Strålebehandling mot svulster i sentralnerve-systemet hos barn

Innhold

1. Bakgrunn og arbeidsgruppe 1
2. Arbeidsgruppen 2
3. Mandat 2
4. Aktualitet 3
5. Etiske betraktninger rundt strålebehandling og aldersgrenser hos barn med CNS-tumor 4
6. Aktuelle etiske problemstillinger og betraktninger 6
7. Senfølger etter bestråling av svulster i CNS 9
8. Kognitive sekveler 11
9. Endokrine følgetilstander 13
10. Ototoksisitet 14
11. Sekundære primære neoplasmer (SPN) 14
12. Epilepsi 15
13. Andre medisinske følgetilstander 15
14. Konklusjon 15
15. Referanser: 16

Vedlegg 1 – Kommentar fra Hjernesvulstforeningen ved generalsekretær Rolf J. Ledal 19

1. Bakgrunn og arbeidsgruppe

Nasjonal faggruppe for svulster i sentralnervesystemet (CNS) hos barn har, på bakgrunn av en diskusjon på sitt faggruppemøte 14.02.19, ønsket en rapport hvor man diskuterer nedre aldersgrense for strålebehandling mot svulster i CNS hos barn. En viktig tilgrunnleggende faktor var at man i nye internasjonale behandlingsprotokoller som åpnes i Norge så at stadig yngre barn får strålebehandling, samtidig som man vet at strålebehandling av yngre barn kan ha store negative konsekvenser for barnet dersom det overlever.

En eksplisitt absolutt aldersgrense har ikke vært praktisert i norsk klinisk praksis, men det har vært faglig konsensus om at barn yngre enn 3-5 år ikke skulle bli CNS-aksebestrålt. Vi tar derfor utgangspunkt i at hvis barnet er over 3-5 år vil gjeldende praksis videreføres, med mindre spesielle forhold tilsier at strålebehandling ikke anbefales eller iverksettes (selvfølgelig etter diskusjon med foreldre/foresatte). I praksis er denne betenkningen da knyttet til hvilke faktorer som skal vektlegges med tanke på eventuell strålebehandling for barn yngre enn 3-5 år. En del av bakteppet er at det i løpet av de siste par årene har vært et antall norske barn yngre enn 3 år som har gjennomført protonbestråling.

Ved faggruppens påfølgende møte i august-19 ble det etablert en arbeidsgruppe som skulle belyse problemstillingen og utarbeide en rapport.

2. Arbeidsgruppen

Gruppen bestod initialt av Kristin Solem, overlege, Barne- og ungdomsklinikken, St Olavs hospital, Trondheim, Ole Mikal Wormdal, overlege, Barne- og ungdomsavdelingen, Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN), Tromsø, Thor Willy Ruud Hansen, Professor dr.med. (emeritus), Barne- og ungdomsklinikken, Oslo universitetssykehus (OUS)/UiO, Petter Brandal, overlege, Avdeling for kreftbehandling, OUS, Henriette Magelssen, overlege, Avdeling for kreftbehandling, OUS, Anne-Britt Skarbø, psykolog, Barne- og ungdomsklinikken, OUS, Terje Nordberg, overlege, Kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland universitetssykehus (HUS), og Ingrid Torsvik, overlege, Barne- og ungdomsklinikken, HUS, samt at man ønsket å få med en foreldrerepresentant fra Barnekreftforeningen (BKF). Kristin Solem ble valgt til å lede gruppen, men på grunn av uforutsette hendelser ble Einar Stensvold høsten 2020 spurt av leder for faggruppen, Ingrid Torsvik, om han kunne ta over for Solem, og lede denne arbeidsgruppen. Videre ble det flere ganger i løpet av arbeidsperioden tatt kontakt med Barnekreftforeningen for å få en foreldrerepresentant med i gruppen, men dette lot seg dessverre ikke gjøre.

Arbeidsgruppen har samarbeidet hovedsakelig via e-post, men det har vært avholdt flere videomøter. Rapporten ble overlevert Nasjonal faggruppe for svulster i CNS 04.04.22.

3. Mandat

Faggruppen for solide svulster i sentralnervesystemet (CNS) hos barn ber arbeidsgruppen diskutere nedre aldersgrenser for strålebehandling av svulster i CNS hos barn. Spesielt ønsker man følgende problemstillinger belyst:

- Kan man sette noen klare nedre aldersgrenser for strålebehandling av svulster i sentralnervesystemet hos barn?
    - For CNS-akse bestråling
    - For fokal bestråling av hjernen
    - Hvis ja, hva er i så fall aldersgrensen(e)?
- Hvordan skal vi forholde oss til studieprotokoller som inkluderer bestråling for yngre barn enn det som har vært sedvane i Norge?
- Hvilke faktorer spiller inn ved vurdering av om en hjernesvulst hos yngre barn skal strålebehandles?
- Barnepasienter med hjernesvulst blir i økende grad langtidsoverlevere, men til hvilket liv og hvem bestemmer hva som er et liv verdt å leve?
- Samvalg og pasientinvolvering: Hva skal foresatte sin rolle være i individuelle vurderinger?
- Hvordan håndteres spørsmålet rundt strålebehandling av svulster hos unge barn i resten av verden, først og fremst i Norden/NOPHO-landene?
    - Er det aktuelt/mulig med felles nordiske retningslinjer?

Gruppen har avgrenset seg til å belyse bestråling av svulster i CNS, inkludert både CNS-aksebestråling og fokal bestråling.

4. Aktualitet

Man vet at strålebehandling som affiserer sentralnervesystemet hos barn har potensiale til å forårsake uttalte senvirkninger. I flere land inkludert Norge har man derfor vært tilbakeholden med å gi strålebehandling mot hjernesvulster til de yngste barna, selv om man har visst at den strategien i noen tilfeller har kunnet redusert mulighetene til kurasjon. Det er flere forhold som er med på å aktualisere diskusjonen rundt strålebehandling og alder. Det er ingen tvil om at barn er mer utsatt for langtidstoksisitet etter strålebehandling enn voksne. Barn har en lengre forventet levetid med en kropp og hjerne i utvikling, og vil derfor ta større skade av stråleterapi enn voksne. Eksempler er forsinket og redusert kognitiv utvikling og veksthemning, inkludert skjev vekst med underutvikling av muskler og skjelett.

- Det har kommet flere nye internasjonale behandlingsprotokoller der man strålebehandler ned til en lavere alder enn det vi tradisjonelt har gjort i Norge
    i. SIOP Ependymoma II protokollen tillater fokale strålefelt mot hjernen for barn ned til 12 mnd. alder
    ii. SIOPE ATRT 01 protokollen tillater fokale strålefelt mot hjernen for barn ned til 12 mnd., og total CNS-aksebestråling for barn ned til 36 mnd.

- Det har de siste årene vært en fremvekst av nye, moderne behandlingsmetoder som kan begrense stråledose til normalvev; eksempelvis intensitetsmodulert strålebehandling (IMRT) inkludert volumetrisk rotasjonsbehandling (VMAT) og tomoterapi (HTT), og protonterapi.

- Det har vært lite forskning på individuelt nivå om senvirkninger og sårbarhet. Det er per i dag umulig å forutsi senfølgene for den enkelte pasient.

- Autonomi, samvalg og ønsker fra foreldre/foresatte; hva kan foreldre/foresatte kreve opp mot vurderinger av aldersgrenser?

Man vet at lokalisasjon og volum/størrelse av målvolum for strålebehandling spiller en rolle; det er forskjell på bestråling av CNS-akse og mindre, fokale felter. Utfordringen fagfolk står i er ofte at datagrunnlaget vedrørende effekt og bivirkning av strålebehandling for den enkelte pasient er usikkert, og etiske betraktninger blir viktige. Man vil gjøre vel uten å skade, samtidig som man vil ivareta rettferdighetsprinsippet og pasientens/foreldrenes /foresattes autonomi.

Petter Brandal har tatt gruppens mandat opp i NOPHO Radiotherapy Working Group og med stråleonkologer i Europa og USA. Denne rundspørringen viste at det etiske dilemmaet vedrørende bestråling av hjernesvulster hos små barn er aktuelt i hele den vestlige verden. Det er planlagt en spørreundersøkelse til pediatriske stråleonkologer og pediatriske onkologer, fra Professor Beate Timmermann ved West German Proton Therapy Center

(WPE) i Essen og Petter Brandal, om hvordan man stiller seg til disse aldersgrensene. Videre har Einar Stensvold løftet opp problemstillingen i NOPHO Brain Tumor Group. Det er de samme retningslinjene ang nedre alder for CNS akse bestråling i Sverige og i Danmark.

