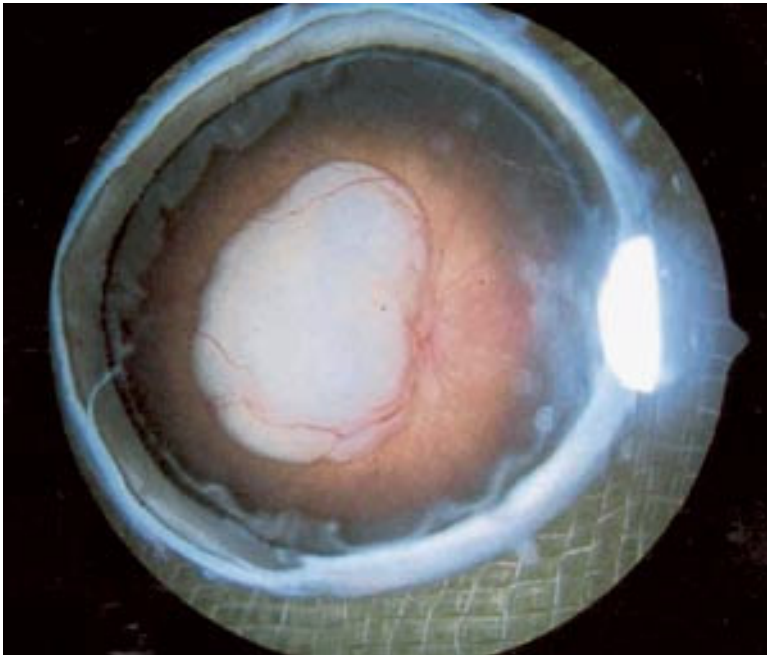


***Stråleinduserte sarkomer i hode-hals regionen
etter behandling av retinoblastom illustrert
ved en case-report***

Prosjektoppgave i medisinstudiet

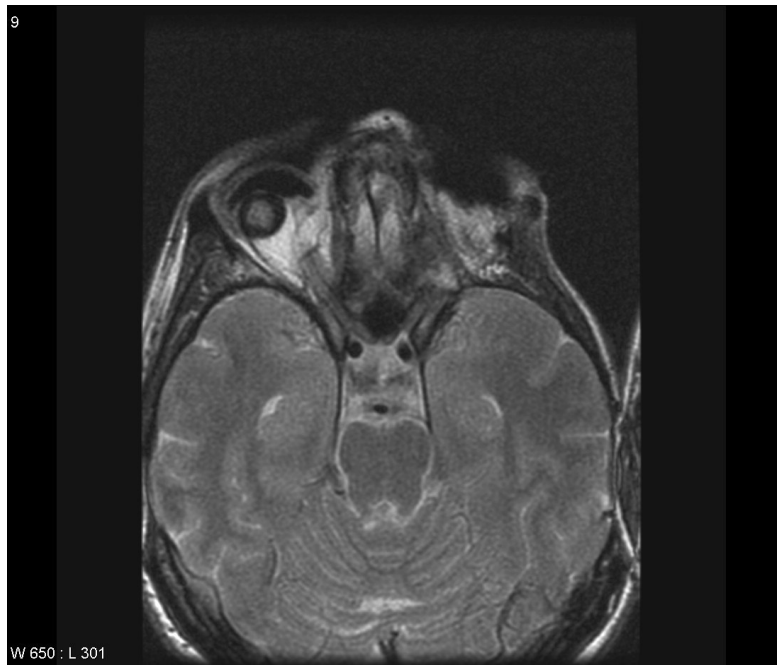
**av
Guro Kleve**

Veileder
Greg E. Jablonski



Enuklert øye med retinoblastom

Status etter kirurgi og bestråling



Denne oppgaven dedikerer jeg til Anne Margrethe.

ABSTRACT:

“Radiation-induced sarcomas of the head-neck region after treatment of retinoblastoma illustrated with a case report”

Author: Guro Kleve

Supervisor: Greg E. Jablonski

Retinoblastoma is a rare cancer of the eye, usually diagnosed within the first year of life. Although it is rare, it is the most common primary eye tumour of childhood. Life expectancy following treatment is now excellent, but survivors with heritable retinoblastoma have an increased risk of a second malignant neoplasm. A second neoplasm, which often occurs in the irradiated field of the original tumour, has become the most significant threat to the survival of these patients. This is attributed to both genetic and treatment factors. The Rb1 gene is one of the tumour suppressor genes, so patients with hereditary retinoblastoma have a germ-line and lifetime predisposition to non-ocular cancers.

