

PROSJEKTOPPGAVE

Medisinsk fakultet, UiO



*Intracranial tumors in children in the first three years of life.
Clinical features, pathoanatomical spectrum and survival in 100
consecutive children operated from 1987 – 2008.*

Medisinstudent Linda Sefland

Veileder Tryggve Lundar

2011

INNHOLDSFORTEGNELSE

0 ABSTRACT

1 INTRODUKSJON

1.1 Forkortelser

1.2 Problemstilling

1.3 Hjernesvulst hos barn

1.3.1 Epidemiologi

1.3.2 Histologi

1.3.3 Lokalisasjon og biologi

1.3.4 Etiologi

1.3.5 Klinikk og symptomer

1.3.6 Behandling

1.3.7 Prognose og overlevelse

2 METODE

2.1 Materiale og metode

2.1.1 Klassifisering

2.1.2 Statistikk

2.1.3 Litteratur

2.1.4 Feilkilder

3 RESULTATER

3.1 Kjønn, alder og lokalisasjon

3.2 Histologi

3.3 Behandling

3.4 Debutsymptomer og funn

3.5 Overlevelse

4 DISKUSJON

5 KONKLUSJON

6 REFERANSER

7 VEDLEGG

7.1 Histologisk klassifisering

Intracranial tumors in children in the first three years of life. Clinical features, pathoanatomical spectrum and survival in 100 consecutive children operated from 1987 – 2008.

0 ABSTRACT

Purpose: This retrospective cohort study aims to describe the clinical features, pathoanatomical spectrum, treatments and survival in children from 0 up to 3 years of age when they underwent primary neurosurgery for intracranial central nervous system tumors at Oslo University Hospital, Rikshospitalet, between 1987 and 2008.

Patients and methods: The medical records of 100 consecutive children with intracranial tumors in the first three years of life were retrospectively analyzed. The patients were operated at Oslo University Hospital, Rikshospitalet during the years 1987 through 2008. Observation is from the date of primary surgery until either the time of death or 15th of December 2009. Average observation time is 8.14 years (ranging from 1 day to 22.68 years). Average age at primary surgery is 1.45 years. The total observed person-time of follow-up is 814.1 years. If all the children would have survived, the total potential observed person-time of follow-up would be 1066.3 years.

Results: Brain tumors were more common in the first year of life (n = 40) than in the second (n = 27) and third year of life (n = 33). Postoperative mortality (death within 30 days after primary surgery) was 5 %. Long-term survival was 73% for the whole group and increased with age at surgery, respectively 70%, 70.4% and 78.8% for children operated in first, second and third years of life. The number of discovered brain tumors in this age group was increasing from the period 1987 – 1998 to the second period from 1999 – 2008, mostly in the group of children with primary surgery in the first year of life. The male/ female - ratio was 1.0. 56 patients had supratentorial tumors, 43 had infratentorial tumors, and 1 patient had both supra- and infratentorial tumors. Regardless of age the three most common tumor types were astrocytoma (33%), PNET (22%) and choroid plexus tumors (18%). 38 children underwent repeated surgery, 49 were treated for accompanying hydrocephalus, 37 received non-surgical adjunctive therapy, of which 35 received chemotherapy, 8 radiotherapy, 1 HMAS and 4 gamma knife treatment. The overlap indicates that several patients received more than one type of non-surgical adjunctive therapy.

SAMMENDRAG

Mål: Denne retrospektive kohortstudien har som mål å beskrive de kliniske trekkene, patoanatomisk spekter, behandling og overlevelse hos barn fra 0 år og opp til 3 år som har gjennomgått primær nevrokirurgi for intrakraniell tumor i sentralnervesystemet ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet, mellom 1987 og 2008.

Pasienter og metode: Journalene til 100 konsekutive barn i de første tre leveår ble retrospektivt gjennomgått. Alle pasientene var operert ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet i perioden 1987 til 2008. Observasjonstid er fra dato for primærkirurgi og fram til enten dødstidspunkt eller 15.12.2009. Gjennomsnittlig observasjonstid er 8.14 år (varierende fra 1 dag til 22.68 år). Gjennomsnittlig alder ved primærkirurgi er 1.45 år. Totalt

antall observerte pasientår er 814.1 år. Hvis alle barna hadde overlevd fram til 15.12.2009 hadde totalt antall potensielt observerte pasientår vært 1066.3 år

Resultater: Hjernetumores var mer vanlig i første leveår (n = 40) enn i andre (n = 27) og tredje leveår (n = 33). Postoperativ mortalitet (død innen 30 dager etter primærkirurgi) var 5 %. Langtids overlevelse var 73% for hele gruppen, og økende med alder ved primærkirurgi, henholdsvis 70%, 70.4% og 78.8% for barn operert i første, andre og tredje leveår. Antall diagnostiserte hjernetumores i denne aldersgruppen var økende fra perioden 1987 – 1998 til den andre perioden fra 1999 – 2008, hovedsakelig i gruppen av barn med primærkirurgi i første leveår. Male- / female - ratio var 1.0. 56 pasienter hadde supratentorielle tumores, 43 hadde infratentorielle tumores og 1 hadde både supra- og infratentoriell tumor. Uavhengig av alderen var de tre vanligste tumortypene astrocytom (33%), PNET (22%) og choroid plexus tumor (18%). 38 barn har gjennomgått repetitiv kirurgi, 49 har blitt behandlet for hydrocephalus, 37 har mottatt ikke-kirurgisk tilleggsbehandling hvorav 35 fikk kjemoterapi, 8 strålebehandling, 1 HMAS og 4 gammaknivbehandling. Overlappingen indikerer at flere av pasientene har mottatt mer enn en type ikke-kirurgisk tilleggsbehandling.

1 INTRODUKSJON

1.1 Forkortelser

HMAS	Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte
CNS	Central nervous system
PNET	Primitive neuroectodermal tumor
DNET	Dysembryoplastisk neuroepithelial tumor
NF 1	Nevrofibromatose type 1 (Mb. Recklinhausen)
TS	Tuberøs sklerose
MR (MRI)	Magnetic resonance (imaging)
CT	Computer tomography
3vcs	3. ventrikulo-cisternostomi

1.2 Problemstilling

Dette er en kohortstudie som tar sikte på å kartlegge overlevelse, patoanatomisk spekter, de kliniske trekkene samt hvilke behandlingsformer som ble gitt 100 barn operert konsekutivt for hjernesvulst i de første tre leveår ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet i perioden 1987-2008. Totalt 100 konsekutive tilfeller.

1.3 Hjernesvulst hos barn

1.3.1 Epidemiologi

I Norge får årlig mellom 120 og 130 barn diagnostisert kreft, 1/3 får leukemi og lymfom, 1/3 rammes av svulster i sentralnervesystemet (CNS) og 1/3 av en rekke andre solide svulster [1]. Primær malign CNS tumor er den nest vanligste kreftformen hos barn, etter leukemier [2, 3]. Det er også den vanligste solide svulstform hos barn under 15 år [4-7]. Hjernesvulst generelt er litt hyppigere hos gutter enn hos jenter (1.2:1) [1].

Det har vært diskusjon rundt årsakene til økningen i antall diagnostiserte hjernesvulster [2, 8, 9]. Noen mener at økningen kan forklares av bedret diagnostikk [2, 9], mens andre hevder at det er en reell økt insidens [8]. En analyse av Lannering et al. basert på det svenske barnekreftregisteret viste ingen signifikant økning av CNS-svulster i perioden fra 1984 til 2005 hos barn med CNS-svulst < 15 år [10]. En annen studie, gjort av Samsø Schmidt et al. basert på de nordiske landenes kreftregistre observerte heller ingen statistisk signifikant økning i insidens av hjernesvulst hos barn (0 - 14 år). De fant at Norden har en av de høyeste insidensene i verden på 42/ million (årlig alders-standardisert insidens), men mener dette reflekterer kvaliteten på Nordens nasjonale kreftregistre, samt at helsetjenesten er gratis og at alle innbyggere får de samme diagnostiske og medisinske tilbud [11].

1.2.2 Histologi

I følge en stor verdensomspennende litteraturstudie av Larouche et al. viste det seg at de vanligste tumortypene i spedbarnsalderen i synkende rekkefølge var astrocytom (30.6%), medulloblastom (11.8%), ependymom (11.1%), plexus choroideus svulster (11.0%), PNET (7.8%) og teratom (4.9%) [12].