Tilbakemeldingen herfra var at man syntes dette var viktig, og at man ønsker arbeidsgruppens rapport velkommen.

5. Etiske betraktninger rundt strålebehandling og aldersgrenser hos barn med CNS-tumor

Bakgrunnen for denne etiske diskusjonen er at bestråling mot CNS på grunn av tumor cerebri hos barn er forbundet med risiko for alvorlige senskader. Disse skadene forverres over tid og adderes til de skadene som svulstsykdommen og evt. kjemoterapi har forårsaket. Også svulster som prinsipielt sett er godartede kan, på grunn av sin beliggenhet, medføre slik skaderisiko ved strålebehandling. Det kan og bør derfor reises spørsmål om balansen mellom behandlingsutbyttet og skaderisikoen/-sannsynligheten er slik at omfattende strålebehandling som involverer CNS hos barn kan forsvares etisk. Dette spørsmålet får større tyngde jo yngre barna er ved behandlingen fordi jo yngre barnet er, jo større er risikoen for, og alvorlighetsgraden av, senskader.

Den kliniske etikken forholder seg i sine forsøk på å analysere og forstå etiske utfordringer i tilknytning til medisinsk behandling til de følgende 4 «søyler»:

Velgjørenhet – «å gjøre vel»

Non-malefice – «unngå å gjøre skade»

Autonomi – pasientens rett til å medvirke i beslutninger om eget liv og velferd

Rettferdighet – lik rett til behandling og undersøkelse (under sammenlignbare omstendigheter)

Hvorvidt det alltid er riktig/tilrådelig å bestråle hjernen/sentralnervesystemet hos barn med svulster, går det an å tenke på med utgangspunkt i alle den kliniske etikkens 4 søyler. Men det er ikke gitt at det å tenke på spørsmålet med utgangspunkt i 'gjøre vel'-prinsippet vil gi samme konklusjon som hvis man legger hovedvekten på autonomi. Det virker naturlig å se på *velgjørenhet som* utgangspunktet for behandling av sykdom. Målsettingen ved kreftbehandling er ofte kurativ, men også forsøk på å begrense sykdommens utvikling, forlenge livet, eller lindre plager og lidelse ved sykdommen, er uttrykk for vårt ønske om *å gjøre vel*. Strålebehandling ved kreftsykdom kan, avhengig av situasjonen, også ha slike målsettinger.

Medisinsk og kirurgisk behandling er ikke sjelden forbundet med risiko, og kan medføre alt fra kortvarige/forbigående bivirkninger av f.eks. medisiner, til alvorlige skader med livsvarig

nedsatt funksjonsevne til følge, og i sjeldnere tilfeller til død. Ethvert forsøk på behandling må derfor innebære en vekting av risikoen for skade mot sannsynligheten for et positivt resultat for pasienten. I denne vektingen må vi legge stor vekt på pasientens (og foresattes) syn på *i)* hvor plagsom og begrensende pasienten vil oppleve plagen eller funksjonsnedsettelsen, og *ii)* hva som for pasienten er å regne som et «positivt» behandlingsresultat. Denne vektingen utfordres ved at både erfaringer og studier viser at forhåndsantagelser om hvordan et liv med funksjonsnedsettelse arter seg, ikke sjelden er mer negative enn opplevelsen av en slik situasjon når man faktisk befinner seg i den og har justert sine perspektiver.

Autonomi – det vil si pasientens (og foresattes) rett til å være med i beslutninger som angår eget liv og velferd – har lenge vært en del av norsk helselovgivning. Pasienten har rett til forklaring om sykdom og diagnose, så vel som om de behandlingsalternativene som finnes, og om hva behandlingsvalgene innebærer. Forventningen er at pasienten, etter å ha hørt fagfolks forklaring, skal kunne forstå hva sykdommen og behandling vil bety for hennes/hans liv, og slik ha grunnlag for å fatte sine valg. Forutsatt at pasienten har beslutningskompetanse, vil pasientens rett til å si «nei takk» til behandling med svært få unntak være absolutt. Barns autonomirettigheter i Pasient- og brukerrettighetsloven ivaretas av foreldrene (eller andre lovlige foresatte), men etter hvert som barna vokser og modnes, skal de i økende grad få anledning til å høres og «samtykke med». For de barna som vår aktuelle problemstilling gjelder, det vil si spedbarn og småbarn, er det likevel foreldrene/foresatte som fatter beslutningene. Som behandlere må vi likevel være bevisste på at ikke alle foreldre er komfortable med å oppleve at de «får ansvaret» for beslutninger som i ytterste konsekvens kan føre til barnets død på den ene siden eller alvorlig funksjonshemning på den andre. Vær da klar over at Helsepersonellovens §4 legger selve ansvaret for medisinske beslutninger på legen, m.a.o. er legen ansvarlig for å beslutte at det er medisinsk indikasjon for en behandling, gitt diagnosen. Den krevende balansegangen består i å involvere foreldrene på en slik måte at de opplever å få informasjon som lar seg forstå, at de blir respektert og hørt med sine spørsmål og bekymringer og får svar, og at de er med i den vektingen av verdier som går forut for selve beslutningen, uten at de opplever å få ansvaret for beslutningen rundt sitt barns liv eller død. Noen vil likevel hevde at et slikt forsøk på balansegang kan være falskt, fordi deltagelse i en beslutning og et (del)ansvar for beslutningen ikke kan skilles fra hverandre. Foreldrene kan tenke at de ikke har forutsetninger for å være aktivt deltagende i en slik beslutning i den livssituasjonen de befinner seg i.

Foreldres ivaretagelse av sitt barns autonomi baseres på antagelser om at de *i)* vil sitt barns vel; *ii)* er i stand til å skille barnets behov fra sine egne; og *iii)* har beslutningskompetanse og –vilje. I en livskrise, slik som f.eks. ved alvorlig sykdom i familien, kan det skje for oss alle at vår evne til rasjonell tenkning kan utfordres av det emosjonelle krysspresset en slik krise innebærer. Som behandlere for barn har vi også et ansvar for å være lydhøre for signaler om at foreldrene emosjonelt er «på kanten» av hva de er i stand til å mestre, og så langt det er

mulig gi dem støtte og hjelp til mestring. Slik hjelp kan bl.a. omfatte involvering fra barne- og ungdomspsykiatrien og livssynstjenester. Dersom foreldrene i en gitt situasjon ikke er i stand til å handle autonomt, har vi et særskilt ansvar for å ivareta barnets interesser.

Rettferd er en sentral forventning i vårt solidarisk baserte helsevesen. Under like omstendigheter har pasientene samme rett til, og forventning om, å behandles likt. Barn har fra fødselen av de samme rettigheter i forhold til vår helselovgivning som voksne. I tillegg finnes det en rekke lover og konvensjoner som spesielt omhandler barn og som kan innvirke på våre møter med barn i helsevesenet. Som eksempler kan nevnes Barneloven, Barnevernloven, og FNs konvensjon om barnets rettigheter («Barnekonvensjonen»). Det som kanskje kan utfordres spesielt i forbindelse med den problemstillingen som vi her diskuterer, er rettighetene til barn med psykiske og fysiske funksjonshemninger. Når vi problematiserer bruk av CNS-bestråling til de yngste barna, er det særlig erkjennelsen av at mange av disse barna betaler «en tung pris for livet» i form av alvorlig funksjonshemning, som utfordrer vår tenkning. Begrepet «et liv verdt å leve» uttrykker trolig i noen grad vår egen fortvilelse som velmenende behandlere over at vi ville så gjerne helbrede og hjelpe. Men i stedet for det vi tenker på som et godt behandlingsresultat, møter vi barn hvis liv vi, sett fra vår side, oppfatter som begrenset og lidelsesfylt, og der foreldrene bærer tunge bører for omsorgen. Kanskje blir også andre barn i familien påvirket på en negativ måte i sin livsutfoldelse. Det kan også være en utfordring for mange av oss helsearbeidere at vi er vant til å tenke at vi alltid vet svarene. Når vi befinner oss i situasjoner der det rette svaret ikke er gitt og vår flinkhet ikke strekker til, kan vi komme til å oppleve dette som nederlag som vi prøver å vike unna.