Between 1971 and 1981 childhood-cancers were treated with external beam x-ray therapy at Rikshospitalet, Norway, despite the fact that megavoltage therapy was available at the time and the consequences of using conventional irradiation were well known. In 1998 the Norwegian State took initiative and granted 15 children financial compensation because of complications due to this treatment.

We report the case of a woman who was cured of her retinoblastoma but later developed a second non-ocular tumour that subsequently metastasized to the lungs. She was one of the 35 children treated for retinoblastoma between 1971 and 1981 in Norway. Here case is interesting because she did not only develop a secondary neoplasm in the irradiated field. She developed a type of sarcoma which is seldom observed in the irradiation field, leiomyosarcoma.

Only 23 cases have previously been reported in the literature.

INNHALDSFORTEGNELSE

1. Innledning
2. Tumorbiologi-hvorfor gir defekt i Rb 1 gen et kreft?
3. Retinoblastom, en oversikt over epidemiologi, behandling og prognose.
4. Stråleindusert sarkom
5. Case-report
6. Diskusjon
7. Etterord
8. Litteraturliste

1. INNLEDNING

Retinoblastom er en sjelden kreftform hos barn som både kan oppstå som følge av arvelig disposisjon og sporadisk. Takket være fremskritt innen kreftbehandling av barn de siste tiår, regnes nå prognosen for barn med retinoblastom å være god.

Det som imidlertid truer livskvalitet og overlevelse på sikt hos disse pasientene er forekomsten av sekundær kreftutvikling. *Særlig hyppig forekommende er sarkom i strålefeltet.* Barn behandlet for retinoblastom har statistisk høyere mortalitet blant pasienter enn befolkningen for øvrig. Risikoen skyldes primært dødsfall fra sekundære kreftformer.

Sosial og helsedepartementet anmodet i 1997 Rikshospitalet om å utrede for senskader etter behandling i perioden 1971-81. Rikshospitalet ba Radiumhospitalet om å utføre dette arbeidet. Rapporten fra Radiumhospitalet inneholder vurderinger av strålebehandling og skaderisiko i perioden. Videre vurderes betydningen av innføring av ny teknologi for høyvoltsbestråling ved DNR fra 1969. Rapporten reiser spørsmål ved om det fra tidspunkt hvor denne teknologien ble tatt i bruk og var tilgjengelig (1971) kunne ha vært aktuelt å henvise flere av kreftpasienter fra Rikshospitalet til Radiumhospitalet for bestråling.

Bruk av konvensjonell røntgenbestråling innebærer stor risiko for å skade skjelettets vekstsoner. Konvensjonell røntgen har økt absorpsjon i bein, noe som er særlig uheldig ved stråling av barn hvor bein og brusk er i en vekstfase. Vellykket behandling er avhengig av lokalisering av svulsten nær eller i en overflate, og at det var små svulstvolum som skulle bestråles, samt at tumor var strålefølsom.

