bellevue inteligenci test). Prizadetost smo ocenili s pomočjo 4 kategorij (je ni, blaga, delna, huda) glede na sposobnost vprašanih oseb, v kakšni meri lahko skrbijo zase (gibanje, osebna nega, priprava hrane, uporaba javnih prevoznih sredstev, osnovna komunikacija).

## **Rezultati**

Okvaro vida ima 14 oseb (24 %), od tega 4 blago, 2 srednjo in 8 hudo. Sedemintrideset oseb (61 %) ima motorično okvaro, in sicer 20 blago, 14 zmerno in 3 hudo. CT je pokazal generalizirano možgansko atrofijo pri 13 pacientih (21 %), vsi, razen enega so se zdravili z obsevanjem, 5 pa jih je prejelo tudi KT. Enajst oseb (24 %) ima IQ  $< 80$ . Ti so bili ob zdravljenju stari med 2 in 16 let (mediana 6), vsi razen enega so bili zdravljeni z obsevanjem, 5 od njih z obsevanjem celotnega osrednjega živčevja. Epilepsijo ima 14 oseb (23 %). Osemindvajset oseb (46 %) je prizadetih, 16 blago, 11 delno in 1 hudo. Trinajst oseb (21 %) je potrebovalo osnovno šolanje s prilagojenim programom. Od 49 oseb, ki so šolanje končali, jih je 15 (31 %) končalo osnovno šolo, 25 (51 %) srednjo ali poklicno šolo in 3 višjo ali visoko. Od 49 oseb, ki so bile ob evalvaciji starejše od 20 let, jih je zaposlenih 21 (43 %), v celotni populaciji RS pa v enaki starostni skupini 57 %. Dvanajst oseb je invalidsko upokojenih. Devet oseb (18 %) živi s svojim partnerjem (RS -67 %), ostali (73 %) s starši, eden sam in trije v posebnem zavodu za prizadete.

## **Zaključek**

Glede na rezultate študije o kasnih nevroloških posledicah, ki smo jih umestili v širši okvir prizadetosti in oviranosti, lahko zaključimo, da je četrtnina do petina oseb zmerno ali huje okvarjenih oziroma prizadetih. Ob tem pa je odstotek oviranih precej višji, predsem na področju oblikovanja lastne družine, saj večina

(73 %) oseb, starih nad 20 let, še vedno živi s svojimi starši, kar je bistvena razlika v primerjavi s podatki o celotni populaciji RS.

## Literatura

1. Bloom HJG, Glees J, Bell J. The treatment and long-term prognosis of children with intracranial tumors: a study of 610 cases, 1950-1981. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;18:723-745.
2. D'Angio GJ, Rorke LB, Packer R, Sutton L, Zimmerman R. Key problems in the management of children with brain tumors. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:805-810.
3. Duffner PK. Changes in the approach to central nervous system tumors in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1992;39:859-877.
4. Meadows AT, Massari DJ, Fergusson J, Gordon J, Littman P, Moss K. Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphocytic leukemia treated with cranial irradiation. *Lancet* 1981;2:1015-18.
5. Cohen ME, Lacey DJ, Duffner PK. Long-term pathologic effects of cancer treatment on the nervous system. In: Cohen ME, Duffner PK, eds. *Brain tumors in children*. New York: Raven Press, 1994:437-54.
6. Schwartz CL, Hobbie WL, Constine LS, Ruccione KS, eds. *Survivors of childhood cancer*. St. Louis, Mosby: 1994.
7. Packer RJ, Meadows AT, Rorke LB, Goldwein JL, D'Angio G. Long-term sequelae of cancer treatment on the central nervous system in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1987;15:241-53.
8. Lannering B, Marky I, Lundberg A, Olsson E. Long-term sequelae after pediatric brain tumors: their effect on disability and quality of life. *Med Pediatr Oncol* 1990;18:304-10.
9. Jereb B, Korenjak R, Kržišnik C, Petrič-Grabnar G, Zadravec-Zaletel L, Anžič J et al. Late sequelae in children treated for brain tumors and leukemia. *Acta Oncol* 1994;33:159-64.
10. Glauser TA, Packer RJ. Cognitive deficits in long-term survivors of childhood brain tumors. *Childs Nerv Syst* 1991;7:2-12.
11. Ilveskoski I, Pihko H, Wiklund T, Lamminranta S, Perkkio M, Makiperna A et al. Neuropsychologic late effects in children with malignant brain tumors treated with surgery, radiotherapy and »8 in 1« chemotherapy. *Neuropediatrics* 1996; 27: 124-29.
12. Fatur-Videtič A. Mednarodna klasifikacija okvar, prizadetosti in oviranosti. *Zdrav Vestn* 1995; 64: Suppl 1:1-6.

## Zahvala

*Omenjena študija teče pod mentorstvom prof.dr.Berte Jereb, dr.med. z Onkološkega inštituta, v njej pa sodelujejo: prim. Neža Župančič, dr. med. iz Pediatrične klinike, mag. Lorna Zadravec-Zaletel, dr.med. z Onkološkega inštituta, prof. Roman Korenjak, dipl.klin.psih. iz Železniškega zdravstvenega doma, as.mag. Branka Stirn-Kranjc, dr.med. iz Očesne klinike v Ljubljani. Vsem se lepo zahvaljujem.*