6. Aktuelle etiske problemstillinger og betraktninger

Når man skal informere foreldrene til et barn med CNS-svulst om behandlingsmuligheter og prognose, blir fakta viktige. Hvilken sjanse for å overleve finnes med nåværende behandling? Hvilke belastninger innebærer behandlingen? Hvor langvarig kan man regne med at behandlingen blir? Hvor stor andel av barna som overlever er friske, i hvert fall uten alvorlige sekveler? Hva slags sekveler er vanlige? Dette er spørsmål som ikke alltid har gode svar og hvem som får sekveler og i hvilken grad kan være svært vanskelig å forutsi.

Enhver langvarig behandling av barn for alvorlig sykdom fører med seg smerter og plager, fra relativt enkle stikk for blodprøver og intravenøs tilgang, til store operasjoner med postoperative smerter/plager og daglige narkoser gjennom mange uker i forbindelse med strålebehandling. For de minste barna vil i praksis alt dette innebære bruk av tvang, f.eks. det å måtte holde et barn under prosedyrer, og har gjennom årene for mange barn vært opplevelser preget av skrekk. Men helsepersonell som behandler barn har utført et stort arbeid for å hjelpe barn til å mestre, eksempler kan være forberedelse, lokalanestetiske plastre, rollespill med dukker (f.eks. musen «Rasmus»), dekorering av strålemasker, hypnose og andre former for psykoterapeutisk behandling/hjelp. Når behandlingen klart er til barnets

beste og fokus er på å gjøre dette minst mulig belastende for barnet, vil de fleste akseptere at balansen mellom «gjøre vel» og «ikke skade» taler i favør av å behandle for å hjelpe.

Likevel bør vi være åpne for at det ikke alltid er selvsagt hva som er «barnets beste», og at det i noen situasjoner kan finnes ulike meninger om dette spørsmålet. Det har bl.a. vært reist spørsmål om hvorvidt «barnets beste» er et ufravikelig prinsipp og bare fokusert på enkeltindividet, eller om det ikke burde åpne for å spørre om konsekvensene for i hvert fall familiens beste, kanskje også for en videre sirkel av involverte. Meningsforskjeller om slike spørsmål kan forekomme mellom foreldre og helsearbeidere, men også mellom medlemmer av behandlergruppen. Slike meningsforskjeller, eller i hvert fall en usikkerhet om behandling er til barnets beste, synes å være særlig til stede i forbindelse med strålebehandling av CNS-svulster. Denne usikkerheten/uenigheten er knyttet til at noen av de barna som overlever utvikler store hjerneskader med alvorlig funksjonshemning. Det stilles spørsmål ved om disse barna har «et liv verdt å leve» eller «et verdig liv». Disse begrepene brukes ikke sjelden i dagligspråket og i offentlig debatt (oftest om andre ting enn herværende problemstilling, f.eks. i eutanasidebatten eller om eldreomsorgen), og fordi det er satt sentralt i det spørsmålet arbeidsgruppen skal behandle, er det påkrevet å reflektere over det her.

Først, hva som er «et liv verdt å leve», eller et «verdig liv», er utvilsomt et verdispørsmål – det ligger da også i uttrykkene. Slik dette brukes i det offentlige ordskiftet synes det i hvert fall å finnes (minst) to tankemessige innfallsvinkler til det. Den ene er knyttet til begrepet «mening» - et liv som ikke synes å ha mening, er et «uverdig» liv, eller et liv det ikke er verdt å leve. Den andre er knyttet til lidelse – når lidelsen oppfattes å være for stor, eller når lidelsen ikke kan lindres på en god eller akseptabel måte, er livet uverdig. Lidelse er et svært subjektivt begrep og oppleves ofte ulikt fra person til person og familie til familie. Vi som helsepersonell må både forebygge og hjelpe familiene til å håndtere lidelse i all kreftbehandling.

Det tankemessig utfordrende ved å applisere disse begrepene/uttrykkene på konkrete personer, illustreres av de kjente uttrykkene «den som har skoen på …» og «i øynene til den som ser». Således er det vel kjent og beskrevet at mennesker som pådrar seg en funksjonshemning som resultat av sykdom eller skade, noen ganger får andre tanker om hva funksjonshemningen betyr for verdien av deres liv når de har tilpasset seg situasjonen, enn de hadde før sykdommen/skaden inntraff. Studier av selvbildet til mennesker som er født med ulike typer av funksjonshemning viser også at mange har andre tanker om sitt liv og dets verdi enn det «friske tilskuere» ville tenkt seg mulig. Som eksempel, en tenåring som ble intervjuet om dette i forbindelse med en stor amerikansk studie av livskvalitet hos ungdommer med alvorlig cerebral parese (CP), sa følgende om seg selv: «I'm essentially a normal kid, I just happen to have CP». Dette nevnes ikke for å bagatellisere betydningen av alvorlig sykdom for livskvalitet, eller for å skjønnmale lidelse, men for å vise at verdigheten av, eller meningen med, et liv ikke er enkle, målbare størrelser.

Spørsmålet om vi bør avstå fra aktiv behandling av enkelte sykdomstilstander med usikker/dårlig prognose hos barn, er ikke begrenset til kreft. I de senere årene har det foregått en stor offentlig debatt om behandlingsinnsatsen for barn født med trisomi 13 eller trisomi 18, tilstander der flertallet dør tidlig i første leveår og utviklingsprognosen for de få som overlever er begrenset. Historisk har det vært medisinsk konsensus for å begrense tilbudet til disse barna til palliativ omsorg. Men foreldrene til noen slike barn, og også helsepersonell, har argumentert for at en slik holdning er diskriminerende i forhold til andre med psykisk utviklingshemning.

Innenfor det barnemedisinske fagmiljøet har man også vært uenige om hvor aktiv man skal være i behandling av de mest umodne premature. Noen dør, noen overlever med sekveler, og noen overlever til gode liv. Vår evne til å forutsi resultatet for det enkelte barnet er begrenset. Hvilken betydning skal den usikkerheten få for behandlingsvalget? Liknende tenkning kan appliseres på barn med CNS-svulster. Svulsttype, lokalisasjon av svulst og noen genetiske markører gir prognostisk informasjon, men man har et stykke å gå før prognoser kan stilles med full sikkerhet. Gruppen har tenkt at det ville være viktig å lære av erfaringene til de familiene som har vært gjennom behandling av slik sykdom. Det hadde derfor vært ønskelig med å ha en foreldrerepresentant med i gruppen, men som tidligere beskrevet, lot dette seg ikke gjøre.

Grovt sett kan man dele barn med CNS-svulst i to grupper av pasienter med ulik prognose, både med tanke på overlevelse og risikoen for sekveler. Noen pasienter har svulster hvor man ikke vil kunne overleve på lengre sikt, men for de fleste av disse barna vil stråle- (og ev. annen) behandling gi god symptomlindring og forlengelse av livet - oftest ikke lenge nok til å oppleve sekveler av strålebehandling. Et eksempel på dette er pasienter med glioblastom. Den andre gruppen har svulsttyper med ganske godt håp om kurasjon med dagens behandling, men kan få betydelige sekveler. Et eksempel på sistnevnte er barn med medulloblastom hvor man vil kunne oppnå 80% helbredelse, men bestrålingen må omfatte hele CNS-akse og mange vil etter hvert få sekveler og plager.