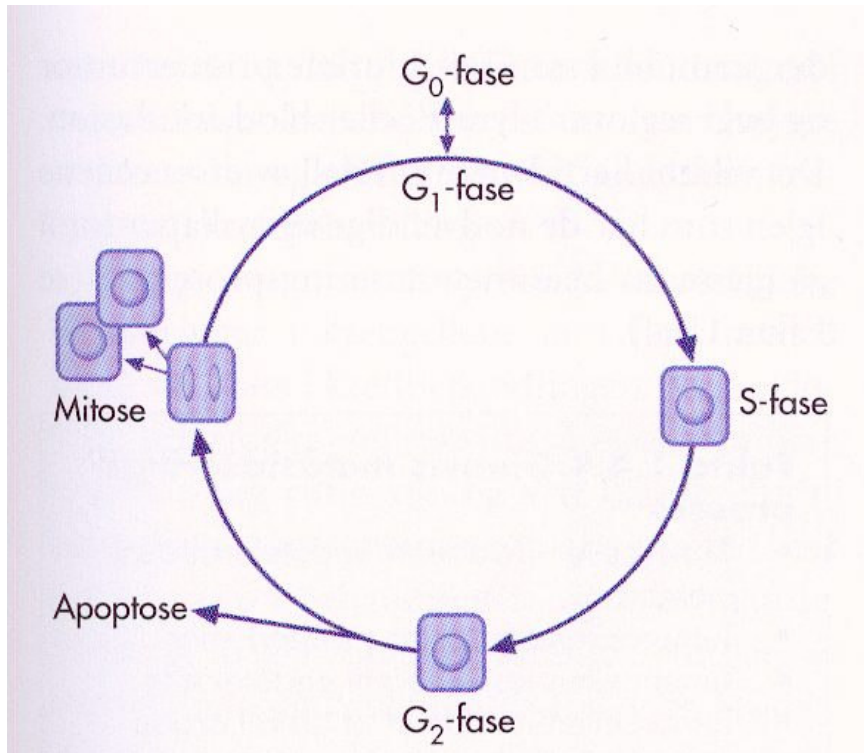
Rapporten konkluderer med at 15 pasienter, alle barn med skader, skulle ha vært henvist til DNR for behandling med høyvoltsbestråling. Forutsetningene som gjorde fortsatt bruk av ordinær røntgenstråling forsvarlig (se over) var ikke oppfylt. Felles for disse barna var at de hadde en kreftdiagnose som krever stråling mot vekstsoner i skjelettet.

Pasienten vi presenterer er én av disse 15. Hun fikk senere stråleindusert kreft som har spredd seg til lunge og skjelett. Dette har dramatisk forandret hennes livssituasjon.

2. HVORFOR GIR DEFEKT RB1 GEN KREFT?

Celledeling i høyere organismer reguleres av signal-og kontroll systemer både utenfor og inni cellen. For at en normal celle skal bli til en kreftcelle som kan dele seg ukontrollert, forsere vevsgrenser og slå seg ned i annet vev må den frigjøre seg fra både sine egne reguleringsmekanismer og omgivelsenes påvirkning. Forandringene fra normal celle til invasiv kreftcelle foregår gradvis via dysplastisk celle og carcinoma in situ celle. I løpet av denne prosessen akkumuleres genforandringer i cellekjernen. Cellen mister sine normale egenskaper og erverver kreftcellenes fenotype.

Cellesyklus drives fremover av cycliner som øker og avtar i mengde under de ulike fasene. Cyclinene fosforylerer et sett cyklinavhengige kinaser som virker ved to kontrollpunkter i cellesyklus: Det ene ved overgangen fra G₁- til S-fase, og det annet ved overgang fra G₂ til mitose. Ved kontrollpunktene sjekker cellen at den ikke inneholder DNA-skade og at den har nådd tilstrekkelig størrelse før den setter i gang replikasjonsfasen og mitose. Dersom skaden ikke lar seg reparere, forlater cellen cellesyklus, og eliminerer seg selv ved å aktivere sitt apoptoseprogram. (Apoptose = programmert celledød som oppstår som en fysiologisk respons på ytre påvirkning. Cellen setter i gang sen aktiv prosess med syntese av proteiner som får cellekjernen til å skrumpe inn og kollapse.)



Fra R. Kåresen og E. Wist³²

Det er vanlig å dele kreftgener inn i tre hovedkategorier:

DNA-reparasjonsgener:

De fleste mutasjoner oppdages og repareres av cellens egne reparasjonssystemer. Disse er avhengige av DNA-reparasjonsenzymmer. Defekt i DNA-reparasjonsgen fører til at enzymet mangler. Cellen får nedsatt evne til å reparere mutasjoner. Mutasjoner som akkumuleres aktiverer protoonkogener og inaktiverer tumorsupressorgener.

Protoonkogener

Protoonkogener stimulerer cellen til vekst og deling, samtidig som de hemmer apoptose. Disse kan forårsake kreft hvis de muteres slik at det blir økt nivå eller hyperaktivitet hos genproduktet. Kun mutasjon i et allel er nødvendig for kreftutvikling.

Tumorsupressor gen:

Tumorsupressor gen har den motsatte funksjonen av protoonkogener. De hemmer celledelingen er pro-apoptotiske. Disse kan forårsake kreft hvis de muteres slik at aktiviteten nedreguleres eller hvis de faller bort. Det har vist seg at en celle vil ha kontroll over veksten selv om et av allelene faller bort, og det er derfor nødvendig med mutasjon på begge allelene for kreftutvikling. Tumorsupressorgenene p53, RB1 og P16 koder for kjerne proteiner som spiller viktige roller i cellyklus regulering. Nedarvet mutasjoner i disse genene fører hereditær predisposisjon for kreft.