1.2.3 Lokalisasjon og biologi

Spekteret av hjernesvulster i spedbarnsalder og tidlig barndom er forskjellige fra de som sees hos eldre barn og hos voksne, både når det gjelder tumorlokalisasjon, biologisk atferd, kliniske og terapeutiske aspekter samt prognose [3, 13, 14]. Hos barn finner vi cirka 40 % av CNS - tumorene infratentorielt, 50 % supratentorielt og cirka 10% intraspinalt. Det er større

tendens til supratentoriell lokalisasjon i første leveår enn ellers i barneårene hvor infratentoriell lokalisasjon er dominerer [1, 3, 12, 14, 15]. Hjernesvulstene i spedbarnsalderen er oftere lokalisert til midtlinjen og i de fylogenetiske eldre strukturene i CNS som periventrikulærregion, hjernestamme og cerebellum. Guiffre kaller de "tumor brains" fordi svulstene ofte er store, slik at de ødelegger den normale anatomien [3]. Det er også slik at i de første leveårene har svulstene mer tendens til å være maligne enn hos eldre barn [1, 3, 14]. Man kan tenke seg at disse har en raskere veksthastighet enn de som for eksempel presenterer seg senere i barnelivet, men som kanskje har vært der siden fødselen.

1.2.4 Etiologi

Årsaken til hjernesvulst hos barn er ukjent. Man vet at visse syndromer som for eksempel neurofibromatose (NF) og tuberøs sklerose (TS), samt von Hippel Lindaus sykdom disponerer for å utvikle hjernesvulst. Man ser også økt risiko hos dem som har mottatt stråling mot hjernen [6]

1.2.5 Klinikk og symptomer

Hos spedbarn er symptomene noe annerledes enn hos eldre barn, og kan være sparsomme [6, 16]. Hos barn som har økende hodepine med kvalme og oppkast bør det vekkes mistanke om hjernesvulst. Mange barn kan gå flere måneder med forverrende hodepine og intermitterende oppkast som har blitt feildiagnostisert som gastroenteritt [6]. Symptomene kan inkludere irritabilitet, slapphet, kvalme og brekninger, "failure to thrive" og unormalt raskt økende hodeomkrets [6, 16]. Tegn på økt intrakranielt trykk kan være kvalme, brekninger, hodepine og stasepapiller, som er mest vanlig ved svulster i bakre skalleghrop og suprasellært [5]. Tumores i dette området kan gi hydrocephalus fordi drenering av cerebrospinalvæske hindres. I bakre skalleghrop er det også gjerne tegn på skade av lokale strukturer som hjernenerver, hjernestamme eller lillehjernen [4]. Hodepinen er ofte diffus, og det er hyppigere med hodepine hos barn med supratentorielle tumores [6]. I første leveår er for raskt økende hodeomkrets det vanligste tegnet [12]. Symptomer på økt intrakranielt trykk vil oftest komme sent hos spedbarn, hvor åpne fontaneller og suturer gjør mulig en kompensatorisk økning i kraniestørrelse. Epilepsianfall er hovedsakelig et symptom på svulster lokalisert supratentorielt [17].

1.2.6 Behandling

Målet med behandlingen er å fjerne tumoren med minst mulig skade på vitalt hjernevev. Hos de fleste barn med hjernesvulst vil man forsøke radikaloperasjon først. Ved fortsatt resttumor vil man eventuelt forsøke reoperasjon, og/eller supplere med stereotaktisk bestråling og cellegift. I alle fall må man operere for å få histologisvar, og histologisvaret bestemmer ofte videre behandling [6]. Man vil helst unngå å bestråle hjernen til barn under 3 år, da en umoden hjerne i vekst og utvikling kan få store senvirkninger av stråleterapi [4, 6]. Oppstår det hydrocephalus på grunn av svulstens obstruksjon av foramen Monroi, akvedukten eller fjerde ventrikel, og må denne behandles med enten tredjeventrikulostomi eller ventrikuloperitoneal shunt [4, 6].

1.2.7 Prognose og overlevelse

Albright skriver at selv om prognosen ved hjernesvulst er bedre hos barn enn hos voksne med hjernesvulst, er det tre utfordringer; hjernesvulstene blir ofte misforstått som uttrykk for noe annet (feildiagnostisert) eller diagnostisert sent fordi det er en sjelden sykdom, for det andre kan behandlingen skade hjernen som er under utvikling, og for det tredje er det vanskelig å gjøre forsøk/forskning på behandlingen da det er få pasienter i hver enkelt spesifikk histologisk tumortype. Hos barn ser man sjelden glioblastomer eller metastaser som er to

vanlige høymaligne tumores hos voksne [6]. Langtidsoverlevelse er en grov skala for å se på resultatet av behandlingen av barna med hjernesvulst, da intervensjonene kan ha uheldige effekter på hjernen [1, 18]. Resultatene for behandling av barn med intrakraniale svulster blir stadig bedre [4], men det er stor variasjon i ulike studier. I en oversikt gjort av Larouche varierer 1 og 5 års overlevelse på barn i 1. leveår fra henholdsvis 45% til 85% og 21% til 81%. De studiene som har fått funnet de beste resultatene har ofte større andel av svulster med mindre aggressiv biologisk atferd [12]. Lannering et. al fant 5-, 10- og 20-års overlevelse for barn under 15 år med CNS-svulst på henholdsvis 76% +/- 1%, 72 +/- 1% og 69 +/- 2%, hvor overlevelseshastighetene ikke bedret seg signifikant over tid. Samme studie fant at spedbarn (<1 år) hadde dårligere overlevelse (58.6 +/- 6%) enn barn som var over 10 år ved diagnosetidspunkt (77 +/- 2%; $p < 0.01$) [10].

2 METODE

2.1 Materiale og metode

Journalene til 100 konsekutive barn i de første tre leveår er gjennomgått retrospektivt. Alle barn operert for primær intrakranial hjernesvulst i perioden 1987 - 2008. Pasientene ble rekruttert fra den løpende operasjonsprotokollen ved Rikshospitalet. Det kan finnes barn som ikke er operert, men det vil være ytterst få, hvis noen. Tumorene utgår fra hjernevev, inkludert hjernenerver og hypofyse. Vi ekskluderte barn med svulster i ryggmarg og spinalkanalen, svulster på utsiden av skallen, metastaser og vaskulære malformasjoner. Diagnosen var basert på radiologi og histologi.

Barna har ulik observasjonstid – alle er observert fram dødsdato eller til datainnsamlingen ble avsluttet (15.12.2009). Siden dette er en retrospektiv studie ble ingen av barna i denne studien ”lost to follow-up”. Gjennomsnittlig observasjonstid er 8.14 år (varierende fra 1 dag til 22.68 år). Totalt antall observerte pasientår er 814.1 år. Hvis alle barna hadde overlevd fram til 15.12.2009 hadde totalt antall observerte pasientår vært 1066.3 år.

Informasjon om overlevelse ble innhentet fra Pims (Folkeregisteret). Vi brukte siste MR - undersøkelse for å registrere grad av tumorkontroll. Informasjon om pasientens debutsymptomer baseres på hva som ble beskrevet i pasientens innkomstnotat.

2.1.1 Klassifisering

Histologisk diagnose er hentet fra patologisvar i pasientens journal. Visse histologigrupper er slått sammen til felles grupper, se vedlegg. Med tanke på om barna hadde progressiv sykdom eller ikke er barna plassert i 4 ulike kategorier basert på siste MR-kontroll; ingen tegn til tumorrest eller residiv, tumorrest men ikke tegn til vekst, tumorrest som vokser og siste gruppe er de som har fått påvist residiv på MR.

2.1.2 Statistikk

Figurer er laget i Excel. Kaplan-Meier kurven (Figur 4) er utarbeidet av Pål Gunnar Larsson, seksjonsleder ved klinisk nevrofysiologisk seksjon, nevrokirurgisk avdeling, OUS.

2.1.3 Litteratur

Litteratur er funnet ved hjelp av søk i PubMed og UpToDate. Det er også brukt særtrykk av kapittel 43 fra boka ”Nevrologi – fra barn til voksen”. Se referanseliste.

2.1.4 Feilkilder

Det kan være feil oppstått i forbindelse med informasjonsuthenting fra pasientenes journaler. Det kan være at ikke alle pasientenes debutsymptomer ble tilstrekkelig beskrevet i

innkomstnotatet, og det kan derfor være skjevheter i fremstillingen av symptomer.

3 RESULTATER

3.1 Kjønn, alder og lokalisasjon

Kohorten består av 100 konsekutive barn i de første tre leveår operert for primær intrakraniell hjernesvulst i perioden 1987 - 2008. Observasjonstid er fra dato for primærkirurgi og fram til enten død tidspunkt eller 15.12.2009. Gjennomsnittlig observasjonstid er 8.14 år (varierende fra 1 dag til 22.68 år) Gjennomsnittlig alder ved første operasjon er 1.45 år. Totalt antall observerte pasientår er 814.1 år. Hvis alle barna hadde overlevd fram til 15.12.2009 hadde totalt antall potensielt observerte pasientår vært 1066.3 år

Hjernesvulst forekom hyppigere i første leveår (n = 40) enn i andre (n = 27) og tredje leveår (n = 33). Male/female - ratio er 1.0, og henholdsvis 1.11, 0.80 og 1.06 i første, andre og tredje leveår.