Skulle man stille seg spørrende til behandling av barn med glioblastom eller andre inkurable svulsttyper med kort forventet overlevelse, kunne spørsmålet kanskje være: «Er det riktig å plage dem med behandling når de allikevel ikke lever så lenge? Kanskje vi bare skulle satse maksimalt på lindrende behandling i den tiden de får?» Skulle man vurdere dette spørsmålet mot de etiske grunnprinsippene, ville en slik vinkling kanskje være å spørre om skaden ved det vi gjør blir mer tungtveiende enn det gode vi avstedkommer. En annen vinkling med utgangspunkt i rettferdsprinsippet kunne være å spørre om de ressursene som brukes til en (tross alt) begrenset forlengelse av livet kunne gjort mere gavn for en annen pasient/gruppe. Arbeidsgruppen heller klart i retning av å tenke at det livet disse barna får, gir åpning for viktige medmenneskelige verdier. Både foreldrene, evt. søsken, besteforeldre og andre i familien får anledning til å gi kjærlighet og yte omsorg. Barnet selv vil kunne oppleve å være elsket og kunne gi kjærlighet tilbake. Gruppen ser også muligheten for at noen familier som

står i denne fortvilende situasjonen erkjenner at de om ikke så alt for lenge vil miste barnet, og derfor opplever byrden som mye tyngre enn de er i stand til å bære. De kortsiktige stråleinduserte plagene de syke barna opplever er oftest håndterbare, og de fleste opplever at strålebehandlingen gir symptomlindring. Det bør være rimelig å tilby stråleterapi som et livsforlengende tiltak dersom livskvaliteten anses rimelig god. Dette vil gjelde barn som vi vet ikke kan kureres for sin sykdom, barn som har en sykdom hvor langtidsoverlevelsen forventes å væres såpass begrenset at langtidsbivirkning av strålebehandling er usannsynlig, og barn der lokalisasjonen av svulsten ikke er for kritisk, bør det være rimelig å tilby stråleterapi som et livsforlengende tiltak dersom livskvaliteten anses rimelig god.

Når det gjelder barn med medulloblastom er det slik at flertallet kureres, men at mange dessverre lever sitt liv videre med akkumulerende og etter hvert ofte betydelige funksjonsutfordringer. I en artikkel av Kevin Krull et al (1) ser man at i gruppen som hadde fått kraniospinalstråling er forekomsten av «severe impairment», dvs. alvorlig skade eller seneffekter generelt høy. Pasientene i denne oversikten ser ut til å ha vært diagnostisert og behandlet senere i barnealderen enn de helt unge som står i fokus for denne gruppens arbeid. Man må derfor forvente at det går enda dårligere med de helt små barna (se nedenfor). Den store tankeutfordringen ser likevel ut til å være at andelen barn som scorer i eller i nærheten av normalområdet, ikke er bagatellmessig liten. Det betyr at hvis man skulle avstå fra strålebehandling av denne typen, ville ikke så rent få av de som derved kom til å dø, være mennesker som kunne hatt et «godt liv». Det får stor betydning for denne diskusjonen hvordan man forholder seg til foresatte/foreldre. De må være med i beslutningsprosessen, men med en klar bevissthet om at ikke alle foreldre ønsker å utøve barnets autonomi på en slik måte at de eksplisitt gjøres ansvarlige for beslutninger. Hvordan man skal gå fram for å balansere sannhetskravet med medmenneskelighet, vil kreve dyp refleksjon.

7. Senfølger etter bestråling av svulster i CNS

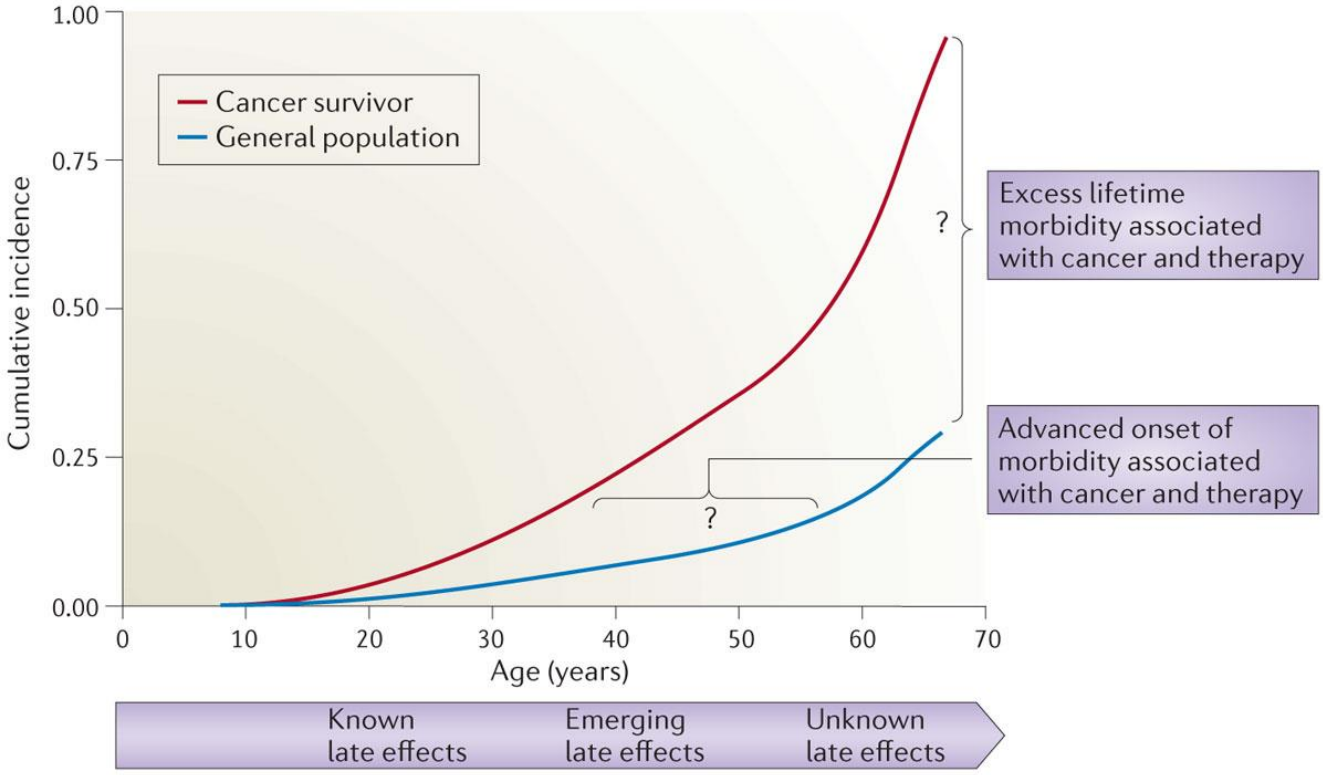
Kognitiv dysfunksjon og endokrinopati er de hyppigste bivirkningene av hjernestrålebehandling. Dette gjelder både om det gis enten CNS-akse strålebehandling, eller om man får fokale strålefelter mot viktige strukturer i hjernen, fremfor alt i hippocampus og hvit substans (2).

Mange barn og ungdommer som overlever hjernesvulstbehandling vil oppleve betydelige helserelaterte problemer. Allerede i 1969 publiserte Dr H.J.G. Bloom ved Royal Marsden Hospital, London, Storbritannia negative behandlingsrelaterte seneffekter på livskvalitet for barn behandlet av blant annet medulloblastom (3). Senere har man fått mer kunnskap om de uønskede seneffektene, dessverre ikke systematisk nok og heller ikke med særlig kunnskap om individuell sårbarhet (4, 5). I dette kapitlet må vi derfor være generelle i vår omtale av de ulike uønskede seneffektene.

Allment aksepterte risikofaktorer for å utvikle uønskede seneffekter etter strålebehandling er lav alder, høye stråledoser, bestråling av store kroppsvolum og spesielt strålesensitive organer (for eksempel hjerne). På bakgrunn av den økte kunnskapen og de økte mulighetene

ikke minst innen genetikk, inkludert den økende bruken av helgenomsekvensering, har mange studier undersøkt vertsgenetiske prediktorer for behandlingsrelatert toksisitet hos kreftoverlevere (6, 7). Man har for eksempel funnet at variasjon i DNA-reparasjonsgener kan være en risikofaktor for utvikling av kognitive svekkelser hos bl.a. de som har overlevd medulloblastom (6). De uønskede seneffektene inkluderer kognitive sekveler, hørselstap, vekst- og endokrine forstyrrelser, samt utvikling av sekundære primære neoplasmer (SPN) (5, 8).

Barn med CNS-svulster har også en betydelig økt risiko for sykelighet og død langt utover 5 år etter hjernesvulstdiagnosen sammenlignet med befolkningen generelt (9-11) (Figur 1). Sammenlignet med en alders- og kjønnstilpasset amerikansk befolkning var dødeligheten for barn og ungdommer som hadde blitt behandlet for CNS-svulst nesten 13 ganger høyere enn jevnaldrende 5 år fra diagnosetidspunktet. Overlevende etter for eksempel medulloblastom har en dødsrisiko som er 17 ganger større enn befolkningen generelt (12).



