

# Síðkomnar og langvinnar aukaverkanir eftir hvítblæðismeðferð í æsku

## Ágrip

Valur Helgi Kristinsson<sup>1</sup>,

Jón R. Kristinsson<sup>2</sup>,

Guðmundur Kr. Jónmundsson<sup>2</sup>,

Ólafur Gísli Jónsson<sup>3</sup>,

Árni V. Þórsson<sup>1,3</sup>,

Ásgeir Haraldsson<sup>1,2</sup>

**Inngangur:** Fyrir 30 árum var hvítblæði í flestum tilvikum banvænn sjúkdómur í börnum. Síðan þá hefur árangur meðferðar batnað til muna og nú ná 65-75% bata. Mikilvægt er því að þekkja langtímaáhrif hvítblæðis og hvítblæðismeðferðar.

**Sjúklingar:** Þrjátíu og eitt barn greindist með hvítblæði á árunum 1981-1990 og náði rannsóknin til 20 þeirra. Meðalaldur við rannsókn var 16 ár og átta mánuðir (16:8) og meðaltími frá meðferðarlokom var 8:3.

**Aðferðir:** Rannsóknin fór fram á Barnaspítala Hringins og Heyrnar- og Talmeinastöð Íslands. Upplýsingum var safnað um hæð, þyngd, heyrn, árangur í skóla, blóðhag, mótéfnir og starfsemi innkirtla, nýrna, hjarta, lifrar og lungna.

**Niðurstöður:** Sjúklingarnir reyndust að meðaltali 0,48 staðalfrávikum undir áætlaðri markhæð. Fimm voru yfir kjörþyngd þegar rannsókn fór fram en enginn við greiningu. Styttingarbrott vinstra slegils allra þeirra sem mældir voru var innan eðlilegra marka. Tveir höfðu greinilega loftvegaþrengingu. Tveir höfðu skerta heyrn sem ekki var hægt að skýra sem hávaðaskemmd. Nokkur frávik voru á aðal mótéfnaflokkum og í 12 einstaklingum var IgG2 lækkað. Sex höfðu þurft lestrarsérkennslu í skóla. Þrír þurfa á hormónameðferð að halda. Engin teljandi óregla fannst á blóðhag eða starfsemi hjarta, lifrar eða nýrna.

**Umræður:** Áhrif á hæð og þyngd eru merkjanleg en eru þó ekki klínískt markverð fyrir hópinn. Áhrif á innkirtlastarfsemi og árangur í skóla eru greinilegust. Þrátt fyrir umtalsverða lækun á sumum mótéfnaflokkum er sjúkingunum ekki hættara við sýkingum. Erfitt reyndist að meta áhrif á lungu og heyrn. Þessar niðurstöður eru sambærilegar við erlendar rannsóknir og sýna að nauðsynlegt er að fylgja börnum sem læknað hafa af hvítblæði markvisst eftir í langan tíma.

## Inngangur

Á Norðurlöndunum greinast á hverju ári rúmlega 6000 börn 15 ára og yngri með krabbamein. Af þeim eru 32% með hvítblæði og 27% með heilaæxli. Nýgengi krabbameina í börnum á Norðurlöndunum er því 14,6 af hverjum 100.000 börnum (1). Á Íslandi greinast að meðaltali átta börn með krabbamein ár hvert, þar af þrjú með hvítblæði.

Börn fá nær eingöngu bráðahvítblæði, í 85% til-

## ENGLISH SUMMARY

Kristinsson VH, Kristinsson JR, Jónmundsson GK, Jónsson ÓG, Þórsson ÁV, Haraldsson Á

### Late and long-term effects of leukaemia treatment in childhood

Læknablaðið 2002; 88: 13-8

**Introduction:** The treatment of childhood leukemia has improved substantially over the last decades and now 65-75% of the patients recover. With increasing number of survivors it is important to know the long-term and late effects of leukemia and leukaemia treatment.

**Patients:** Of the 31 children diagnosed with leukemia in Iceland from 1981 to 1990, twenty were enrolled in the study. Average age at enrollment was 16 years and 8 months (16:8) and average time since treatment ended was 8:3.

**Methods:** The study was carried out at the Children's Hospital at the University Hospital Iceland where patients were examined and data was gathered on height, weight, hearing, cognitive functions, blood values, immunoglobulins and renal, endocrine, heart, liver and respiratory functions.

**Results:** The children studied were on average 0.48 standard deviations below target height and their body-mass index was higher at the time of study than at diagnosis. Two children had obvious obstructive lung disease. No abnormalities were found in complete blood count nor heart, liver or kidney functions. Two patients were found to have impaired hearing not attributable to acoustic trauma. In some cases abnormal values were found in immunoglobulin classes and 12 patients had decreased serum IgG2. Six needed remedial reading lessons. Three patients needed hormone replacement therapy.

**Discussion:** Minor impact on height and weight was found but the effects on lungs and hearing were inconclusive. Despite markedly decreased serum IgG2 the patients were not more prone to infections. The most obvious effects were on the endocrine system and performance at school. We conclude that the sequelae of childhood leukemia treatment in Iceland are significant and long-lasting, underlining the necessity of a careful long-term follow-up.