56 pasienter hadde supratentoriell primærtumor, 43 pasienter hadde infratentoriell tumor, mens 1 pasient hadde primærtumor som lå både supra- og infratentorielt. 55.4% av de supratentorielle svulstene var hos barn i første leveår, mens henholdsvis 21.4% og 23.2% var i andre og tredje leveår. 44.2% av de infratentorielle svulstene var hos barn i tredje leveår, mens henholdsvis 23.3% og 32.6% var i første og andre leveår. Supratentoriell/ Infratentoriell ratio er 3.1, 0.86 og 0.68 i henholdsvis første, andre og tredje leveår. Altså er andelen av de supratentorielle svulstene i første, andre og tredje leveår henholdsvis 75.6%, 46.2% og 39.4%, og andelen av de infratentorielle er henholdsvis 24.4%, 53.8% og 57.6%. 3% av svulstene i 3 leveår var lokalisert både supra- og infratentorielt.

3.2 Histologi

De tre hyppigste svulsttyper uavhengig av alder var astrocytom med 33 %, PNET med 22 % og plexus choroideus svulster med 18 %. I første leveår (n = 40) var astrocytomer, plexus choroideus svulster og PNET hyppigst med henholdsvis 35 %, 27.5 % og 20 %. I andre leveår (n = 27) var astrocytomer, ependymomer og plexus choroideus svulster hyppigst med henholdsvis 33.3 %, 22.2 % og 18.5 %. I tredje leveår (n = 33) sto astrocytomene og PNET for 30.3 % hver og tredje hyppigste tumor var teratom med 9.1 %. Mer detaljert oversikt over histologi i tabell 1.

Tre av barna med hjernesvulst har svulst som ledd i genetisk systemsykdom (NF 1 eller TS). To av barna har fått diagnosen Nevrofibromatose type 1 (NF 1). Hos ytterligere to barn hadde man mistanke om NF 1, men de hadde ikke nok diagnosekriterier. Det ene barnet med diagnosen NF 1 var en gutt primæroperert i første leveår for astrocytom grad I, som strakk seg fra orbita til chiasma opticus på høyre side. Gutten hadde cafe-au-lait flekker og exoftalmus høyre side. I tillegg til primærkirurgi har han mottatt ytterligere 1 kirurgisk reseksjon (ikke residiv), kjemoterapi og shunt. Han lever i dag men er blind bilateralt og har barneautisme. På denne gutten har vi observasjonstid på 4.3 år. Det andre barnet var en gutt operert i andre leveår for astrocytom grad II lokalisert suprasellært som affiserte chiasma og n. optici bilateralt. Denne gutten hadde også cafe-au-lait flekker i tillegg til irritabilitet/ uvelhet, for raskt økende hodeomkrets og trykksymptomer. Han har i tillegg til primærkirurgi blitt shuntet. I dag lever han med sequele i form av lett nedsatt syn, men fungerer fint sosialt og på skolen. På denne gutten har vi en observasjonstid på 19.1 år.

En pasient er diagnostisert med Tuberøs sklerose (TS), og ytterligere to barn var det mistanke om TS klinisk men det ble ikke påvist mutasjon. Barnet med diagnostisert TS er ei jente

operert for supratentorielt kjempecelleastrocytom som debuterte med venstresidig hemiplegi og epilepsi i tredje levedøgn. Hun lever i dag men har fortsatt venstresidig hemiplegi i tillegg til behandlingsresistent epilepsi, autisme og er psykisk utviklingshemmet. Vi har observasjonstid på 6.6 år på denne jenta.

Tabell 1: Hyppigheten av hjernesvulster (antall) med hensyn på histologi, alder, kjønn og lokalisasjon. *M = Male, F = Female, S = Supratentoriell, I = Infratentoriell.*

Histologi	Alle aldersgrupper	1. leveår	2. leveår	3. leveår	M/F (0-2år)	S/I (0-2år)
Astrocytom (totalt)	33	14	9	10	16/17	18/15
Grad 1	28	12	7	9	11/17	14/14
Grad 2	4	1	2	1	4/0	4/0
Grad 3	1	1	0	0	1/0	0/1
Grad 4	0	0	0	0	0/0	0/0
PNET (totalt)	22	8	4	10	10/12	8/13
Supra	8	3	2	3	0/8	8/0
Infra	13	5	2	6	9/4	0/13
Supra og Infra	1	0	0	1	1/0	1/1
Plexus choroideus (totalt)	18	11	5	2	9/9	17/1
Papillom	13	9	3	1	7/6	12/1
Carcinom	5	2	2	1	2/3	5/0
Ependymom	10	2	6	2	5/5	1/9
Kraniofaryngeom	4	3	1	1	1/3	4/0
Gangliogliom	4	1	1	2	3/1	3/1
Teratom	4	1	0	3	2/2	2/2
Kavernøst hemangiom	2	0	0	2	2/0	1/1
Melanocytom	1	0	0	1	1/0	0/1
Pleomorft xanthoastrocytom	1	1	0	0	1/0	1/0
DNET	1	0	1	0	0/1	1/0
Totalt	100	40	27	33	50/50	56/43

3.3 Behandling

Alle barna i denne studien ble førstegangsoperert for primær hjernesvulst i de første tre leveår. 62 barn ble operert 1 gang, 27 barn ble operert 2 ganger, 5 barn 3 ganger, 3 barn 4 ganger, 2 barn 5 ganger og 1 barn ble operert 6 ganger. Andel med repetitiv kirurgi (2 - 6 ganger) er 38 barn. Fem av barna med repetitiv kirurgi ble operert på nytt enten på grunn av en annen svulst enn den primære, eller to operasjoner for primærsvulsten (Tre med plexuspapillom, en med astrocytom og en med PNET lokalisert både supra- og infratentorielt). 35 av barna fikk kjemoterapi, 8 fikk konvensjonell stråleterapi, 4 fikk gammaknivbehandling, 1 fikk HMAS (stamcelletransplantasjon), 46 ble shuntet og 9 fikk tredjeventrikulocisternostomi (3vcs).

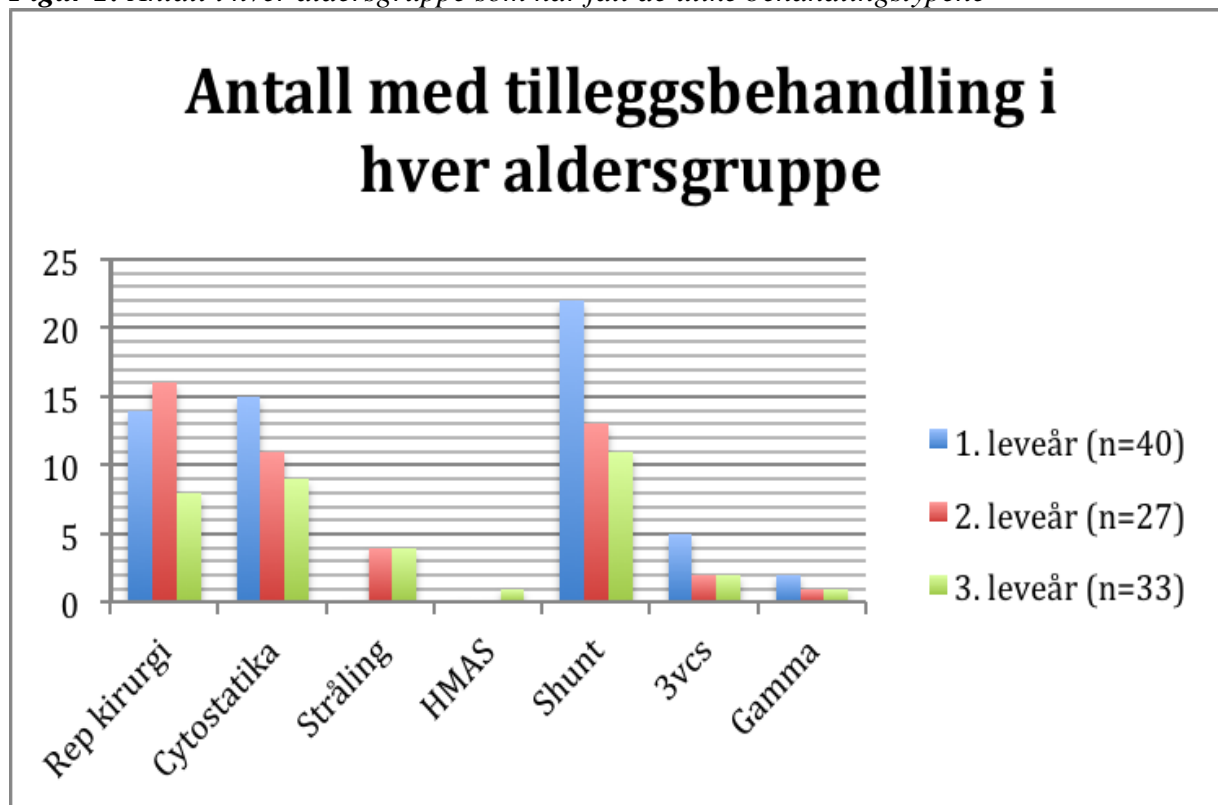
Tabell 2: Andel i hver histologigruppe som har fått x antall tilleggsbehandlinger i tillegg til primær kirurgi