Figur 1. Leslie L. Robison and Melissa M. Hudson, Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities *(13). Nature Reviews.*

Ut over det man vet generelt om risiko for senfølger er det svært vanskelig å si sikkert hvilke konkrete følger CNS-akse bestråling, og for den saks skyld også fokal bestråling av hjernen, har å si for det enkelte barn. En eksplisitt absolutt aldersgrense har ikke vært praktisert i norsk klinisk praksis, men det har til nå vært faglig konsensus om at barn yngre

enn 3-5 år ikke skulle bli CNS-aksebestrålt. Vi tar derfor utgangspunkt i at hvis barnet er over 3-5 år vil gjeldende praksis videreføres, med mindre spesielle forhold tilsier at strålebehandling ikke anbefales eller iverksettes (selvfølgelig etter diskusjon med foreldre/foresatte). I praksis er denne betenkningen da knyttet til hvilke faktorer som skal vektlegges med tanke på eventuell strålebehandling for barn yngre enn 3-5 år. En del av bakteppet er at det i løpet av de siste årene har vært et antall norske barn yngre enn 3 år som har gjennomført protonbestråling.

8. Kognitive sekveler

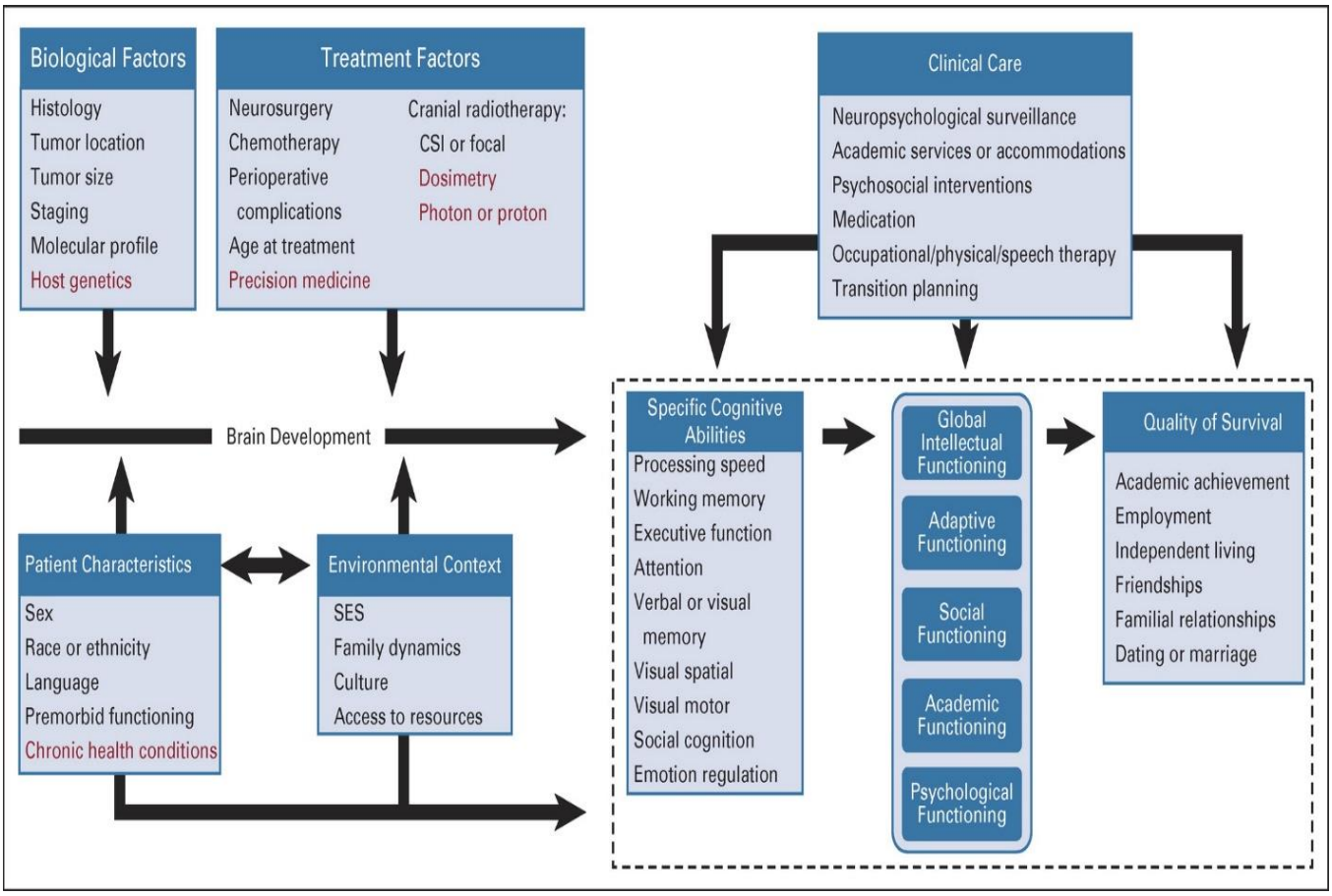
Det er velkjent at barn som behandles for hjernesvulst har økt risiko for kognitive og psykososiale senfølger etter behandling, dog i betydelig ulik grad avhengig av flere forhold (1, 14-16). Minst sekveler ses i gruppen barn som «bare» har vært gjennom kirurgisk behandling, spesielt nevnes lavgradig gliom (LGG) som den hyppigst forekommende pediatriske svulsttypen (ca. 40 % av hjernesvulstene hos barn) (17). Størst risiko for store sekveler, derav også kognitive, har barn som har vært gjennom omfattende adjuvant behandling, spesielt CNS-akse bestråling, i tidlige barneår (5, 15). Hjernen er i rask utvikling de første leveårene (0-3 år) og i denne perioden er også hjernen mest sårbar for senfølger etter sykdom/skade (18).

Kognitive senfølger etter behandling med stråling (og/eller kjemoterapi) kan ramme barnets evne til nylæring, ofte som følge av vansker med minnespenn/arbeidshukommelse og psykomotorisk tempo (6). Disse vanskene, samt andre spesifikke vansker som påvirker hvor effektivt hjernen bearbeider stimuli, kan påvirke utvikling av generell intellektuell funksjon, sosiale ferdigheter, og ha en negativ effekt på prestasjoner i skole og utdanning. I et langtidsperspektiv vil dette ha konsekvenser for grad av mestring, samfunnsdeltakelse og selvstendighet i voksenlivet (14). Av kognitive funksjoner som er av særlig betydning for fungering i voksenlivet, er evne til egenledelse sentralt (eksekutive funksjoner) (14, 15). Vansker med eksekutive funksjoner ses i liten grad i barneårene, men blir mer synlig og merkbart utover i tenårene etter hvert som det forventes større grad av evne til å organisere egen læring og selv å ta ansvar for gjøremål. Barnet «vokser inn i» vanskene. Jo eldre barna er ved behandlingstidspunkt, og jo mindre omfattende behandling de får, jo mindre er risikoen for et slikt forløp.

I tillegg til de konsekvensene adjuvant behandling kan ha på kognitiv utvikling, er fatigue en kjent senfølge som rammer mange, i større eller mindre grad. Etter hvert som overlevelsen etter barnekreft har økt, øker antallet som utvikler fatigue (19). For noen vil det påvirke hele oppveksten i høy grad, med store konsekvenser for deltagelse i skole og sosialt, og følgelig generell utvikling. Fatigue vil også i seg selv kunne ha en negativ effekt på kognitiv fungering i det daglige.

Mange ulike faktorer påvirker et barns utvikling. Oyefiades modell (Figur 2) (17) gir en god oversikt over påvirkningsfaktorer på utviklingen i tilknytning til kreftbehandling for barn, og hva som påvirker kognitive senfølger og livskvalitet, inkludert behandlingsrelaterte,

miljømessige faktorer og faktorer knyttet til karakteristika ved barnet. I rødt faktorer tilkommet i senere år som nyere forskning viser at kan påvirke behandlingseffekt på lenger sikt.



Figur 2 Ade Oyefiade et al. Cognitive Risk in Survivors of Pediatric Brain Tumors. J Clin Oncol 2021 Jun 1; 39 (16):1718-1726 *(17)*.