**Keywords:** *child, leukemia, long-term effects.*

**Correspondence:** Ásgeir Haraldsson. E-mail: [asgeir@landspitali.is](mailto:asgeir@landspitali.is)

fella er um brátt eitilfrumuhvítblæði að ræða (acute lymphoblastic leukaemia; ALL) og um 15% eru bráð mergfrumuhvítblæði (acute nonlymphoblastic leuk-

<sup>1</sup>Læknadeild Háskóla Íslands, <sup>2</sup>Barnaspítali Hringins, Landspítala Hringbraut, <sup>3</sup>Barnadeild Landspítala Fossvogi. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Ásgeir Haraldsson Barnaspítala Hringins, Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík. Sími: 5601000. Netfang: [asgeir@landspitali.is](mailto:asgeir@landspitali.is)

**Lykilorð:** börn, hvítblæði, hvítblæðismeðferð, síðkomnar aukaverkanir.

aemia; ANLL). Einstaka barn fær þó langvinnt mergfrumuhvítblæði (chronic myelocytic leukaemia; CML) (1). Nýgengi sjúkdómsins er hæst hjá tveggja til þriggja ára gömlum börnum og helmingur þeirra barna sem fá brátt eitilfrumuhvítblæði er yngri en fimm ára við greiningu (2).

Fyrir rúmlega 30 árum var brátt eitilfrumuhvítblæði banvænt í svo til öllum tilfellum (3). Um miðjan sjöunda áratuginn tókst að lengja líf sjúklinga til muna og jafnvel lækna þá í einstaka tilfellum (3). Síðan hefur krabbameinsmeðferð barna, einkum hvítblæðis meðferð, fleytt fram og Norðurlandþjóðirnar, þar með talið Ísland, hafa náð góðum árangri á þessu sviði. Nú má gera ráð fyrir að 65-75% barna sem greinast með brátt eitilfrumuhvítblæði á Norðurlöndunum læknist (4).

Með bættem árangri meðferðar hafa síðkomnar aukaverkanir hennar orðið æ ljósari. Áhrifin koma einkum fram á vexti barna (5-12), hormónajafnvægi (4, 5, 9, 12) og ónæmiskerfi (13-15). Meðferðin virðist einnig auka líkur á öðrum krabbameinum (4, 16) og skaðleg áhrif hafa fundist á hjarta (17, 18), nýru (12) og lifur (19). Ennfremur hafa komið í ljós margvísleg áhrif á andlegan þroska barnanna (4, 16, 20, 21). Áhrifanna gætir einkum hjá þeim börnum sem hafa fengið geislameðferð á höfuð en lyfjameðferð, sjúkdómurinn sjálfur, slæmt næringarástand, félagslegar aðstæður og margt fleira á eflaust einnig þátt í þessum áhrifum.

Góður árangur meðferðarinnar leiðir til þess að einn af hverjum 1000 einstaklingum á aldrinum 20-29 ára er nú læknaður af krabbameini í æsku (16). Hópurinn er stór og undirstrikar nauðsyn þess að rannsaka vel langtímaáhrif krabbameinsmeðferðar hjá börnum og unglingum.

### Sjúklingar og aðferðir

*Sjúklingar:* Börn sem greindust með hvítblæði á árunum 1981-1990 og eru enn á lífi var boðin þátttaka í rannsókninni. Meðferðin var samkvæmt gildandi staðli frá NOPHO (Nordic Society for Pediatric Haematology and Oncology) (2, 22) nema hjá einum sjúklingi sem fékk Berlin-Frankfurt-Münster meðferð (23).

*Aðferðir:* Hver þátttakandi kom einu sinni til þrisvar á Barnaspítala Hringins þar sem sjúkrasaga var skráð og gerð almenn læknisskoðun. Blóðrannsóknir voru framkvæmdar nema í þeim tilvikum þar sem samskonar mælingar höfðu farið fram innan árs.

Hæð sjúklinga var mæld og eldri tölur fengnar úr sjúkraskýrslum. Staðalfrávik hæðar miðað við staðla sem voru í notkun á Íslandi var reiknað út við greiningu og síðan árlega næstu fimm ár og við rannsókn (33). Meðalstaðalfrávik hæðar allra sjúklinganna var reiknað út fyrir hvern tímupunkt og fundinn mismunur við greiningu og við rannsókn. Við úrvinnslu gagna var sjúklingum skipt þrívægis í tvo hópa til að

meta áhrif kyns, aldurs við greiningu ( $\leq 6$  ára eða  $> 6$  ára) eða kröftugleika meðferðarinnar (eingöngu lyfjameðferð eða lyfjameðferð auk miðtaugakerfisgeislunar eða beinmergsskipta). Hæð fullvaxinna einstaklinga var borin saman við markhæð (meðalhæð foreldra að viðbættum 6,5 cm ef um stráka er að ræða en að frádregnum 6,5 cm hjá stúlkum). Eðlilegt er talið að lokahæð sé markhæð  $\pm 8,5$  cm.