Andel tilleggsbehandling i tillegg til primærkirurgi:							
Histologi:	0	1	2	3	4	5	6
<i>Plexus choroideus papillom</i>	(7/13) 53.8%	(3/13) 23.1%	(3/13) 23.1%				
<i>Plexus choroideus carcinom</i>	(1/5) 20%	(1/5) 20%	(1/5) 20%	(1/5) 20%	(1/5) 20%		
<i>Astrocytom I</i>	(13/28) 46.4%	(5/28) 17.9%	(8/28) 28.6%	(2/28) 7.1%			
<i>Astrocytom II</i>	(1/4) 25%	(1/4) 25%	(2/4) 50%				
<i>Astrocytom III</i>				(1/1) 100%			
<i>Astrocytom IV</i>							
<i>Ependymom</i>	(1/10) 10%	(2/10) 20%		(5/10) 50%		(1/10) 10%	(1/10) 10%
<i>Kraniofaryngeom</i>		(4/4) 100%					
<i>Gangliogliom</i>	(3/4) 75%	(1/4) 25%					
<i>PNET supra</i>	(1/8) 12.5%	(2/8) 25%	(1/8) 12.5%	(4/8) 50%			
<i>PNET infra</i>	(1/13) 7.7%	(1/13) 7.7%	(5/13) 38.5%	(4/13) 30.8%	(2/13) 15.4%		
<i>PNET supra og infra</i>				(1/1) 100%			
<i>Teratom</i>	(3/4) 75%	(1/4) 25%					
<i>Melanocytom</i>		(1/1) 100%					
<i>Kavernøst hemangiom</i>	(1/2) 50%		(1/2) 50%				
<i>Pleomorft xanthoastrocytom</i>		(1/1) 100%					
<i>DNET</i>		(1/1) 100%					
Totalt	(32/100) 32%	(24/100) 24%	(21/100) 21%	(18/100) 18%	(3/100) 3%	(1/100) 1%	(1/100) 1%

Tabell 3: Andel i hver histologigruppe som har fått de ulike tilleggsbehandlingene.

	HMAS	Cytostatika	Stråling	Gamma	Shunt	3vcs	Repetitiv kirurgi
<i>Plexus choroideus papillom</i>					30.8 %	7.7 %	23,1 %
<i>Plexus choroideus carcinom</i>		40 %		20 %	80 %	20 %	40 %
<i>Astrocytom I</i>		17.9 %	7.1 %		35.7 %	3.6 %	35.7 %
<i>Astrocytom II</i>		50 %			50 %		
<i>Astrocytom III</i>		100 %			100 %		100 %
<i>Astrocytom IV</i>							
<i>Ependymom</i>		60 %	40 %	20 %	50 %	20 %	80 %
<i>Kraniofaryngeom</i>					50 %		50 %
<i>Gangliogliom</i>					25 %		
<i>PNET supra</i>	12.5 %	75 %	12.5 %	12,5 %	50 %		37.5 %
<i>PNET infra</i>		92.3 %	7.7 %		69.2 %	30,8 %	38.5 %
<i>PNET supra og infra</i>		100 %			100 %		100 %
<i>Teratom</i>							
<i>Melanocytom</i>					100 %		100 %
<i>Kavernøst hemangiom</i>					50 %		50 %
<i>Pleomorft xanthoastrocytom</i>					100 %		
<i>DNET</i>							100 %

Figur 1: Antall i hver aldersgruppe som har fått de ulike behandlingstypene



3.4 Debutsymptomer og funn

Tabell 4: Debutsymptomer og funn

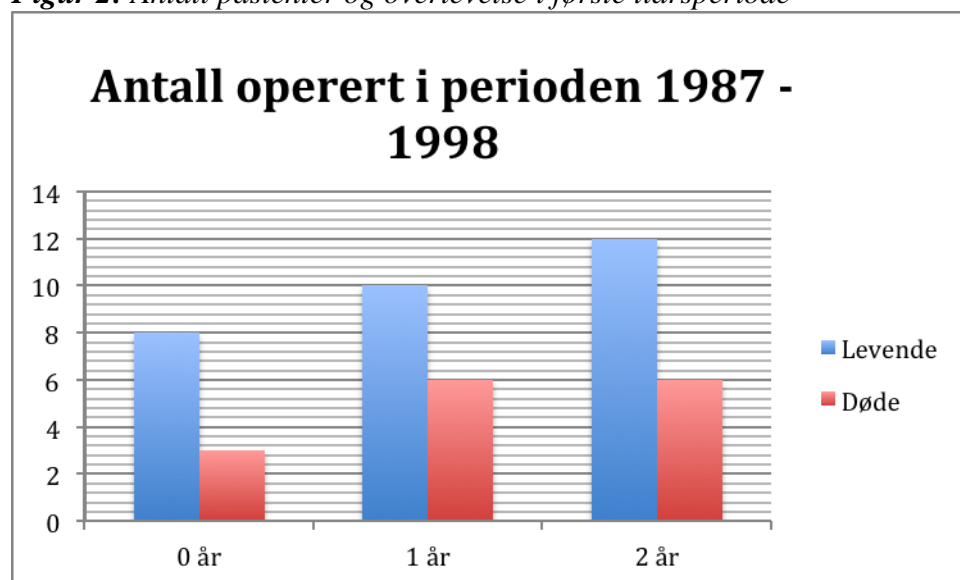
	Trykk	Før raskt økende hodeomkrets	Fokale nevrologiske utfall	Epilepsi - anfall	Irritabilitet / Uvelhet	Endokrine utfall	Failure to thrive	Ingen symptomer beskrevet
Supra (n = 56)	17.8 %	58.9 %	58.9 %	25 %	39,3 %	1.8 %	17.9 %	1.8 %
Infra (n = 43)	46.5 %	37.2 %	79.1 %	7 %	48.8 %		18.6 %	4.7 %
Supra og infra (n = 1)	100 %		100 %					
Totalt (n = 100)	31 %	49 %	68 %	17 %	43 %	1 %	17 %	3 %

3.5 Overlevelse

Langtidsoverlevelsen var for hele gruppen 73 % og økte med alderen, henholdsvis 70 %, 70.4 % og 78.8 % i første, andre og tredje leveår. Det er ulik observasjonstid på de ulike barna; de er observert fram til "endpoint", dvs dødsdato eller fram til 15.12.2009.

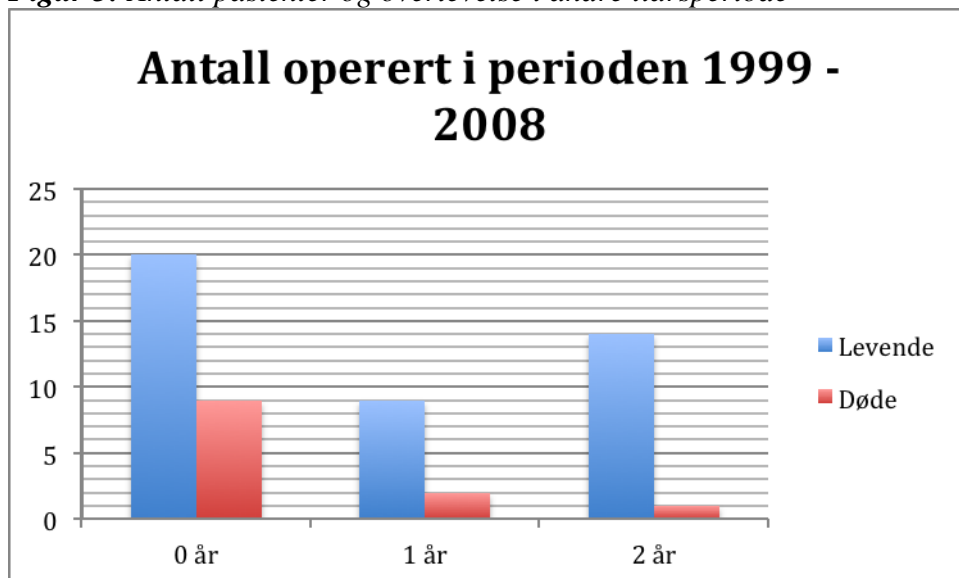
Gjennomsnittlig observasjonstid fra operasjonsdato fram til død eller fram til 15.12.2009 er 8.14 år. Gjennomsnittlig alder ved død er 3.23 år totalt sett. Gjennomsnittlig alder ved død for de som er primæroperert i første, andre og tredje leveår er henholdsvis 1.87, 3.79 og 5.21 år. Postoperativ mortalitet (30 dager) var 5 %. Overlevelsen er ulik ettersom hvor lang observasjonstiden er. Se figur 2 og 3.

Figur 2: Antall pasienter og overlevelse i første tiårsperiode



Totalt antall operert 1987 – 1998: 45 barn.