Når det gjelder skadepotensialet knyttet til strålebehandling, kan det generelt oppsummeres at omfanget av kognitive senfølger først og fremst påvirkes av målvolumets lokalisasjon, størrelse og stråledose, i tillegg til pasientens alder. Når det gjelder skadepotensialet knyttet til CNS-akse strålebehandling spesielt, er dette godt kartlagt og dokumentert for tradisjonell fotonbasert strålebehandling. Men medisinsk innovasjon og fremskritt også på dette området, aktuelt i denne sammenheng protonstrålebehandling, har ført til bedre behandling og redusert skadepotensiale etter CNS-strålebehandling av barn. Dette gjelder spesielt for gruppene med de hyppigst forekommende maligne pediatriske svulsttype medulloblastom og ependymom (6, 20).

Imidlertid er det foreløpig relativt lite forskningslitteratur om senfølger etter protonbestråling generelt, og enda mindre om risiko for senfølger spesifikt hos de yngste barna (< 5 år). Child et.al. (21) og Pulsifer et.al. (20) har begge sett på kognitive senfølger etter protonbestråling av barn henholdsvis > 5 år, og over og under 6 år. Child et.al. (22) finner at barn som er behandlet med fokal protonstråling har signifikant bedre prestasjoner

enn barn som er behandlet med fokal fotonstråling på oppgaver som stiller krav til ulike aspekter ved eksekutiv funksjon. Barna som var CNS-aksebestrålt med protoner hadde signifikant bedre prestasjoner på oppgaver som stiller krav til oppmerksomhet og evne til impulshemming enn de som var CNS-aksebestrålt med fotoner. Dose, boostområde samt baseline-resultat predikerte signifikant de nevropsykologiske resultatene. Ikke overraskende var det barn som gjennomgikk CNS-aksebestråling med fotoner som presterte svakeste på de nevropsykologiske oppgavene. Pulsifer et.al. (23) finner at for hele gruppen som ble protonbehandlet (både fokal- og CNS-aksebestråling) var IQ og adaptiv fungering innen normalområdet både ved baseline og follow-up. Den undergruppen som hadde gjennomgått CNS-aksebestråling var spesielt sårbare, og de yngste hadde størst reduksjon. De samme funnene er observert i en fase 2 studie utgående fra USA (Massachusetts) som har sett på langtidsfølger etter protonbestråling for medulloblastom (24).

Dette er funn som gir håp om at det for de yngste barna vil være mindre omfang av senfølger etter CNS-akseprotonbestråling enn det har vært med fotonbestråling. Imidlertid er det fortsatt lite sikker kunnskap om i hvilken grad og omfang skadepotensialet er minsket med tanke på utvikling på lang sikt for barn yngre enn 3 år. Det er per 2022 for lite forskning med hensyn på senfølger på de yngste barna etter slik behandling til å kunne uttale seg med sikkerhet om dette.

I vurderingen av hva som skal vektlegges når det skal tas beslutning om behandling for de yngste barna (< 3 år), der det mest inngripende er CNS-aksebestråling, er det derfor fortsatt de etiske betraktningene som bør være de mest tungtveiende, i nær dialog med foreldrene/foresatte. Risikofaktorer rundt mulige sekveler må komme tydelig frem. Det må gis nok tid til og ro rundt disse samtalene, og være åpent for diskusjon og tvil, men også komme klart frem at barnets egenverd ikke vil være definert av hvilke senfølger som eventuelt måtte komme. Tendensen de mest aggressive svulsttypene har til å residivere kan komplisere prediksjon og risikovurdering av sekveler på lang sikt, inkludert utvikling av kognitive funksjoner. Dette kan selvfølgelig ikke være utslagsgivende i en her-og-nå-vurdering av behandlingsvalg, men må også informeres om.

9. Endokrine følgetilstander

Endokrine og metabolske lidelser er blant de vanligste kroniske helsetilstandene de som overlever hjernesvulster opplever (25, 26). Strålebehandling kan skade hypothalamus, hypofysen, skjoldbruskkjertelen og gonadene, noe som kan resultere i endokrine mangler. I Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), som er en retrospektiv kohortstudie fra USA og Canada med longitudinell oppfølging, hadde 40–50 % av de overlevende minst én endokrin lidelse - en betydelig høyere forekomst sammenlignet med søsknene til pasientene (27).

Det er velkjent at forekomsten av endokrine lidelser øker med tiden etter at man ble bestrålt (28-30). Veksthormonmangel (GH) er den vanligste endokrine mangelen med en prevalens på 30–97 %, etterfulgt av gonadotropinmangel, og primær hypotyroidisme med prevalens 60 %. Mangel på adrenokortikotropt hormon (ACTH) er vanligvis den siste endokrinologiske

seneffekten som oppstår, og sees vanligvis som en del av panhypopituitarisme som opptrer hos 11 % (31). Det er en sterk sammenheng mellom total stråledose og utvikling av hypofysehormonmangel (32). Lavere doser (18–24 Gy) vil oftest forårsake isolert GH-mangel, mens høyere doser (> 60 Gy) ofte forårsaker panhypopituitarisme (32). Selv om hormonell insuffisiens kan inntreffe tidlig etter strålebehandling, skal man være klar over at det også kan komme sent og pasientene bør følges med kontroll av hormonell status livslangt (5).

10. Ototoksisitet

Sensorineuralt hørselstap er en mulig konsekvens av behandling med platinabasert cellegift (cisplatin og karboplatin) og strålebehandling (24, 33), og det er signifikant sammenheng mellom stråledose og forekomst av sensorineuralt hørselstap for pediatriske pasienter med hjernesvulster (34). I de norske nasjonale stråleterapiretningslinjene har man definert at cochlea bør få lavest mulig dose, helst under 30 Gy og bare dersom helt nødvendig for å oppnå svulstkontroll kan man gå over 45 Gy. Økende stråledoser til cochlea er forbundet med økende alvorlighetsgrad av hørselstap. Ototoksisitet fra platina manifesterer seg i utgangspunktet som bilateralt høyfrekvent sensorineuralt hørselstap, som øker i taleområde med økende kumulative doser platina (35). Platina-baserte legemidler utøver sin funksjon ved å forårsake DNA-kryssbinding, og mange forskjellige gener som er involvert i legemiddeltransport, metabolisme og DNA-reparasjon er involvert i utviklingen av platinatoksisitet (35). Hørselstap fra platina er permanent og et gradvis tap kan oppstå mange år etter avsluttet behandling. Det kan være en viss grad av genetiske faktorer eller individuell følsomhet for ototoksiske seneffekter, og noen publikasjoner har vist at genpolymorfismer kan spille en rolle i utviklingen av platinabasert ototoksisitet (36, 37).

Kombinasjonsbehandling som involverer både stråleterapi og platinabasert kjemoterapi bør derfor være godt koordinert og medføre et godt kontrollopplegg. Ikke minst skal man være oppmerksom på at hørselstap også bidrar til nedsatt tale- og språkutvikling, som videre negativt påvirker læring og skoleprestasjoner, psykososial og emosjonell status og livskvalitet.

11. Sekundære primære neoplasmer (SPN)

Strålebehandling er forbundet med økt relativ risiko for utvikling av SPN, godartede så vel som ondartede, inkludert sekundære ondartede hjernesvulster 5 år og mer etter diagnose (38). Den relative risikoen for SPN for pasienter behandlet for medulloblastom er beregnet til 4,3 (95 % KI, 3,3-5,5) (39), og det er viktig å merke seg at risikoen ikke når et platå eller synker 10 år etter behandling. CCSS-studien viste at overlevende som hadde mottatt stråledoser >50 Gy til svulster i sentralnervesystemet, hadde en kumulativ forekomst av sekundære primære neoplasmer i CNS på 7,1% (95% KI, 4,5-9,6) 25 år etter diagnosen sammenlignet med 1,0% (95 % KI, 0-2,3) for pasienter som ikke hadde fått bestråling mot CNS-svulst (40).

Fordi SPN er blant de mest alvorlige langsiktige seneffektene hos barn som behandles for hjernesvulster, er det avgjørende med livslang oppfølging – (også ut over 10 år) - for å beregne forekomsten nøyaktig og for å kunne behandle SPN optimalt.