3. RETINOBLASTOM - en oversikt over epidemiologi, behandling og prognose

3.1 EPIDEMIOLOGI

Retinoblastom er en sjelden malign tumor som utgår fra de primitive netthinneceller i øyet. Den gjennomsnittlige insidensen er ca 1 pr 140 000 levende fødte, hvilket tilsvarer ca 4 nye tilfeller årlig i Norge.

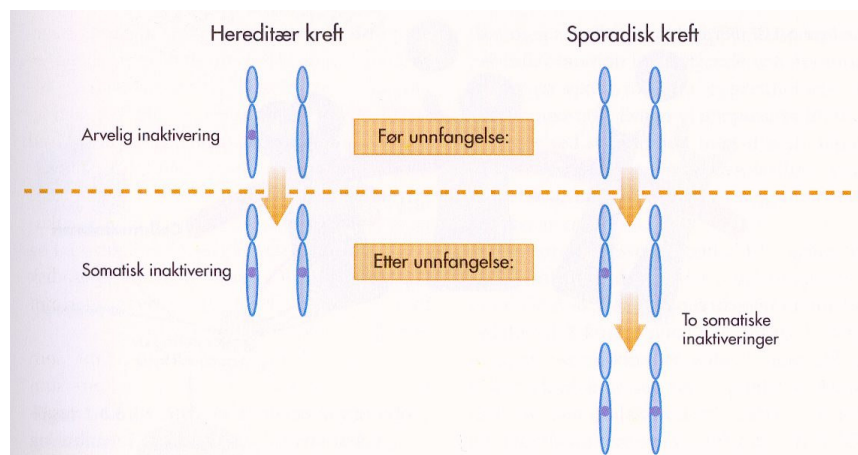
Tilstanden kan forekomme i et eller begge øyne, med én eller flere svulster i hvert øye. Ca 2/3 er unilaterale og oppdages oftest først når barnet er rundt to år. De bilaterale utgjør ca 1/3 og oppdages innen ett års alder pga tidligere tumordanning og symptomutvikling.¹

3.2 ETIOLOGI

Sykdommen kan deles inn i to hovedformer: Ca 60 % oppstår sporadisk, mens de resterende 40 % er arvelig betinget.² Arvelig retinoblastom inkluderer alle pasienter med bilateral sykdom, pasienter med unilateral sykdom og positiv familieanamnese, samt pasienter med bilateral okkulær sykdom pluss en tredje intrakraniell svulst i corpus pineale.³

I 1970 årene ble genet for retinoblastom lokalisert til kromosom 13, bånd q 14.⁴ Dette er et tumor-supressor gen som normalt produserer et protein som regulerer celledeling og vekst gjennom DNA syntese. Ved manglende eller redusert funksjon i dette genet blir det dårligere regulering av celledeling og vekst, noe som gir opphav til malign tumordanning.

Defekt i kjønnsceller gir den arvelige varianten med forandringer i alle pasientens celler. I følge to-treffs teorien lansert i 1970 årene⁵ kreves defekt i begge allele gener for at tumor skal oppstå. I arvelige tilfeller arver barnet en defekt kopi av Rb-genet germinal-celler den andre kopien er normal. Retinoblastom oppstår når det normale Rb-genet går tapt i retinoblastene pga somatisk mutasjon. I sporadiske tilfeller går begge allelene tapt som følge av somatisk mutasjon i en og samme retinoblast.



Fra R. Kåresen
Og E. Wist t³²

Hos pasienter med gendefekt fra kjønncellene rammes som nevnt alle kroppens celler, men defekten gir svulster i spesielle organer, spesielt retina, skjelett og bindevev. Disse pasientene har følgelig økt risiko for andre maligne tilstander enn retinoblastom senere i livet.