Sjúklingarnir voru vegnir og þyngd leiðrétt fyrir hæð með því að reikna út þyngdarstuðul (BMI; body mass index =  $\text{þyngd}(\text{kg})/\text{hæð}(\text{m})^2$ ) við greiningu, lok meðferðar og við rannsókn. Sjúklingar töldust yfir kjörþyngd ef þyngdarstuðull var hærri en 25  $\text{kg}/\text{m}^2$ .

Blóðmynd var skoðuð og ASAT, ALP,  $\gamma$ GT og LD auk  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ , kreatínins og urea voru mæld í blóðvatni. Almenn þvagrannsókn og smásjárskoðun var gerð á þvagi.

Hormónin FT4, TSH, LH, FSH, prólaktín, kortísól og testósterón eða östradíól voru mæld í blóðvatni. Sólarhringsmagn kortísóls í þvagi var mælt ef blóðþéttni reyndist lág. Styrkur IGF-1 og IGF-BP3 (insulin-like growth factor og insulin-like growth factor binding protein) í blóðvatni var einnig mældur til að meta magn og virkni vaxtarhormóna. Þá voru mæld ónæmisglóbúlín G, A, M og E auk undirflokkar IgG.

Þátttakendur eða foreldrar þeirra voru spurðir um árangur í skóla og hvort þörf hafi verið fyrir sérkennslu og í hvaða fagi. Eingöngu var stuðst við mat barns eða foreldris á árangri í skóla til að fá grófa mynd af hugrænu ástandi.

Sextán þátttakendur fóru í blásturspróf (spirometry) og niðurstöður bornar saman við normalgildi.

Hjörtu 12 þátttakenda voru ómskoðuð og styttingarbrot vinstra slegils ((LVEDD-LVESD)/LVEDD  $\times 100\%$ ) borið saman við normalgildi (25).

Nítján börn gengust undir heyrnarmælingu og skoðun háls-, nef- og eyrnalæknis á Heyrnar- og talmæinastöð Íslands.

Tölfræðileg úrvinnsla fór fram með t-prófi í Excel 97.

### Niðurstöður

Tuttugu og fjórum einstaklingum, sem greindust með hvítblæði á árunum 1981-1990 og eru enn á lífi, var boðin þátttaka í rannsókninni. Rannsóknin náði til 20 þeirra, 12 drengja og átta stúlkna. Tvö voru stödd erlendis, eitt neitaði þátttöku og ekki náðist í eitt þeirra. Fimmtán (75%) höfðu fengið brátt eitilfrumuhvítblæði, fjögur (20%) brátt mergfrumuhvítblæði og eitt langvinnt mergfrumuhvítblæði. Eitt barn hafði heilkenni Turners. Meðalaldur við rannsókn var 16 ár og átta mánuðir (16:8) (miðgildi 17:9, bil 7:4-26:11). Meðalaldur við greiningu var rúmlega sex ár (miðgildi 5:7, bil 0:5-13:10). Meðferðin tók frá hálfu ári upp í rúmlega þrjú ár og að meðaltali voru átta ár og þrjár mánuðir frá því að sjúklingarnir höfðu lokið

meðferð þar til rannsóknin fór fram (miðgildi 9:1, bil 4:1-12:6). Geislun á höfuð fengu fjórir, þrír höfðu farið í beinmergsskipti og af þeim fékk einn fulla líkamsgeislun.

**Hæð:** Niðurstöður útreikninga á staðalfrávikum hæðar eru birtar í töflu I. Við greiningu voru sjúklingarnir að meðaltali 0,25 staðalfrávikum undir meðalhæð. Munurinn jókst eftir því sem leið á meðferðina og við rannsókn voru þeir 0,73 staðalfrávikum undir meðalhæð. Staðalfrávik hæðar jókst því að meðaltali um 0,48 ( $\pm 1,08$  miðað við 90% vikmörk). Stúlkur töpuðu hlutfallslega mun meira af áætlaðri hæð en piltar, eða 0,94 staðalfrávikum á móti 0,17. Munurinn á staðalfráviksbreytingu stúlkna og piltar var 0,77 staðalfrávik ( $\pm 0,68$  miðað við 90% vikmörk,  $p=0,07$ ). Þátttakendur sem greinst höfðu fyrir sex ára aldur (11 sjúklingar) töpuðu að meðaltali 0,41 staðalfrávikum en þeir sem greindust eftir sex ára 0,56 staðalfrávikum og munurinn milli hópanna því 0,15 staðalfrávik ( $\pm 0,10$  miðað við 90% vikmörk,  $p=0,73$ ). Þeir sem fengu lyfjameðferð auk miðtaugakerfisgeislunar eða beinmergsskipta (sjö sjúklingar) töpuðu 0,57 staðalfrávikum en þeir sem eingöngu fengu lyfjameðferð töpuðu 0,42, munurinn er 0,15 staðalfrávik ( $\pm 0,12$  miðað við 90% vikmörk,  $p=0,76$ ).

**Þyngd:** BMI jókst að meðaltali um 6,1 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 5,9$  miðað við 90% vikmörk) frá því meðferð hófst og þar til rannsókn fór fram, frá 16,0 kg/m<sup>2</sup> uppí 22,1 kg/m<sup>2</sup>. Fimm sjúklingar voru yfir kjörþyngd við rannsókn en enginn við greiningu.