- 1. leveår: 11 barn (andel: 24.4 %) 8 overlevende, 3 døde. 72.7 % overlevelse.
- 2. leveår: 16 barn (andel: 35.6 %). 10 overlevende, 6 døde. 62.5 % overlevelse.
- 3. leveår: 18 barn (andel: 40 %). 12 overlevende, 6 død. 66.7 % overlevelse.
- **Alle aldersgrupper:** 30 overlevende, 15 døde. 66.7% overlevelse.

Figur 3: Antall pasienter og overlevelse i andre tiårsperiode

Totalt antall opererte 1999 – 2008: 55 barn.

- 1. leveår: 29 barn (andel: 52.7 %). 20 overlevende, 9 døde. 69 % overlevelse.
- 2. leveår: 11 barn (andel: 20 %). 9 overlevende, 2 døde. 81.8 % overlevelse.
- 3. leveår: 15 barn (andel: 27.3 %). 14 overlevende, 1 død. 93.3 % overlevelse.
- **Alle aldersgrupper:** 43 overlevende, 12 døde. 78.2 % overlevelse.

Figur 2 og figur 3 viser overlevelsesstatus pr 15.12.09 for alle barna. Men barn operert i andre periode har nødvendigvis kortere observasjonstid. Hvis vi konstruerer en tilsvarende kort observasjonstid for gruppen operert i første periode (1987 – 1998) ved å sette et provisorisk “endpoint” til 15.12.99, finner vi overlevelse på 71.1% (32/45) for denne gruppen. Totalt døde i perioden 1987 - 1998 var 15 barn, hvorav 13 av disse døde før 15.12.99

Tabell 5: overlevelse med hensyn på observasjonstid og alder per 15.12.09. Se også figur 2 og 3.

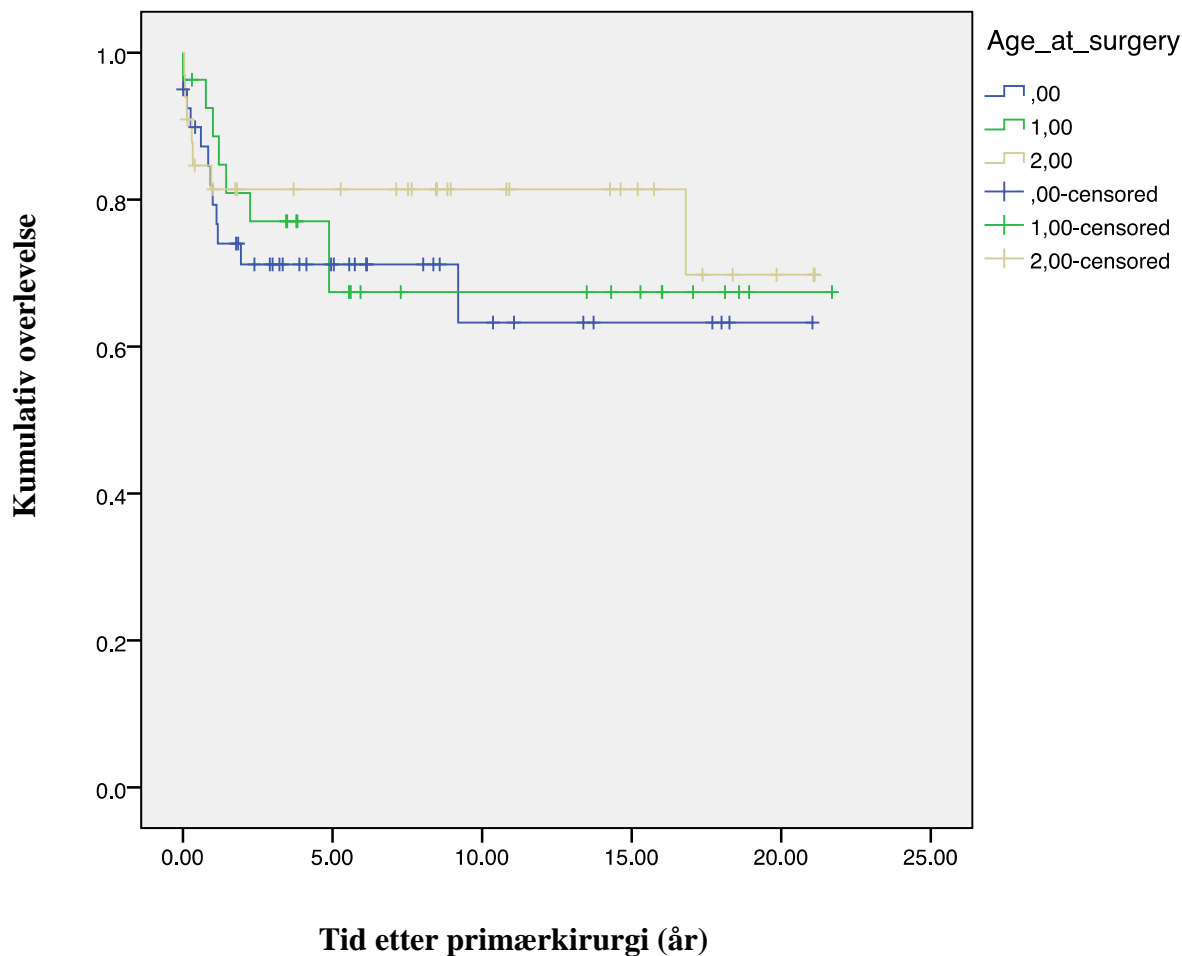
Operert i perioden	1. leveår	2. leveår	3. leveår	Alle aldersgrupper
1987 – 1998	(8/11) 72.7%	(10/16) 62.5%	(12/18) 66.7%	(30/45) 66.7%
1999 – 2008	(20/29) 69%	(9/11) 81.8%	(14/15) 93.3%	(43/55) 78.2%
1987 – 2008	(28/40) 70%	(19/27) 70.4%	(26/33) 78.8%	(73/100) 73%

Tabell 6: Overlevelse med hensyn på histologi og alder, per 15.12.09.

Histologi på tumor	Overlevelse			
	1. leveår	2. leveår	3. leveår	Totalt
<i>Plexus choroideus totalt</i>	(10/11) 90.9 %	(4/5) 80 %	(1/2) 50 %	(15/18) 83.3 %
<i>Plexus choroideus papillom</i>	(9/9) 100 %	(3/3) 100%	(1/1) 100%	(13/13) 100%
<i>Plexus choroideus carcinom</i>	(1/2) 50 %	(1/2) 50%	(0/1) 0 %	(2/5) 40%
<i>Astrocytom totalt</i>	(11/14) 78.6 %	(8/9) 88.9 %	(9/10) 90 %	(28/33) 84.8 %
<i>Astrocytom I</i>	(9/12) 75 %	(6/7) 85.7 %	(8/9) 88.9%	(23/28) 82.1 %
<i>Astrocytom II</i>	(1/1) 100 %	(2/2) 100 %	(1/1) 100 %	(4/4) 100 %
<i>Astrocytom III</i>	(1/1) 100 %	-	-	(1/1) 100 %
<i>Astrocytom IV</i>	-	-	-	-
<i>Ependymom</i>	(1/2) 50 %	(3/6) 50 %	(2/2) 100 %	(6/10) 60 %
<i>Kraniofaryngeom</i>	(1/2) 50 %	(1/1) 100 %	(1/1) 100 %	(3/4) 75 %
<i>Gangliogliom</i>	(1/1) 100 %	(1/1) 100 %	(2/2) 100 %	(4/4) 100 %
<i>PNET totalt</i>	(2/8) 25 %	(1/4) 25 %	(5/10) 50 %	(8/22) 36.4 %
<i>PNET supra</i>	(1/3) 33.3 %	(0/2) 0 %	(2/3) 66.7 %	(3/8) 37.5 %
<i>PNET infra</i>	(1/5) 20 %	(1/2) 50 %	(3/6) 50 %	(5/13) 38.5 %
<i>PNET infra + supra</i>	-	-	(0/1) 0 %	(0/1) 0 %
<i>Teratom</i>	(1/1) 100 %	-	(3/3) 100 %	(4/4) 100 %
<i>Melanocytom</i>	-	-	(1/1) 100 %	(1/1) 100 %
<i>Kavernøst hemangiom</i>	-	-	(2/2) 100 %	(2/2) 100 %
<i>Pleomorft xanthoastrocytom</i>	(1/1) 100 %	-	-	(1/1) 100 %
<i>DNET</i>	-	(1/1) 100 %	-	(1/1) 100 %
Totalt overlevelse uavhengig av histologi	(28/40) 70.0%	(19/27) 70.4%	(26/33) 78.8%	(73/100) 73%

Tabell 7: Overlevelse med hensyn på lokalisasjon og alder

	1. leveår	2. leveår	3. leveår	Uavhengig av alder
Supra	(23/30) 76,7%	(9/13) 69,2%	(11/13) 84,6%	(43/56) 76,8%
Infra	(5/10) 50%	(10/14) 71,4%	(15/19) 78,9%	(30/43) 69,8%
Supra og infra			(0/1) 0%	(0/1) 0%

Figur 4: Overlevelse, hele kohorten. Y-akse: kumulativ overlevelse. X-akse: antall år etter kirurgi

De overlevende er delt inn i grupper etter funn på siste MR-kontroll. 75.3% (55/73) hadde ingen tegn til tumorrest eller residiv, 13.7 % (10/73) har tumorrest men ingen tegn til vekst, 6.8 % (5/73) har tumorrest som vokser og 1.4% (1/73) har ved siste MR-kontroll fått påvist residiv, men hvor siste foregående MR ikke viste rest eller residiv. For to av pasientene har man ikke informasjon om siste MR; en av disse ble fulgt opp på Haukeland sykehus grunnet flytting.