3.3. KLASSIFIKASJON AV RETINOBLASTOM

Det finnes to klassifiserings systemer av retinoblastom:

- A. Reese-Ellsworth klassifisering
- B. Abramson klassifisering

Classification of Retinoblastoma



Left: Solitary tumor, less than 4 disc diameters in size, at or behind the equator. **Center:** Multiple size tumors, none over 4 disc diameters in size, all at or behind equator. **Right:** An anterior segment photograph of vitreous seeding

<p>The Reese-Ellsworth classification system was developed by two physicians as a method to predict prognosis of eyes treated by methods which save or preserve the eye. The higher the Group number in the system, the poorer the chance is of saving the eye.</p> <p>Reese-Ellsworth Classification for Retinoblastoma</p> <p>Group I</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Solitary tumor, less than 4 disc diameters in size, at or behind the equator. b. Multiple tumors, none over 4 	<p>Recently, a staging system was developed to group retinoblastoma tumors confined to the eye and those tumors which spread outside of the eye and in other parts of the body. This system is referred to as the Abramson Staging System for Retinoblastoma.</p> <p>Abramson Staging System for Retinoblastoma</p> <p>1. Intraocular disease</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Retinal tumors b. Extension into choroid c. Extension up to lamina cribrosa d. Extension into sclera <p>2. Orbital disease</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Orbital tumor <p>1. Suspicious (pathology of scattered episcleral cells)</p>
---	---

<p>disc diameters in size, all at or behind the equator.</p> <p>Group II</p> <p>a. Solitary tumor, 4 to 10 disc diameters in size, at or behind the equator. b. Multiple tumors, 4 to 10 disc diameters in size, all at or behind the equator.</p> <p>Group III</p> <p>a. Any lesion anterior to the equator. b. Solitary tumor larger than 10 disc diameters in size behind the equator.</p> <p>Group IV</p> <p>a. Multiple tumors, some larger than 10 disc diameters. b. Any lesion extending anterior to the ora serrata.</p> <p>Group V</p> <p>a. Massive tumors involving over half the retina. b. Vitreous seeding.</p>	<p>2. Proven (biopsy-proven orbital tumor)</p> <p>b. Local nodal involvement</p> <p>3. Optic nerve disease</p> <p>a. Tumor beyond lamina cribrosa but not up to cut section b. Tumor at cut section of optic nerve</p> <p>4. Intracranial metastasis</p> <p>a. Positive CSF only b. Mass CNS section</p> <p>5. Hematogenous metastasis</p> <p>a. Positive marrow/bone lesions b. Other organ involvement</p>
--	---

3.4 KLINISK BILDE; SYMPTOMER, UTREDNING OG BEHANDLING

Retinoblastom kan gi seg til kjenne ved symptomer som skjeling, nedsatt syn, rødt øye og leukori. I Norge er utredning og behandling sentralisert til øyeavdelingen tidligere ved Rikshospitalet, nå ved Ullevål universitetssykehus. Viktige diagnostiske hjelpemidler er:

- Oftalmoskopi
- Ultralyd-antall, lokalisasjon, størrelse og kalkinnhold
- CT
- MR-cerebrum/orbita for å kartlegge tumors utbredelse og vevstype.

Vevsbiopsi og diagnostisk vitrektomi brukes ikke pga faren for spredning av tumorceller.

Behandlingen av retinoblastom tar sikte på å destruere tumor uten å skade annet vev, og behandlingsform(er) er avhengig av tumors størrelse og lokalisering. Målet er best mulig tumorkontroll, å bevare synet så langt som mulig samt minst mulig iatrogene komplikasjoner.⁶

E nukleasjon

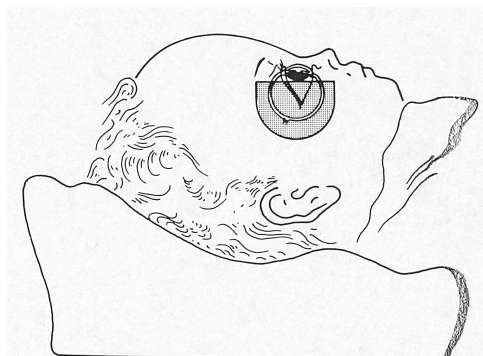
Ved unilateral retinoblastom hvor øyet ved diagnostetidspunktet har store mengder tumormasse kan fjerning av øyet være det beste alternativet. Hvis synsnerven er fri for tumorvev og øyet har godt synspotensiale bør man vurdere om annen behandling kan være aktuell.