**Blóðmynd, lifur og nýru:** Engin teljandi frávik fundust á blóðmynd eða starfsemi nýrna. Einn sjúklingur hafði hækkun á  $\gamma$ GT og einn bæði á  $\gamma$ GT og ASAT.

**Heyrn:** Heyrnarskerðing fannst hjá þremur af níttján. Hjá einum þeirra mátti rekja heyrnarskerðinguna til hávaðaskemmda.

**Lungu:** Mæling tókst hjá sextán þátttakendum. Einn hafði merki um herpusjúkdóm og tveir um teppu en sex voru á mörkunum að greinast með lungnateppu.

**Hjarta:** Hjartaómun var gerð á 12 sjúklingum. Styttingarbrot vinstra slegils þeirra voru á bilinu 30,1-44,0% (34,2% að meðaltali).

**Vessabundið ónæmi:** Margvísleg minniháttar frávik í aðalflokkum fundust, þrír voru með hækkun á IgE, tveir þeirra höfðu þekktu sögu um frjóðofnæmi. IgA var hækkað í fjórum og IgG í einum. Truflanir á undirflokkum IgG voru greinilegar, tveir höfðu lækkun á IgG1 og einn hafði hækkun. Tólf höfðu lækkun á IgG2 og fimm á IgG3.

**Innkirtlastarfsemi:** Í þremur einstaklingum var IGF-1 lækkað en IGF-BP3 allra var eðlilegt. Lækkað TSH og hækkað FT4 fannst hjá einum þátttakenda sem er í meðferð með skjaldkirtilshormónum. Einn var með hækkun á TSH og einn lækkun en báðir voru með eðlilegt FT4. Ein var barnshafandi þegar mæling

**Table I.** The table shows age at diagnosis, type of treatment and standard deviation of height

Boys		H-SD							
Age at diagnosis (yr:mon)	Treatment	At diagnosis	+1yr	+2yr	+3yr	+4yr	+5yr	Time of study	$\Delta$ H-SD
1:11	C	-2.0	-2.5	-1.5	-2.0	-2.0	-2.0	-1.0	1
2:2	C	-0.50	-1.0	-0.75	-0.75	-1.0	-0.50	-1.0	-0.5
2:3	C+BMT	-1.0	-1.25	-0.75	-0.50	-1.0	-0.50	-1.0	0
3:3	C	-1.0	-0.50	-1.5	-0.50	-1.25	-1.0	-0.25	0.75*
3:4	C+CRT	0.0	-0.75	-1.0	-0.50	-0.25	-0.25	0.50	0.5
4:1	C	0.75	0.0	-0.25	0.0	0.25	0.0	0.25	-0.5*
5:1	C	1.0	1.5	0.5	0.0	0.0	0.0	0.75	-0.25*
5:3	C	0.0	-0.50	-0.50	-0.50	-0.50	0.0	-1.5	-1.5*
5:11	C	2.0	1.0	1.0	1.0	1.25	1.5	0.50	-1.5
6:9	C	-1.0	-1.25	-1.25	-1.75	-1.25	-0.50	-1.0	0*
7:4	C	-0.75	-1.0	-1.0	-1.0	-1.25	-1.25	-1.25	-0.5*
12:5	C+CRT	-0.50	-1.0	-1.0	-1.0	-0.75	-0.25	0.0	0.5*
	<b>Average</b>	<b>-0.25</b>	<b>-0.60</b>	<b>-0.67</b>	<b>-0.63</b>	<b>-0.65</b>	<b>-0.40</b>	<b>-0.42</b>	<b>-0.17</b>
Girls		H-SD							
Age at diagnosis (yr:mon)	Treatment	At diagnosis	+1yr	+2yr	+3yr	+4yr	+5yr	Time of study	$\Delta$ H-SD
0:5	C	0.0	-0.25	-0.50	-1.5	-1.75	-1.5	-2.0	-2.0
4:10	C+BMT	1.5	1.5	1.25	1.5	1.5	1.5	1.0	-0.50
6:4	C	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0	0.0**
7:2	C+CRT	0.50	0.0	-0.25	0.0	0.0	-0.25	-1.5	-2.0*
7:4	C	0.50	1.25	1.0	0.75	1.0	0.50	0.50	0.0*
8:1	C+BMT+TBI	0.0	-0.75	-1.0	-1.5	-1.75	-2.0	-2.0	-2.0*
12:4	C+CRT	0.50	0.25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-0.5*
13:10	C	-1.0	-1.25	-1.5	-1.5	-1.5	-1.5	-1.5	-0.5*
	<b>Average</b>	<b>-0.25</b>	<b>-0.41</b>	<b>-0.63</b>	<b>-0.78</b>	<b>-0.81</b>	<b>-0.91</b>	<b>-1.19</b>	<b>-0.94</b>

(H-SD) at diagnosis, the next 5 years thereafter and at the time of study.

C= chemotherapy, CRT= cranial radiation therapy, BMT=bone marrow transplantation, TBI= total body irradiation.

\*Patient full-grown.