4 DISKUSJON

Journalen til 100 konsekutive barn operert for hjernesvulst i de første tre leveår ble gjennomgått retrospektivt for å kartlegge hva som karakteriserer hjernesvulst i denne alderen med tanke på overlevelse, tumorlokalisasjon, histologi, debuterende symptomer og funn, samt hva som ble gitt av tilleggsbehandling. Det er interessant å se på barn med hjernesvulst i denne aldersgruppen fordi de skiller seg fra de eldre aldersgruppene [3, 13, 14], i tillegg til at man har visse begrensninger med tanke på behandling fordi det er tungtveiende kontraindikasjoner for strålebehandling i denne alderen [4, 6].

Epidemiologi

Intrakranielle svulster hos barn ble en gang sett på som sjelden, men man har sett at antall påviste tilfeller har økt etter introduksjon av nyere diagnostiske metoder [2, 9, 14]. Med tanke på epidemiologi og hjernesvulst hos barn, er det noen ganger vanskelig å sammenlikne funn fra ulike studier da definisjonene, inklusjons- og eksklusjonskriterier kan variere. Noen har svært få pasienter, mens andre inkluderer metastaser, lymfomer og angiomer [14].

Blant de 100 barna vi hadde med i vårt materiale fant vi at det er hyppigere med hjernesvulst i første leveår ($n = 40$), enn i andre ($n = 27$) og tredje leveår ($n = 33$). Vi ser at det har vært en økning i antall barn som er operert for intrakranial tumor fra perioden 1987 - 1998 ($n = 45$) til perioden 1999 – 2008 ($n = 55$), se figur 1 og 2. Første periode er lenger enn andre periode. En av årsakene til økningen er sentralisering, altså Rikshospitalet overtok barn med hjernesvulst fra Ullevål i 1998. Dette skulle ikke ha påvirket aldersfordelingen. Antallet barn i første leveår har blitt mer enn doblet fra første til andre tiårsperiode (2.64), mens andelen i andre og tredje leveår har sunket – henholdsvis 0.75 og 0.83. Den totale økningen var på 1.22 ganger. Det ser altså ut til at opphopningen hos barn i første leveår har kommet de siste 10 årene. Sannsynligvis skyldes dette endret diagnostikk, som bruk av MR på nye og mer liberale indikasjoner hos små barn. Dette fører til at man diagnostiserer flere barn med hjernesvulst, som før introduksjon av moderne billediagnostikk ble behandlet som epilepsi. Særlig gjelder dette supratentorielle tumores i første leveår, da supratentoriell lokalisasjon som kjent disponerer for epilepsi. Det er ikke trolig at eksterne faktorer ville kunne ha ført til en slik rask økning på denne måten. Årsaken til at antallet diagnostiserte hjernesvulster i andre og tredje leveår har sunket fra første til andre periode, kan være at tidligere billediagnostikk forskyver diagnose- og operasjonstidspunkt mot yngre alder, selv om totalt antall opererte barn ikke øker. En annen konsekvens kunne være at sykdommen oppdages tidligere og at en del pasienter derfor lever lenger med erkjent sykdom, noe som ikke må misforstås som uttrykk for en reelt ”bedre” prognose.

Kjønnsfordeling

I vårt materiale er male/female - ratio på 1.11 i første leveår, 0.80 i andre og 1.06 i tredje, som ga en gjennomsnittlig 1.0. Dette er i motsetning til flere andre studier som har funnet at man finner flere hjernesvulster hos gutter enn jenter [7, 11-14, 19]. En studie fra Norge fant at det hos voksne var en jevn distribusjon med tanke på kjønn, men at det hos barn var høyere insidens hos gutter enn hos jenter [19].

Patologisk makroanatomi

Med tanke på lokalisasjon kan man i våre data kan man se den samme tendensen som man har sett i mange andre studier, altså at det er større tendens til supratentoriell lokalisasjon i første leveår, enn ellers i barneårene hvor infratentoriell lokalisasjon er dominerer [1, 3, 12, 14, 15]. Vi fant at 56 pasienter hadde supratentoriell primærtumor, 43 hadde infratentoriell tumor, mens 1 pasient hadde tumormasser som lå både supra- og infratentorielt. Supra-/infratentoriell ratio var 3.1, 0.86 og 0.68 i henholdsvis første andre og tredje leveår. 55.4 % - altså over halvparten av de supratentorielle tumorene var hos barn i første leveår. Hvis man ser på det på en annen måte var 75.6% av alle svulster i første leveår supratentorielle, mens andelen kun var 46.2 % og 39.4% i andre og tredje leveår. Det er altså en opphopning av svulster med supratentoriell lokalisasjon i første leveår. Vi ser på andre siden en stigende tendens til infratentoriell lokalisasjon med høyere alder. Man har ingen sikker forklaring på hvorfor det er slik. En mulig forklaring er som nevnt mer liberal bruk av MR i første leveår, som i dag påviser mange supratentorielle svulster som tidligere ikke ble diagnostisert. I en artikkel av Giuffre spekuleres det i cellulære faktorer: Er det i denne fasen, mellom spedbarnsalder og starten av ungdomsårene, pluripotente stamceller med DNA som er ekstra sensitive til miljøpåvirkninger som forblir i fossa posterior? Det spekuleres også i sirkulatoriske faktorer, som at det er rikere og vaskularisering med mer langsomflytende gjennomblødning i barnets cerebellum, og at det på denne måten blir en høyere konsentrasjon av hypotetisk blodbårne karsinogener per enhet blod [3].

Histopatologi

Det histopatologiske spektrum ved hjernetumor i spedbarnsalder og barneår er annerledes enn hos voksne [3]. En stor litteraturstudie gjort av Larouche et al. fant at den største gruppen tumores i første leveår er astrocytom, som sto for 30.5% av alle svulstene. Medulloblastom var nest største gruppe med 11.8%, deretter ependymom med 11.1%, plexus choroideus svulster med 11.0%, PNET med 7.8 % og teratomer med 4.9% [12]. En studie av Rickert et al. så på 107 barn under 4 år med intrakranial neoplasme og de fant at de hyppigste svulstene i 1. leveår var PNET med 22.7 %, deretter ependymom, astrocytom og medulloblastom 13.6% hver seg. I andre leveår var astrocytom og ependymom hyppigst, med medulloblastom som nummer 3. Totalt sett (0 - 4 år) fant de at astrocytom var klart hyppigst med 33.6% og deretter ependymom med 14% [14]. I motsetning til Rickert et al. og Larouche et al. har vi i vårt materiale har vi valgt å klassifisere medulloblastom under PNET, da medulloblastom i dag regnes som "PNET lokalisert infratentorielt". I likhet med disse to materialene fant vi i vårt materiale at astrocytom totalt sett var den hyppigste tumortypen (33%), men også i alle aldersgrupper hver for seg. De fleste astrocytomene er lavgradige (WHO I/II), og lokalisert supratentorielt. Ut av disse 33 astrocytomene, er 28 WHO grad I, det er 4 av grad II, 1 av grad III, mens det ikke er noen av grad IV. Dette kan være hovedforklaringen på at astrocytom hos barn har bedre prognose enn hos voksne, som i stor grad har typene WHO grad III og IV med tilsvarende dårligere prognose. Totalt sett var PNET (både infra- og supratentorielle) nest hyppigst med 22%, deretter fulgte plexus choroideus svulster med 18%, hvorav plexuspapillomene er i flertall. I første leveår kom plexus choroideus svulster som nummer to med 27.5% og PNET som nummer tre med 20%.

Behandling

Alle barna i denne kohorten har gjennomgått kirurgi, hvorav 62 barn ble operert kun 1 gang, mens 38 barn gjennomgikk repetitiv kirurgi (2 - 6 ganger). Andelen med repetitiv kirurgi var høyest i andre leveår med 59.3% (16/27), deretter 35 % av barna operert i første leveår (14/40), mens 24.2 % av barna som ble primæroperert i tredje leveår gjennomgitt repetitiv kirurgi (8/33). Det er viktig å påpeke at barnet med PNET lokalisert både supra- og

infratentorielt hadde flere primærsulster som ble operert på ulike tidspunkt. Et barn med NF 1 er operert 2 ganger for samme primærtumor. Totalt er 13 barn operert for plexuspapillom hvorav tre fikk repetitiv kirurgi. For disse tre dreier seg om to operasjoner for dobbeltsidig tumor, og ikke residiv. 35 fikk kjemoterapi, 8 fikk konvensjonell strålebehandling, 4 fikk gammaknivbehandling, 1 fikk HMAS, 46 ble shuntet og 9 fikk tredjevtrikulocisternostomi (3vcs). Alle, bortsett fra 1 barn som fikk både shunt og 3vcs fikk 3vcs først, deretter shunt. Overlappingen skyldes at flere av barna fikk flere ulike tilleggsbehandlinger.