Cytostatika

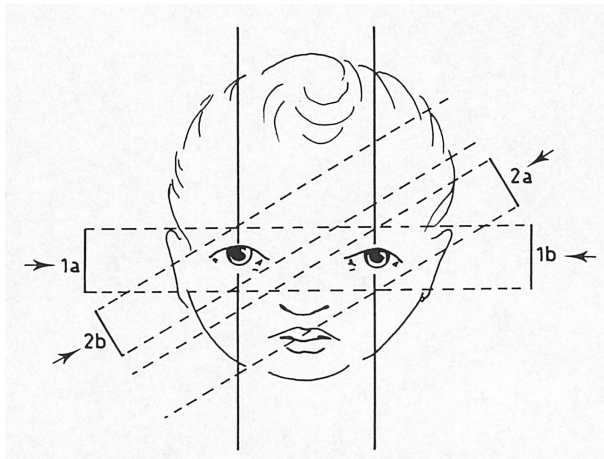
Kjemoterapi brukes som primærbehandling eller for å redusere volum før annen behandling gis. Dessuten gis kjemoterapi som tillegg etter enukleasjon med tumorinfiltrasjon i synsnerven. Cyclophosphamide har vist seg mest effektiv.⁷

Ekstern strålebehandling

Utføres ved Radiumhospitalet ved store tumorer, multiple tumorer, eller hvis tumor ligger i nærheten av macula eller papillen. Har i mange år blitt brukt med unødvendig store doser - totaldosen er nå halvert og ligger på 30-40 Gy. Behandlingen utføres med 6 MV eller 8 MV lineær akselerator som bruker D-formatet felt av 26 x 32 mm². Det D-formete feltet er spesielt tegnet for å inkludere hele retina flate eller glasslegemet og 10 mm av den fremre del av synsnerven for å beskytte best mulig følsomme strukturer av fremre del av øye.



Etter at øyet er plassert i akseleratorens isosentrum, bestrålingen kan skje fra forskjellige vinkler ved å rotere bukken eller bordet uten at man må forandre øyets stilling innenfor behandlings felt.



Skjematisk fremstilling av unilateral og bilateral behandling av retinoblastom. Ved behandling av bilateral sykdom utføres stråling alternerende i motgående felt (1a og 1b). Ved affeksjon av venstre øye, gis behandling som i 2a. Dersom høyre øye blir senere affisert, utføres behandling som parallelt felt til 2a (2b).

Figuren ovenfor⁸ er en skjematisk presentasjon av behandling ved unilateral og bilateral sykdom.

Komplikasjoner sees i form av stråleretinopati, grå stær eller skade på synsnerven og macula.

Kryoterapi

Prinsippet med denne behandlingen er å ødelegge tumorcellene ved å fryse ned vevet til ca -70 grader, og man bruker den ved små, perifere tumorer.

Laserterapi

Behandlingen tar sikte på å ødelegge blodforsyningen og tumorcellene. Brukes ved små tumores som ligger langt bak i øyet og dermed ikke er egnet til kryoterapi.

3.5 OPPFØLGING

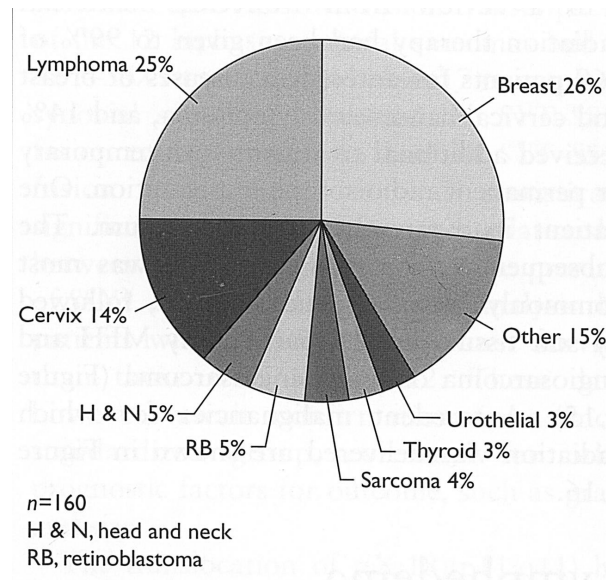
Pasienter med retinoblastom følges opp hver annen måned det første året etter diagnose, deretter med avtagende hyppighet og årlig hos øyelege fra 6-års alder. Metastaser opptrer innen halvannet år etter diagnose, og sjelden etter 3 års alder. Metastaser for øvrig er en negativ prognostisk faktor, men kombinasjonen av autolog stamcellestøtte og kjemoterapi har vist seg å gi oppløftende resultater.⁹

Andre faktorer av betydning for prognose er tumorens størrelse og utbredelse, samt alder ved diagnosetidspunkt.