\*\*Patient has Turner's syndrome.

var framkvæmd og östradíól og prólaktín því hækkuð. Ein hafði lækkun á prólaktíni og hækkun á bæði FSH og LH, hún hefur heilkenni Turners og er á meðferð með kynhormónum. Hún hefur einnig fengið vaxtarhormónamedferð. Ein hafði mikla lækkun á östradíóli og hækkun á prólaktíni, FSH og LH og þarf á kynhormónamedferð að halda (tafla II).

**Hugrænt ástand:** Af 20 börnum voru sex sem höfðu þurft eða töldu sig hafa þurft á sérkennslu að halda, allir við lestur. Sex kvörtuðu undan erfiðleikum við einbeitingu og fimm töldu árangur sinn í skóla ekki góðan. Nokkur skörun var á milli hópanna en samtals voru níu börn af 20 með frávik í einum eða fleiri þáttum.

**Annað:** Einn sjúklingur hefur fengið varanlegan hármassi vegna búsuflanmedferðar og annar er með flogaveiki sem rekja má til aðgerða á höfði sem gera þurfti vegna ýrummyglusveppasýkingar (aspergillosis) í heila í kjölfar lyfjameðferðar. Enginn einstaklinganna hefur greinst með annað krabbamein.

## Umræða

Sjúklingarnir virðast missa nokkuð af hæðarvexti vegna meðferðarinnar. Þeir missa þó ekki nema um fjóra sentimetra að meðaltali og allir nema tveir, hvortvegja stúlkur, náðu sinni markhæð. Önnur

**Table II.** The results of measurements of hormone concentrations. Abnormal values are shown in bold type and the arrow indicates whether they are elevated or decreased.

Patient no	IGF-1 (µg/L)	IGF-BP3 (µg/L)	TSH (mU/L)	FT4 (pM)	E2 (pM)	Testosterone (nM)	Prolactin (µg/L)	FSH (U/L)	LH (U/L)	Cortisol (nM)	Age	Time of blood sampling
1*	304	3400	1.17	11	<b>5810</b> ↑	–	<b>16.8</b> ↓	0.7	0.2	239	19	14
2	313	3785	1.14	13	–	18.5	–	3.5	7.0	318	19	14
3**	168	3695	0.01↓	37	–	<0.4	7.7	1.5	0.1	163	8	14
4	–	–	1.76	11	–	0.7	10.5	2.4	0.9	207	12	15
5	118	2295	1.55	11	–	<0.4	6.8	1.1	0.2	140	8	14
6	650	4620	1.19	11	–	22.8	<b>27.5</b> ↓	3.3	2.2	555	20	9.30
7	388	2330	1.63	12	–	14.2	6.1	2.5	3.1	256	19	14
8	579	4691	1.55	12	–	12.1	8.6	1.3	1.4	140	12	8
9	<b>94</b> ↓	1648	1.4	13	<50	–	18.8	1.4	<0.1	188	7	12
10	472	3410	1.34	12	–	15.6	18.5	3.0	1.3	572	20	14
11	240	2413	1.94	12	171	–	7.7	2.7	3.7	597	26	10
12	573	3680	1.26	17	224	–	14.2	1.5	0.8	263	14	15
13	<b>273</b> ↓	3700	1.80	13	272	–	9.2	3.4	2.1	346	18	13
14***	<b>131</b> ↓	2699	<b>4.90</b> ↓	11	261	–	8.2	6.5	0.6	331	19	12
15****	412	4842	1.82	14	68	–	<b>7.3</b> ↓	<b>22.6</b> ↓	<b>5.2</b> ↓	167	17	15
16	477	3657	<b>0.46</b> ↓	11	–	16.5	10.8	1.5	2.6	364	16	13
17	239	2472	3.64	10	<b>&lt;50</b> ↓	–	<b>50.8</b> ↓	<b>39.3</b> ↓	<b>8.3</b> ↓	521	11	15
18	747	3835	1.7	11	–	10.2	9.0	1.7	0.4	160	16	12
19	526	3909	1.67	18	–	16.5	10.9	7.4	2.9	280	18	14
20	304	4336	2.08	12	–	34.9	14.1	8.5	2.8	683	22	9.30

IGF: insulin-like growth factor, IGF-BP3: insulin-like growth factor binding protein, TSH: thyroid stimulating hormone, FT4: free T4, E2: oestradiol, FSH: follicle-stimulating hormone, LH: luteinising hormone.

\* Patient was pregnant.

\*\* Patient is receiving thyroxin.

\*\*\* Patient has Turner's syndrome and has received growth hormone and is receiving estrogen.

\*\*\*\* Patient has received growth hormone and is receiving estrogen.

þeirra hefur heilkenni Turners og hin er, þrátt fyrir að vera tæpum tólf cm undir sinni markhæð, 165,5 cm sem er meðalhæð kvenna á Íslandi.

Rannsóknir hafa sýnt að miðtaugakerfisgeislun veldur varanlegum skemmdum á heiladingli sem seytir minna afvaxtarhormóni og því dregur úr vexti. Aftur á móti hægir lyfjameðferð ein og sér aðeins tímabundið á vexti og áhrif hennar á lokahæð eru hverfandi (5-9).