Over halvparten av barna operert i første leveår ble shuntet (55%), som er en høyere andel i forhold til andre og tredje leveår som hadde en andel på henholdsvis 48.1% og 33.3% . Se figur 1. S/I - ratio hos shuntede var 1.09, og M/F - ratio var 1.3. Hvis man ser på histologien i forhold til de 46 shuntede hadde 30.4% PNET, 21.7% astrocytom grad I, 17.4 % plexustumores (hvorav halvparten hadde carcinomer og halvparten papillomer) samt 10.9% hadde ependymer. Over halvparten (51.2%) av barna med infratentorielle tumores er shuntet, mens 42.9% av barna med supratentorielle tumores ble shuntet. I dette materialet har vi gått lite inn på hvordan funksjon til de som er shuntet er i dag. De shuntede har i tillegg til behandling for sin svulst også et hydrocephalusproblem, og er mest sannsynlig fortsatt avhengig av adekvat shuntfunksjon. Ingen av barna er døde av shuntsvikt, men noen har gjennomgått shuntrevisjon. I en norsk studie over shuntede barn med langtidsoppfølging på over 20 år hadde 17 % hjernesvulst som grunnsykdom. Dødsfall på grunn av shuntsvikt var sjelden (2.9 %) [20]. I vårt materiale fant vi en overlevelse på 56.5% hos de shuntede, samme resultat man fant i denne norske langtidsstudien for barn med hydrocephalus, med tumor som grunnsykdom.

Gjennomsnittlig alder ved stråling var ca 5.5 år, hvor yngste var ca 2 år og eldste var ca 17 år. Av de åtte som fikk strålebehandling var det to barn som ble strålet ved alder under 3 år, en var 2 år og 10 mnd og den andre var 2 år gammel. Barnet som ble strålet i en alder av 2 år hadde et medulloblastom og fikk stråling mot ryggmarg og hjerne. Hun ble primæroperert som 2 åring, og fikk i tillegg til stråling også kjemoterapi. Dette barnet mottok strålebehandling i 1987, altså før behandlingsopplegget hos barn under 3 år med høymalig hjernesvulst ble endret. Hun lever fortsatt men har i dag sequeler i form av alopeci, sensorinevral hørselstap, epilepsi og scorer lavt på nevropsykologiske tester. Barnet som ble strålet i en alder av 2 år og 10 mnd er en jente som ble primæroperert for et infratentorielt anaplastisk ependymom i en alder av 1 år. Hun fikk også behandling med kjemoterapi, samt ytterligere en operasjon. Pasienten ble strålet i oktober 2009 i utlandet, etter påtrykk fra foreldrene. Hun lever i dag og i følge journalen har hun ingen sequeler av betydning, men har de siste måneder har hun hatt noe økende trykksymptomer.

Tre av de åtte som fikk stråling er nå døde. To av de overlevende er pasientene som allerede er nevnt i avsnittet over - de tre andre overlevende har også noen sequeler. En av de overlevende er en jente som ble primæroperert 2 år gammel for infratentorielt ependymom; hun er hittil operert 6 ganger, har fått kjemoterapi, gammaknivbehandling og 3 vcs i tillegg til strålebehandlingen hun fikk da hun var 5 år og 9 mnd. Hun har nå hypofysesvikt og må få substitusjonsbehandling, men har god livskvalitet, går på skole, er aktiv i fritiden og har mange venner. En annen overlevende er en gutt som ble primæroperert 1 år gammel for infratentorielt ependymom; han har hittil blitt operert totalt 5 ganger, mottatt gammaknivbehandling, kjemoterapi og blitt shuntet i tillegg til strålingen som han fikk 5 år gammel. Han har nå spasmer i munn/kinn, ingen gangfunksjon, dysartri samt hjernenerveutfall, men er mentalt ok. Det siste barnet mottok strålebehandling rett etter fylte 3 år. Det er en jente som ble primæroperert for et infratentorielt astrocytom 2 år gammel, og har

i tillegg fått shuntbehandling. Hun lever i dag, men har nedsatt syn på høyre øye, epilepsi, hypofysesvikt og psykomotorisk retardasjon.

En amerikansk studie av Fouladi et al fra 2005 har sett på intellektuelt og funksjonelt utkomme hos barn under 3 år med CNS-maligniteter. Denne studien demonstrerte at hos yngre barn med intrakranial CNS-tumor som får craniospinal stråling har større sjanse for å utvikle endokrinopater og ha behov for spesialhjelp i skolegang. Behandling med craniospinal stråling og hemisfærisk tumorlokalisasjon var assosiert med signifikant nedsatt IQ-score [18].

Debutsymptomer og funn

Som nevnt er symptomene hos spedbarn annerledes og ofte mer sparsomme enn hos eldre barn [6, 16]. Vi registrerte at 49 % av alle pasientene hadde for raskt økende hodeomkrets før diagnositidspunkt. I en oversikt av Larouche et al. [12] hadde over 50 % for raskt økende hodeomkrets, og dette var det mest vanlige kliniske tegnet ved presentasjon. Denne oversikten er av barn i første leveår, og hvis man ser på vårt materiale hadde 28 av 40 barn i første leveår for raskt økende hodeomkrets, altså 70 %. Siden spedbarn kompensatorisk øker kraniestørrelsen ved ekspansiv vekst intrakranielt, vil ikke spedbarn få trykksymptomer. I andre og tredje leveår hadde henholdsvis 48.1 % og 54.5 % tegn til høyt intrakranielt trykk. 46 % av barna med infratentoriell lokalisasjon hadde tegn til økt intrakranielt trykk, mot bare 17.8 % av de supratentorielle svulstene. Økt intrakranielt trykk er mest vanlig ved svulster lokalisert i bakre skallegrup og suprasellært [5].

Epilepsianfall er et vanlig symptom ved supratentoriell svulst [17], og i vårt materiale fant vi at 25% av de med supratentoriell tumor hadde epilepsianfall forut for diagnose. Kun 7% av de med infratentoriell lokalisasjon hadde epilepsianfall. Mange (68%) hadde nevrologiske utfall, dette er en stor og svært sammensatt gruppe. Det var 1 person med endokrine utfall forut for diagnose, og dette var et 2 år gammelt barn med hypothalamushamartom. Det var 2 barn hvor det ikke var beskrevet symptomer; hos en av pasientene ble tumor oppdaget i mors liv, hos den andre hadde pasientens far von Hippel Lindaus sykdom og det ble gjort CT-screening av nærmeste familie.

Overlevelse

Total overlevelse i vårt materiale er 73 %, hvor overlevelsen er henholdsvis 70 %, 70.4 % og 78.8% i første, andre og tredje leveår. Fouladi et al. så på 194 barn med intrakraniell CNS-svulst i alderen 0 - 2 år i årene 1985 -1999 og fant en 10 års overlevelse på 74 +/- 4% [18]. Denne studien inkluderte kun barn som hadde overlevd 2 år etter primæroperasjon, og fikk derved trolig en falsk høy overlevelsesprosent, da de som døde innen 2 år postoperativt ble ekskludert. Dersom vi ekskluderte barn som døde innen 2 år etter primæroperasjon (22 barn), er overlevelsen blant de resterende barn 91 % (71/78). Vi har imidlertid kortere gjennomsnittlig observasjonstid.

Hvis man deler vår kohort inn i to perioder ser vi at det er høyere total overlevelse i perioden 1999 - 2008 (78.2%) enn 1987 - 1998 (67%), og dette er naturlig siden den andre tidsperioden har kortere observasjonstid, se figur 2 og 3. Man kan også se på overlevelsesstatus på barna operert i første periode pr 15.12.99, altså med tilsvarende korte observasjonstid som andre periode. Vi finner da at overlevelse på barna operert 1987 – 1998 da var 71.1%. Det var totalt 15 av 45 barn operert 1987 – 1998 som døde, 13 av disse døde før 15.12.99. Altså har man en høyere overlevelse hos barna operert i andre periode, selv justert for lengden på observasjonstid. Med bedret diagnostikk vil man oppdage flere hjernesvulster, særlig hos barn

i første leveår, som tidligere fikk livslang epilepsibehandling. Dette vil føre til at andelen lite aktive indolente svulster vil øke, og vil dermed føre til at overlevelsen øker. I gruppen av barn operert i tredje leveår har man 4 sene dødsfall, hvor alle er hos barn operert i den første perioden. Man kan enda ikke vite om man vil ha tilsvarende sene dødsfall hos barna operert 1999 – 2008, da man ikke har tilstrekkelig observasjonstid i denne gruppen. Hvis man ser på figur 4, som viser 1, 5, 10, 15 og 20 års overlevelse for de ulike aldersgruppene 0 - 2 år ser vi at 1 års overlevelse er noenlunde lik i de tre aldersgruppene. 5, 10 og 15 års overlevelse er bedre hos de eldste barna, altså barna som er operert i andre og tredje leveår. I den eldste gruppen har man disse 4 sene dødsfallene, som fører til at 20 års overlevelse igjen er mer jevn mellom de tre aldersgruppene.