Generelt har forbedret diagnostikk og behandling gitt bedre prognose, og sjansen for overlevelse er 95 % totalt ved sykdom diagnostisert før 2-års alder.¹⁰ Det som på sikt truer pasienter med arvelig retinoblastom er den økte risikoen for sekundær malignitet en risiko som er anslått til rundt 26 % 40 år etter diagnose.¹¹

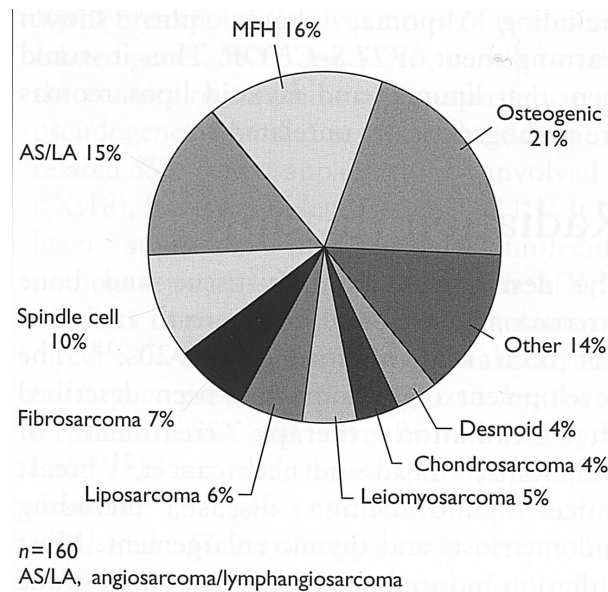
4. STRÅLEINDUSERT SARCOM

Risikoen for utvikling av bløtvevs og ben-sarkomer etter stråleterapi har vært kjent siden 1920 årene¹² og sees etter behandling av lymfomer, hode-og halskreft, brystkreft og benigne tilstander som endometriose og struma.



*Fra Brady et al.*²⁸

Histologisk kan det dreie seg om ulike typer som illustrert i figuren nedenfor:



*Fra Brady et al.*²⁸

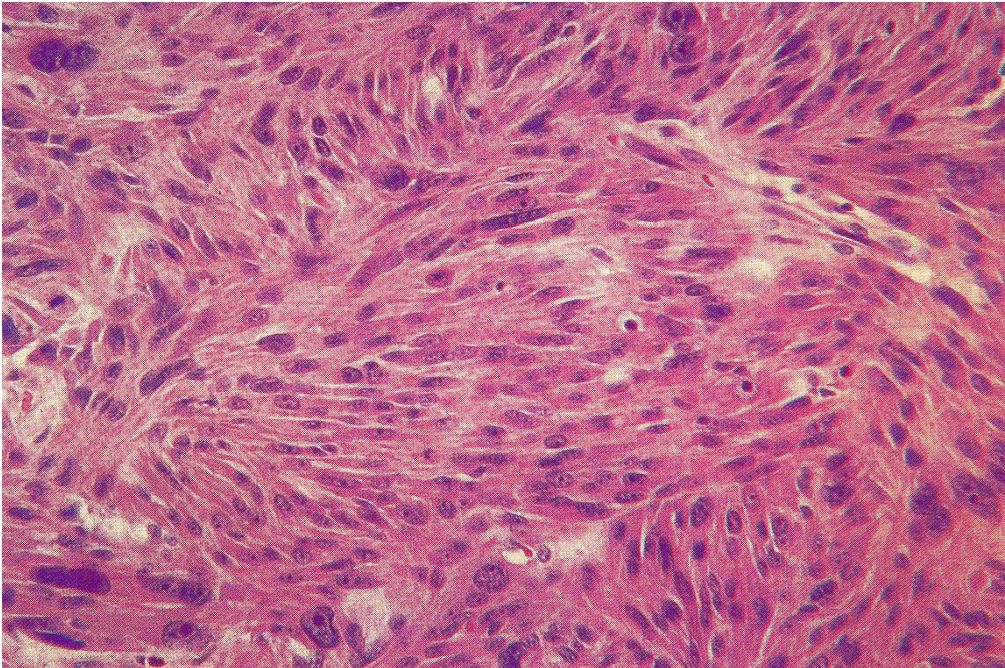
Den hyppigste lokalisasjon av svulster i strålefeltet etter retinoblastom er orbita, tinningregionen (leiomyosarcom), nese og kjevehule (osteosarcom).