12. Epilepsi

Epilepsi, som fremfor alt er til stede ved supratentorielle hjernesvulster, ses hos 24% av pediatriske hjernesvulstpasienter ved diagnosetidspunktet. Epilepsi er også forbundet med redusert kognisjon på diagnosetidspunktet (41).

13. Andre medisinske følgetilstander

Oftalmologiske komplikasjoner er ikke uvanlig etter stråleterapi og synstap eller blindhet kan oppstå. Forsinket hjernesvulstdiagnose som medfører langvarig økt intrakranielt trykk disponerer (42-44). Stråleindusert grå stær kan også svekke synet og kreve kirurgi.

Strålingsindusert cerebrovaskulær og kardiovaskulær toksisitet har en typisk latensperiode på mer enn 10-15 år fra førstegangs hjernesvulstdiagnose. De vanligste seneffektene innenfor dette området er perikarditt, koronarsykdom, diffus myokardfibrose, kardiale ledningsavvik og affeksjon av klaffeapparatet (45).

De som overlever behandling for tumor cerebri, spesielt de som har fått kraniale stråledoser høyere enn 30 Gy, har økt risiko for hjerneslag. Bowers et al. rapporterte at den relative risikoen for å oppleve hjerneslag for de som blir langtidsoverlevende etter tumor cerebri var 38 ganger høyere sammenlignet med deres søsken (46). Dersom de i tillegg hadde fått alkylerende kjemoterapeutika, økte risikoen til 78 ganger. Forhåpentligvis kan de kardiovaskulære forandringene minske drastisk når barn og ungdommer blir behandlet med protoner eller annen partikkelterapi (47).

14. Konklusjon

Arbeidsgruppen mener at ved strålebehandling av sped- og småbarn er det svært viktig å gjøre individuelle vurderinger. Viktige faktorer som spiller inn i vurderingen inkluderer pasientens alder, svulsttype og mulighet for langtidsoverlevelse, størrelse på og lokalisasjon for strålefeltet, stråledose og eventuelle andre pasientrelaterte faktorer. Videre er det helt avgjørende å informere og foreldre/foresatte om/i vurderinger som gjøres og bakgrunnen for disse. Gruppen konkluderer med at det er vanskelig og neppe riktig å sette faste nedre aldersgrenser for strålebehandling av barn med svulst i sentralnervesystemet. Det synes naturlig at man ved behov for CNS-aksebestråling skal være mer forsiktig med å gå lavt ned i alder enn ved bestråling av mindre, fokale målvolumer/svulster. Arbeidsgruppen finner det vanskelig å komme med tydelige anbefalinger, men ser det som naturlig at man som et utgangspunkt skal delta i internasjonale behandlingsprotokoller og da må vi forholde oss til aldersgrensene som er satt i disse protokollene. De fleste protokollene bruker grenser på 1år (for ATRT og ependymom) og 3-4 år (medulloblastom) for henholdsvis fokal og CNS-aksebestråling og det er rimelig at dette danner et utgangspunkt også i Norge. Det

understrekes at det like fullt er viktig å gjøre individuelle vurderinger og involvering/informering av foreldre/foresatte er svært vesentlig. Gruppen mener også at oppfølging av barn som bestråles i ung alder må struktureres og forbedres betydelig, det bør sannsynligvis etableres observasjonsstudier med livslang oppfølging. Man forutsetter at Nasjonal faggruppe for svulster i sentralnervesystemet hos barn arbeider opp mot norske myndigheter for å sikre ressurser til dette. Til sist oppmuntres fagmiljøet til å arbeide for harmonisering av praksis med andre land, først og fremst innenfor NOPHO-samarbeidet.

15. Referanser:

1. Krull KR, Hardy KK, Kahalley LS, Schuitema I, Kesler SR. Neurocognitive Outcomes and Interventions in Long-Term Survivors of Childhood Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(21):2181-9.
2. Acharya S, Guo Y, Patni T, Li Y, Wang C, Gargone M, et al. Association Between Brain Substructure Dose and Cognitive Outcomes in Children With Medulloblastoma Treated on SJMB03: A Step Toward Substructure-Informed Planning. J Clin Oncol. 2022;40(1):83-95.
3. Bloom HJ, Wallace EN, Henk JM. The treatment and prognosis of medulloblastoma in children. A study of 82 verified cases. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1969;105(1):43-62.
4. Chevignard M, Camara-Costa H, Doz F, Dellatolas G. Core deficits and quality of survival after childhood medulloblastoma: a review. Neurooncol Pract. 2017;4(2):82-97.
5. Stensvold E, Stadskleiv K, Myklebust T, Wesenberg F, Helseth E, Bechensteen AG, et al. Unmet rehabilitation needs in 86% of Norwegian paediatric embryonal brain tumour survivors. Acta Paediatr. 2020;109(9):1875-86.
6. Oyefiade A, Erdman L, Goldenberg A, Malkin D, Bouffet E, Taylor MD, et al. PPAR and GST polymorphisms may predict changes in intellectual functioning in medulloblastoma survivors. J Neurooncol. 2019;142(1):39-48.
7. Siegel BI, King TZ, Rupji M, Dwivedi B, Carter AB, Kowalski J, et al. Host Genome Variation is Associated with Neurocognitive Outcome in Survivors of Pediatric Medulloblastoma. Transl Oncol. 2019;12(7):908-16.
8. Christopherson KM, Rotondo RL, Bradley JA, Pincus DW, Wynn TT, Fort JA, et al. Late toxicity following craniospinal radiation for early-stage medulloblastoma. Acta Oncol. 2014;53(4):471-80.
9. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst. 2008;100(19):1368-79.
10. Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, Lancashire ER, Stiller CA, Jenney ME, et al. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. Jama. 2010;304(2):172-9.
11. Armstrong GT, Pan Z, Ness KK, Srivastava D, Robison LL. Temporal trends in cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. J Clin Oncol. 2010;28(7):1224-31.
12. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Huang S, Ness KK, Leisenring W, et al. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst. 2009;101(13):946-58.
13. Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. Nat Rev Cancer. 2014;14(1):61-70.
14. Puhr A, Ruud E, Anderson V, Due-Tønnessen BJ, Skarbø AB, Finset A, et al. Social attainment in physically well-functioning long-term survivors of pediatric brain tumour; the role of executive dysfunction, fatigue, and psychological and emotional symptoms. Neuropsychol Rehabil. 2021;31(1):129-53.
15. Stadskleiv K, Stensvold E, Stokka K, Bechensteen AG, Brandal P. Neuropsychological functioning in survivors of childhood medulloblastoma/CNS-PNET: The role of secondary medical complications. Clin Neuropsychol. 2020:1-26.