Í rannsókn okkar kom ekki fram teljandi munur á því hvort þátttakendurnir greindust fyrir eða eftir sex ára aldur né heldur hvort þeir fengu eingöngu lyfjameðferð eða lyfjameðferð auk miðtaugakerfisgeislunar eða beinmergsskipta. Það kom hins vegar á óvart að svo mikill munur reyndist vera á stúlkum og piltum. Stúlkurnar misstu umtalsvert meiri hæð en piltarnir og engin einhlít skýring hefur fundist á því. Þekkt er að stúlkur í krabbameinslyfjameðferð geti hafið kynþroska fyrr en aðrar stúlkur (5) sem gæti verið hluti af skýringunni. Hafa verður þó í huga að stúlkurnar eru ekki nema átta talsins og skekkjumörk því nokkur. Þrjár stúlkur misstu 2 staðalfrávik, ein þeirra var eini sjúklingurinn sem fékk fulla líkamsgeislun og önnur var ekki nema fimm mánaða þegar hún greindist.

Áhrif meðferðar á innkirtla eru greinileg. Einn sjúklingur þarf meðferð með skjaldkirtilshormóni og þrjár þurfa kynhormónameðferð og tveir þeirra auk þess vaxtarhormón. Önnur stúlkanna sem þurfti bæði á vaxtar- og kynhormónum að halda var sú eina sem fékk fulla líkamsgeislun. Hin hefur heilkenni Turners og þarf hormónameðferð vegna þess og í

raun er ekkert sem bendir til að meðferðin hafi skaðað innkirtlastarfsemi hennar. Þeir þrjár sjúklingar sem höfðu lækkun á IGF-1 eru allt stúlkur. Ein hefur heilkenni Turners eins og fram er komið og er fjórum staðalfrávikum undir viðmiðunarhæð og hefur verið meðhöndluð með vaxtarhormónum. Hinar tvær eru báðar tveimur staðalfrávikum undir viðmiðunargildum og hefur hvorug þeirra hlotið neina meðferð með vaxtarhormónum, önnur þeirra fékk miðtaugakerfisgeislun en hin ekki. Hjá mörgum þeirra sem ekki þurfa á meðferð að halda fundust smávægileg frávik frá normalgildum sem krefjast nánara eftirlits. Enn er óútkljáð hvort vaxtarhormónaskortur hefur áhrif á heilsu og líðan manna eftir að vexti lýkur. Eðlilegt er því að fylgjast með þessum einstaklingum með tilliti til vaxtarhormónagjafar síðar.

Offita er snemmkomin og síðbúin aukaverkun og sterar valda þar miklu (10, 11, 16). Samkvæmt niðurstöðum rannsóknarinnar eru 25% yfir kjörþyngd nú en enginn við greiningu. Sú skilgreining sem notuð var á kjörþyngd leiðir af sér að 35% allra eru yfir kjörþyngd. Skýringin á þyngdaraukningunni er því að öllum líkindum sú að sjúklingarnir eru of léttir við greiningu en ekki að þeir fitni óhóflega mikið af völdum meðferðarinnar.

Skaðvænleg langtímaáhrif meðferðarinnar á blóðmynd og starfsemi nýrna virðast lítil sem engin. Einn hafði hækkun á  $\gamma$ GT sem rekja má til flogaveikilyfja sem hann tekur. Sá þátttakandi sem hafði hækkun bæði á  $\gamma$ GT og ASAT hefur heilkenni Turners en vel er þekkt að slíkir einstaklingar hafi hækkunir á lifrarsímum. Hafa ber þó í huga að venjulegar lifrarsímum.



prufur eru ekki besta aðferðin til að meta langtíma-áhrif lyfjameðferðar á lifur (19).

Áhrif krabbameinsmeðferðar á heyrn hafa lítið verið rannsökuð. Þessir sjúklingar fá mikið af sýklyfjum sem sum hver geta valdið skemmdum á innra eyra og heyrnarskaði er því mögulegur. Af þeim 19 sjúklingum sem fóru í heyrnarpróf reyndust tveir hafa merki um heyrnarskaða sem ekki var hægt að skýra á annan hátt en sem hugsanlegar afleiðingar meðferðarinnar. Lítið er vitað um nákvæma tíðni slíkra heyrnarskemmda og því erfitt að meta hvort þetta sé óeðlilega mikill fjöldi.

Á óvart kom að svo margir hefðu merki um lungnateppu þar sem þekkt áhrif geislunar og metótrexats eru fyrst og fremst lungnaherpa. Tveir sjúklingar hafa staðfesta lungnateppu og sex að auki hafa nokkur merki um sjúkdóminn. Ef til vill mætti álykta að orsakirnar fyrir teppunni sé aukin tíðni lungnasýkinga í þessum einstaklingum vegna skaða á ónæmiskerfi þeirra. Þessir sjúklingar hafa hins vegar ekki sögu um endurtekna sýkingar. Einungis einn sjúklingur hafði merki um herpusjúkdóm og voru þau mjög væg.