Med tanke på lokalisasjon er det en høyere overlevelse hos barna med supratentorielle tumores totalt sett, i første og i tredje leveår. I andre leveår er det en noe høyere overlevelse hos barna med infratentorielle tumores. I tabell 5 ser man hvordan overlevelsen er mellom de barna med hjernesvulster av ulik histologi, og det er dårligst overlevelse hos barna med plexus choroideus carcinom (40%) og PNET (36.4%). Blant de med PNET er det dårligst overlevelse på barna i første og andre leveår (25 % i begge grupper). Ser man på tumorgruppene som samler flest barn, har astrocytomer og plexus choroideus papillomer høyest overlevelse med henholdsvis 84.8% og 100%.

Som nevnt er overlevelse en grov skala for mål av resultat av behandling av barn med hjernesvulst, da de ulike behandlingsformene kan påvirke barnas funksjon og livskvalitet. Vi har ikke gått detaljert inn på hva slags funksjon barna har i dag, bortsett fra barna som har mottatt konvensjonell strålebehandling. Som et slags mål på grad av tumorkontroll har vi vurdert funn på siste MR – kontroll. Majoriteten av de overlevende hadde ingen tegn til tumorrest eller residiv ved siste kontroll (75.3 %). Hos de øvrige er det påvist resttumor eller residiv. Hos noen av disse har tumor progrediert og ført til ytterligere behandling, men hos andre har de vært stabile eller vist spontan regresjon.

5 KONKLUSJON

I vårt materiale finner vi at hjernesvulst påvises hyppigere i første enn i andre og tredje leveår, og det er like mange gutter som jenter. Det er flere tumores lokalisert supratentorielt, og en større andel av barn operert i første leveår har supratentoriell lokalisasjon. Med en total overlevelse på 73 % per 15.12.2009, og en postoperativ mortalitet på 5 % er dette gode resultater. 61 % av svulstene var histologisk lavgradige (astrocytom, plexuspapillom og andre), dvs. biologisk lite aggressive svulster hvor kirurgisk reseksjon kan være kurativ, og spekteret av histologiske typer er således vesentlig annerledes enn hos voksne.

Deler vi kohorten inn i to perioder, er det en høyere overlevelse i andre periode (1999 – 2008) enn i første periode (1987 – 1998). Høyere overlevelse i andre periode persisterer også hvis man korrigerer for observasjonstid med et konstruert ”endpoint” ved 15.12.99. Vi ser også at det fra første til andre periode er en økning i antall pasienter operert for hjernesvulst, en økning som er mer uttalt i første leveår enn i andre og tredje leveår. Økende insidens i første leveår ser ut til å ha oppstått siste 10 år. Rikshospitalet overtok barn fra Ullevål i 1998 (sentralisering av høyspesialiserte funksjoner), men dette skulle ikke ha påvirket forholdet mellom de tre aldersgruppene. Årsaken til at antallet diagnostiserte hjernesvulster i andre og tredje leveår har sunket, mens antallet har økt i første leveår fra første til andre periode, kan være at tidligere billeddiagnostikk forskyver diagnose- og operasjonstidspunkt mot yngre alder. En konsekvens av at sykdommen oppdages tidligere kunne være at en del pasienter lever lenger med erkjent sykdom, noe som ikke bør misforstås som uttrykk for en reelt bedre prognose.

Overlevelse er et grovt mål på resultatet av behandlingen av hjernesvulst hos barn under 3 år. Det er mange av de overlevende som sliter med sequeler etter behandlingen, som kan påvirke livskvaliteten i vesentlig grad. Siste MR-undersøkelse viser at 89 % (65/73) av de overlevende er tumorfri (75.3 %), eller har en stabil tumorrest (13.7 %).

6 REFERANSER

1. Lundar, T.L., S.O, *Svulster i sentralnervesystemet hos barn*, in *Nevrologi fra barn til voksen*, Gjerstad L, Skjeldal O.
2. Linet, M.S., et al., *Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States*. Journal of the National Cancer Institute, 1999. 91(12): p. 1051-8.
3. Giuffre, R., *Biological aspects of brain tumors in infancy and childhood*. Child's nervous system, 1989. 5(2): p. 55-9.
4. Helseth, E.D.-T., B.J.; Scheie, D.; Skullerud, K.; Wesenberg, F.; Lote, K.; Cappelen, J.; Unsgård, G.; Stokland, T.; Wester, K., *Intrakraniale svulster hos barn*. Tidsskr Nor lægefor, 2003(123): p. 5.
5. Pollack, I.F., *Brain tumors in children*. The New England journal of medicine, 1994. 331(22): p. 1500-7.
6. Albright, A.L., *Pediatric brain tumors*. CA: a cancer journal for clinicians, 1993. 43(5): p. 272-88.
7. Zhou, D., et al., *Epidemiology of nervous system tumors in children: a survey of 1,485 cases in Beijing Tiantan Hospital from 2001 to 2005*. Pediatric neurosurgery, 2008. 44(2): p. 97-103.
8. Desmeules, M., T. Mikkelsen, and Y. Mao, *Increasing incidence of primary malignant brain tumors: influence of diagnostic methods*. Journal of the National Cancer Institute, 1992. 84(6): p. 442-5.
9. Smith, M.A., et al., *Trends in reported incidence of primary malignant brain tumors in children in the United States*. Journal of the National Cancer Institute, 1998. 90(17): p. 1269-77.
10. Lannering, B., et al., *Classification, incidence and survival analyses of children with CNS tumours diagnosed in Sweden 1984-2005*. Acta paediatrica, 2009. 98(10): p. 1620-7.
11. Schmidt, L.S., et al., *Incidence of childhood central nervous system tumors in the Nordic countries*. Pediatric blood & cancer, 2011. 56(1): p. 65-9.
12. Larouche, V., et al., *Tumors of the central nervous system in the first year of life*. Pediatric blood & cancer, 2007. 49(7 Suppl): p. 1074-82.
13. Rickert, C.H., *Epidemiological features of brain tumors in the first 3 years of life*. Child's nervous system, 1998. 14(10): p. 547-50.
14. Rickert, C.H., S. Probst-Cousin, and F. Gullotta, *Primary intracranial neoplasms of infancy and early childhood*. Child's nervous system, 1997. 13(10): p. 507-13.
15. Pollack, I.F., *Pediatric brain tumors*. Seminars in surgical oncology, 1999. 16(2): p. 73-90.
16. Albright, A.L., *Brain tumors in neonates, infants and toddlers*. Contemp Neurosurg, 1985(7): p. 8.
17. Ching L., T.W., *Clinical manifestations and diagnosis of central nervous system tumors in children.*, 2011, UpToDate.
18. Fouladi, M., et al., *Intellectual and functional outcome of children 3 years old or younger who have CNS malignancies*. Journal of clinical oncology 2005. 23(28): p. 7152-60.
19. Johannesen, T.B., et al., *Trends in incidence of brain and central nervous system tumors in Norway, 1970-1999*. Neuroepidemiology, 2004. 23(3): p. 101-9.
20. Paulsen, A.H., Lundar T., and Lindegaard K.F., *Twenty-year outcome in young adults with childhood hydrocephalus: assessment of surgical outcome, work participation, and health-related quality of life*. Journal of neurosurgery. Pediatrics, 2010. 6(6): p. 527-35.

7 VEDLEGG

7.1 Histologisk gruppering

- Plexus choroideus carcinom
- Plexus choroideus papillom
- Astrocytom
 - o Grad I
 - *Subependymal kjempecelleastrocytom*
 - *Synsbanegliom grad 1*
 - o Grad II
 - o Grad III
 - *Oligo/astrocytom/anaplastisk*
 - o Grad IV
- Ependymom
 - o *Myxopapillært*
 - o *Anaplastisk*
- Kraniofaryngiom
 - o *Adamantinomatøs*
- Gangliogliom
- PNET (Primitive neuroectodermal tumor)
 - o *Pinealoblastom*
 - o *Nevroblastom*
 - o *Medulloblastom*
 - o *Cellerik malign tumor*
- Teratom
 - o *Hamartom*
 - o *Lipom*
- Kavernøst hemangiom
- Pleomorft xanthoastrocytom
- DNET (Dysembryoplastisk neuroepithelial tumor)