16. Pazzaglia S, Briganti G, Mancuso M, Saran A. Neurocognitive Decline Following Radiotherapy: Mechanisms and Therapeutic Implications. Cancers (Basel). 2020;12(1).
17. Oyefiade A, Paltin I, De Luca CR, Hardy KK, Grosshans DR, Chintagumpala M, et al. Cognitive Risk in Survivors of Pediatric Brain Tumors. J Clin Oncol. 2021;39(16):1718-26.
18. Scott HK, Cogburn M. Peer Play. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
19. van Deuren S, Penson A, van Dulmen-den Broeder E, Grootenhuis MA, van der Heiden-van der Loo M, Bronkhorst E, et al. Prevalence and risk factors of cancer-related fatigue in childhood cancer survivors: A DCCSS LATER study. Cancer. 2022;128(5):1110-21.
20. Pulsifer MB, Duncanson H, Grieco J, Evans C, Tseretopoulos ID, MacDonald S, et al. Cognitive and Adaptive Outcomes After Proton Radiation for Pediatric Patients With Brain Tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;102(2):391-8.
21. Child AE, Warren EA, Grosshans DR, Paulino AC, Okcu MF, Ris MD, et al. Long-term cognitive and academic outcomes among pediatric brain tumor survivors treated with proton versus photon radiotherapy. Pediatr Blood Cancer. 2021;68(9):e29125.
22. Child AE, Warren EA, Grosshans DR, Paulino AC, Okcu MF, Ris MD, et al. Long-term cognitive and academic outcomes among pediatric brain tumor survivors treated with proton versus photon radiotherapy. Pediatr Blood Cancer. 2021:e29125.
23. Pulsifer MB, Duncanson H, Grieco J, Evans C, Tseretopoulos ID, MacDonald S, et al. Cognitive and Adaptive Outcomes After Proton Radiation for Pediatric Patients With Brain Tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018.
24. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, Weyman E, Eaton BR, Sherry NA, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. Lancet Oncol. 2016;17(3):287-98.
25. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism as a consequence of brain tumours and radiotherapy. Pituitary. 2005;8(3-4):203-11.
26. Pradhan KR, Chen Y, Moustoufi-Moab S, Krull K, Oeffinger KC, Sklar C, et al. Endocrine and metabolic disorders in survivors of childhood cancers and health-related quality of life and physical activity. J Clin Endocrinol Metab. 2019.
27. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, Armstrong GT, Oeffinger KC, Stovall M, et al. Endocrine Abnormalities in Aging Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2016;34(27):3240-7.
28. Shalet SM, Beardwell CG, Morris-Jones PH, Pearson D. Pituitary function after treatment of intracranial tumours in children. Lancet. 1975;2(7925):104-7.
29. Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS, Feldt-Rasmussen U, Schmiegelow K, Hertz H, et al. Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study. Clin Endocrinol (Oxf). 2000;53(2):191-7.
30. Schmiegelow M, Lassen S, Weber L, Poulsen HS, Hertz H, Muller J. Dosimetry and growth hormone deficiency following cranial irradiation of childhood brain tumors. Med Pediatr Oncol. 1999;33(6):564-71.
31. Uday S, Murray RD, Picton S, Chumas P, Raju M, Chandwani M, et al. Endocrine sequelae beyond 10 years in survivors of medulloblastoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;83(5):663-70.
32. 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(2):87-94.
33. Paulino AC, Lobo M, Teh BS, Okcu MF, South M, Butler EB, et al. Ototoxicity after intensity-modulated radiation therapy and cisplatin-based chemotherapy in children with medulloblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;78(5):1445-50.
34. Hua C, Bass JK, Khan R, Kun LE, Merchant TE. Hearing loss after radiotherapy for pediatric brain tumors: effect of cochlear dose. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72(3):892-9.

35. Brock PR, Knight KR, Freyer DR, Campbell KC, Steyger PS, Blakley BW, et al. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. J Clin Oncol. 2012;30(19):2408-17.
36. Soliman SE, D'Silva CN, Dimaras H, Dzneladze I, Chan H, Gallie BL. Clinical and genetic associations for carboplatin-related ototoxicity in children treated for retinoblastoma: A retrospective noncomparative single-institute experience. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(5):e26931.
37. Turan C, Kantar M, Aktan C, Kosova B, Orman M, Bilgen C, et al. Cisplatin ototoxicity in children: risk factors and its relationship with polymorphisms of DNA repair genes ERCC1, ERCC2, and XRCC1. Cancer Chemother Pharmacol. 2019.
38. Strodtbeck K, Sloan A, Rogers L, Fisher PG, Stearns D, Campbell L, et al. Risk of subsequent cancer following a primary CNS tumor. J Neurooncol. 2013;112(2):285-95.
39. Stavrou T, Bromley CM, Nicholson HS, Byrne J, Packer RJ, Goldstein AM, et al. Prognostic factors and secondary malignancies in childhood medulloblastoma. J Pediatr Hematol Oncol. 2001;23(7):431-6.
40. Armstrong GT. Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study. Eur J Paediatr Neurol. 2010;14(4):298-303.
41. Irestorm E, Perrin S, Tonning Olsson I. Pretreatment Cognition in Patients Diagnosed With Pediatric Brain Tumors. Pediatr Neurol. 2018;79:28-33.
42. Rutka JT, Hoffman HJ. Medulloblastoma: a historical perspective and overview. J Neurooncol. 1996;29(1):1-7.
43. Albright AL, Adelson DP, Pollack IF. Principles and Pratice of Pediatric Neurosurgery: Thime; 1999. 596-8 p.
44. Schneider C, Ramaswamy V, Kulkarni AV, Rutka JT, Remke M, Tabori U, et al. Clinical implications of medulloblastoma subgroups: incidence of CSF diversion surgery. J Neurosurg Pediatr. 2015;15(3):236-42.
45. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. Hum Pathol. 1996;27(8):766-73.
46. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, McNeil E, Stovall M, Gurney JG, et al. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2006;24(33):5277-82.
47. Zhang R, Howell RM, Taddei PJ, Giebeler A, Mahajan A, Newhauser WD. A comparative study on the risks of radiogenic second cancers and cardiac mortality in a set of pediatric medulloblastoma patients treated with photon or proton craniospinal irradiation. Radiother Oncol. 2014;113(1):84-8.

Vedlegg 1 – Kommentar fra Hjernesvulstforeningen ved generalsekretær Rolf J. Ledal

Takk for et godt og grundig dokument. Jeg har brukt noe tid på reflektere rundt innholdet, spesielt de etiske sidene av det, og sammenholdt med erfaringskunnskap som er opparbeidet gjennom 55 år med egen medfødt intrakraniell sykdom og tilfeller de andre jeg kjenner til hos andre.

Jeg synes dokumentet viser at dette er en vanskelig sak å vurdere og tenker at en utfordring ved behandling som medfører stor risiko for kognitive senskader og annet som er av stor belastning/påvirkning i livet til pasienten som barn og voksen er noe som krever stor grad av innsikt hos foreldre og behov for samvalgsverktøy. Det beste samvalgsverktøyet vil nok være erfaringskunnskap fra andre som har gjennomgått behandlingen, noe som nok er forholdsvis lite tilgjengelig per i dag.

Livskvalitet og mestring som voksen vil måtte stå sentralt, også i Norge hvor vi dessverre mange steder ikke har et godt nok tilbud til mennesker med psykisk utviklingshemming og senskader etter behandling av sykdom i hjernen. Vurderingen av palliativ behandling vs behandling som redder liv må ta opp i seg både kjent kunnskap og en viss dose håp om fremtidige forbedringer innenfor hjelpemidler og utvikling av pasientens egne funksjoner og kognitivt nivå.

Jeg er tvilende til om pasienten selv vil reflektere i særlig grad over et liv i bolig med bistand som voksen, hvis det viser seg å være resultatet av behandling som redder liv, men medfører betydelig skade på hjernen. Ut fra et stoisk perspektiv tenker jeg at liv som kan reddes eller forlenges med en akseptabel livskvalitet hos pasienten må forsøkes reddet med tilgjengelig midler, selv om det medfører redusert livskvalitet. For barn som ikke kjenner en annen tilværelse vil dette neppe oppleves som tap av funksjon, og livet vil kunne fylles med gode opplevelser ved nødvendig grad av tilrettelegging. Det samme med familiens samlede behov gjennom avlastning, hjelpemidler og tilrettelegging.

I de tilfeller hvor et ungt liv skal utsettes for svært omfattende behandling som gir store senvirkninger i tillegg til umiddelbar uopprettelig skade på hjernen og funksjoner, tenker jeg at det er best å kun utføre palliativ behandling etter å ha avtalt dette med foreldrene. Sett opp mot barn med psykisk utviklingshemming og som ikke har en dødelig lidelse, men samme funksjonsnedsettelse vil dette være et etisk dilemma. Jeg mener uansett at det vil være en større belastning for pasienten og familien å skulle leve i en forlenget, men likevel kort periode, med livskvalitet som er svært lav og hvor familiens liv settes på vent mens pasienten fortsatt er i live. Noen ganger kommer døden som et hvitt flagg. Dette kan være svært vanskelig å akseptere for de involverte, men hvis jeg skulle valgt et kortere liv med bedre livskvalitet enn et lengre liv med stor sykdomsbelastning, så hadde nok jeg valgt et kortere og innholdsrikt liv med så gode opplevelser som mulig fremfor et liv med smerter og store begrensninger, når livet uansett vil være over om ikke så alt for mange år.

Som dere skjønner, så har jeg ikke så mye å tilføre dere i denne sammenhengen. Jeg tenker at valgene om behandling vil måtte basere seg på verdier hos behandler og familie, og den empiri som er tilgjengelig. Absolutte grenser blir i den sammenheng vanskelig å sette, og utprøvende behandling for å etablere ny kunnskap må således også ha den strengeste etiske vurdering.