Áhrif krabbameinsmeðferðar á hjarta eru vel þekkt. Anthracýclín og skyld lyf hindra vöxt hjarta-vöðvafrumna og auka líkur á hjartabilun og geta jafnvel leitt til dauða. Áhrifin eru háð skömmtum og gættir í mörg ár eftir meðferðarlök. Þótt flestir sem hafa fengið slíka meðferð séu enn einkennalausir eftir 15 ár eru skemmdirnar til staðar (17, 18). Í rannsókninni reyndust allir hafa eðlilegt styttingarbrot og voru án einkenna um hjartasjúkdóm. Það ber þó að hafa í huga að mæling á styttingarbroti við áreynslu getur leitt í ljós skemmdir þó ekkert sjáist við hvíldarmælingu (18).

Vitað er að styrkur mótefna í blóði sjúklinga lækkar á meðan á hvítblæðis meðferð stendur. Lækkunin virðist þó einungis vara tímabundið og flestir ná aftur fyrri styrk mótefna eftir að meðferð lýkur, mishratt þó eftir tegund mótefna (13, 14). Erfitt er að túlka niðurstöðurnar sem fengust við mótefnamælingarnar. Frávik á aðalflokkum voru óveruleg en á óvart kom hversu mikil frávikin voru á undirflokkum IgG og þá sérstaklega IgG2. Sjúklingarnir hafa ekki sögu um endurtekna sýkingar nú og því virðist þýðing þessarar lækkunar vera minniháttar. Engu að síður eru niðurstöðurnar athyglisverðar og benda til þess að fylgjast verði vel með mótefnaframleiðslu þessara sjúklinga. Mælingar á sértækum mótefnum, til dæmis gegn þeim sjúkdómum sem bólusett er fyrir, svo sem heitusótt og mislingum, gætu ef til vill varpað betur ljósi á þá þýðingu sem þetta getur haft. Það hefur sýnt sig að þótt magn mótefna í blóði sé aftur orðið eðlilegt getur verið skortur á sértækum mótefnum (13, 15).

Óvenju margir sjúklinganna þurfa á sérkennslu að halda og er mjög mikilvægt að skólayfirvöldum sé

gerð grein fyrir þessu því þau börn sem hafa lifað af krabbamein eru fleiri í almenna skólakerfinu en heyrnarskert, sjónskert eða mjög fötluð börn (20). Erfitt er að draga afgerandi ályktanir af niðurstöðum okkar hvað þetta atriði varðar. Einstaklingarnir eru fáir og auk þess á misjöfnum aldri. Niðurstöður okkar renna þó stöðum undir það álit að meðferðin hafi nokkur áhrif á námsárangur. Hafa ber einnig í huga að árangur í skóla einn og sér er mjög gróf nálgun á áhrifum meðferðarinnar á hugræna hæfni sjúklinganna og best væri að leggja víðtæk taugasálfræðileg próf fyrir börnin eins fljótt og auðið er eftir að þau greinast sem síðan væri hægt að bera saman við seinni tíma prófanir eftir að meðferð er lokið.

Þar sem hópurinn er nokkuð misleitur er erfitt að bera niðurstöðurnar beint saman við erlendar rannsóknir. Þótt hópurinn sé ekki stór gefa niðurstöðurnar allgóða mynd af gerð og tíðni síðkominna og langvinnra aukaverkana og virðast þær sambærilegar niðurstöðum frá öðrum löndum. Greinilegt er að þær aukaverkanir sem lýst er í erlendum rannsóknum má einnig finna hérlendis og því nauðsynlegt að fylgja þeim sem læknast hafa af hvítblæði í æsku náði eftir í langan tíma.

#### Þakkir

Við viljum þakka þátttakendum fyrir þeirra framlag. Auk þess þökkum við Gillian Holt og Erlu Maríu Kristinsdóttur fyrir veitta aðstoð, Heyrnar- og talmæinastöð Íslands fyrir heyrnarmælingar, Gunnlaugi Sigfússyni fyrir framkvæmd og túlkun niðurstaðna ómskoðunar á hjarta og Birni Árdal fyrir hjálp við framkvæmd og túlkun niðurstaðna blástursprófa.

Styrktarfélag Krabbameinssjúkra barna og Kristínarsjóður styrktu rannsóknina.

#### Heimildir

1. Nordic society of pediatric haematology and oncology (NOPHO). Childhood cancers in the nordic countries. Report on the epidemiologic and therapeutic results from registries and workgroups. NOPHO annual meeting, Stockholm 1996.
2. Gustafsson G, Garwicz S, Hertz H, Johannesson G, Jonmundsson G, Moe PJ, et al. A population-based study of childhood acute lymphoblastic leukemia diagnosed from July 1981 through June 1985 in the five Nordic countries. Incidence, patients characteristics and treatment results. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 781-8.
3. Burchenal JH, Murphy ML. Long-term survivors in acute leukemia. *Cancer Res* 1965; 25: 1491-4.
4. Ochs J, Mulhern R. Long-term sequelae of therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1994; 7: 365-76.
5. Moëll C, Marky I, Hovi L, Kristinsson J, Rix M, Moe PJ, et al. Cerebral irradiation causes blunted pubertal growth in girls treated for acute leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22: 375-9.
6. Kirk JA, Raghupathy P, Stevens MM, Cowell CT, Menser MA, Bergin M, et al. Growth failure and growth-hormone deficiency after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1987; 1(8526): 190-3.
7. Groot-Loonen JJ, Otten BJ, van't Hof MA, Lippens RJJ, Stoeltinga GBA. Influence of treatment modalities on prepubertal growth in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1995; 12: 343-53.
8. Crowne EC, Wallace WH, Gibson S, Moore CM, White A, Shalet SM. Adrenocorticotrophin and cortisol secretion in children after low dose cranial irradiation. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 297-305.

9. Shalet SM, Beardwell CG, Twomey JA, Jones PH, Pearson D. Endocrine function following the treatment of acute leukemia in childhood. *J Pediatr* 1977; 90: 920-3.
10. van Dongen-Melman JE, Hokken-Koelega ACS, Hählen K, de Groot A, Tromp CG, Egeler RM. Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Res* 1995; 1: 86-90.
11. Odame I, Reilly JJ, Gibson BE, Donaldson MD. Patterns of obesity in boys and girls after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1994; 71: 147-9.
12. Liesner RJ, Leiper AD, Hann IM, Chessels JM. Late effects of intensive treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplasia in childhood. *J Clin Oncol* 1994; 12: 916-24.
13. Haraldsson Á, de Vaan GAM, van Dijk WJ, Bakkeren JAJM, Weemaes CMR. Light chain ratios and concentrations of immunoglobulins G, A, and M in childhood common acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11: 83-90.
14. De Vaan GAM, van Munster PJJ, Bakkeren JAJM. Recovery of immunefunction after cessation of maintenance therapy in acute lymphoblastic leukemia (ALL) of childhood. *Eur J Pediatr* 1982; 139: 113-7.
15. Smith S, Schiffman G, Karayalcin G, Bonagura V. Immuno-deficiency in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Münster therapy. *J Pediatr* 1995; 127: 68-75.
16. Meadows AT, Hobbie WL. The medical consequences of cure. *Cancer* 1986; 58: 524-8.
17. Mäkinen L, Mäkipernaa A, Rautonen J, Heino M, Pyrhönen S, Laitinen LA, et al. Long-term cardiac sequelae after treatment of malignant tumors with radiotherapy or cytostatics in childhood. *Cancer* 1990; 65: 1913-7.
18. Yeung ST, Yoong C, Spink J, Galbraith A, Smith PJ. Functional impairment in children treated with anthracyclines for cancer. *Lancet* 1991; 337: 816-8.
19. Bessho F, Kinumaki H, Yokata S, Hayashi Y, Kobayashi M, Kamoshita S. Liver function studies in children with acute lymphoblastic leukemia after cessation of therapy. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 111-5.
20. Peckham VC, Meadows AT, Bartel N, Marrero O. Educational late effects in long-term survivors of childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatrics* 1988; 81: 127-33.
21. Ochs J, Mulhern R, Fairclough D, Parvey L, Whitaker J, Ch'ien L, et al. Comparison of neuropsychologic functioning and clinical indicators of neurotoxicity in long-term survivors of childhood leukemia given cranial radiation or parenteral methotrexate: A prospective study. *J Clin Oncol*; 9: 145-51.
22. Gustafsson G, Berglund G, Garwicz S, Hertz H, Jonmundsson G, Moe PJ, et al. A population-based study of children with standard risk acute lymphoblastic leukemia in the five nordic countries. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 104-9.
23. Riehm H, Gadner H, Henze G, Langermann HJ, Odenwald E. The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study, 1970-1976. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1980; 2: 299-306.
24. Burrows B, Cline MG, Knudson RJ, Taussig LM, Lebowitz MD. A descriptive analysis of the growth and decline of the FVC and FEV1. *Chest* 1983; 83: 717-24.
25. Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation* 1980; 62: 1054-61.

## Fræðigreinar íslenskra lækna í erlendum tímaritum

**Sendið heiti greinar, nöfn höfunda og birtingarstað. Almennt er miðað við greinar sem birst hafa á yfirstandandi og síðasta ári. Til glöggvunar verður íslenskra höfunda getið með fornafni þótt svo hafi ekki verið við birtingu.**

- Braybrook C, Warry G, Howell G, **Alfred Árnason, Árni Björnsson**, Moore GE, Ross MT, Stanier P. *Identification and characterization of **KLHLA**, a novel human homologue of the **Drosophila** kelch gene that maps within the X-linked cleft palate and ankyloglossia (CPX) critical region.* *Genomics* 2001; 72: 128-36.
- Braybrook C, Doudney K, Marçano ACB, **Alfred Árnason, Árni Björnsson**, Patton MA, Goodfellow PJ, Moore GE, Stanier P. *The T-box transcription factor gene **TBX22** is mutated in X-linked cleft palate and ankyloglossia.* *Nature Genetics* 2001; 29: 179-83.
- Braybrook C, Warry G, Howell G, Mandryko V, **Alfred Árnason, Árni Björnsson**, Ross MT, Moore GE, Stanier P. *Physical and transcriptional mapping of the X-linked cleft palate and ankyloglossia (CPX) critical region.* *Hum Genet* 2001; 108: 537-45.