Et sarcom sies å være stråleindusert hvis følgende kriterier er oppfylt:

1. Det oppstår i tidligere bestrålt område
2. Det oppstår etter en viss latenstid
3. Det bekreftes histologisk.

HISTOLOGISK BILDE AV LEIOMYOSARCOM

Fra R.C Curran, Colour Atlas of Histopathology



5. CASE REPORT - ung kvinne, XXX

Primær-cancer

Pasienten fikk som 2-åring diagnostisert bilateralt retinoblastom. Bakgrunnen for mistanken som førte til utredning var at foreldrene så en "grå skygge" i rød refleks. Det var ingen kjent familiær opphopning av denne eller annen type kreft i familien.

I høyre øye fant man tumor i nasale delen av fundus. Det ble utført enucleatio bulbi og innsatt en protese.

I venstre øye ved undersøkelse i narkose fant man et stort retinoblastom i utkanten av papillen nasalt. Dette øyet ble behandlet med Koboltplater som ble installert. Disse ble fjernet etter 9 dager.

Ved kontroll om lag et halvt år senere fant man ved undersøkelse i narkose tumor med mål 7x13x8mm. Det ble utført strålebehandling ad modum Reese. Pasienten mottok en dose på ca 8000 røntgen fra samme sides tinningregion og 8000 røntgen fra høyre sides mediale øyevinkel. Hun fikk gradvis dårligere syn og serøs amotio. Dette gjorde at man anså det som umulig at funksjonen kunne bevares i øyet, og det ble utført enucleatio bulbi også av dette øyet.

Pasienten hadde sår i stråleområdet, spesielt i høyre øyekrok, mediale øyevinkel, og i temporalregionen hele oppveksten. Det ble utført hudtransplantasjon i høyre mediale øyevinkel da hun var 16 år gammel og operert bort stråleskadet vev i tinningregionen.

Sekundær-cancer

I 1995 oppsøkte pasienten lege pga gradvis økende smerter lateralt i venstre øyehule. To CT-undersøkelser viste ingen nytilkommen patologi. Pasienten selv hevder at hun på daværende tidspunkt ikke ble informert om muligheter for MR. Det var en protesemaker som oppdaget tumorsuspekterte forandringer. Rikshospitalets øyeavdeling tok så initiativ til MR som viste en tumor på tårekjertelens plass. Da cytologi ikke viste tegn til malignitet ble pasienten operert ved ØNH- avdelingen på Rikshospitalet i september 1999. Det ble da fjernet en 3x2 cm stor tumor.

Histologisk undersøkelse av denne viste at det dreide seg om et leiomyosarcom, malignitetsgrad 3. Man antok at dette var stråleindusert grunnet behandlingen hun mottok som barn. Pga vanskeligheter det medfører å få barn til å ligge stille, ble hun trolig ikke tilstrekkelig fiksert under behandling - noe som medførte unødvendig stråling av normalt vev.

Postoperativ utredning med CT og MR caput, CT thorax og skjelettscintigrafi viste kontrastoppladende vev lateralt og litt bakover i orbita forenlig med resttumor, ingen lungemetastase.

I desember 1999 fjernes orbitainnhold og benete deler av orbita.

Det ble i januar 2000 startet opp adjuvant kjemoterapi i form av Doxorubicin og Ifosfamid. (Adriamycin 50mg/m² og Holoxan 5g/m² i hht SSGXIII-regimet)

I følge pasienten selv fikk hennes foreldre mangelfull og lite tilfredsstillende informasjon om bivirkningene av stråledosen hun ble behandlet med som barn. Ingen gjorde oppmerksom på at det kunne være en sammenheng mellom stråledoser og sekundær kreft.

Pasienten selv opplevde det som svært traumatisk å få en kreftdiagnose for annen gang. Ikke bare gikk det 4 år fra hun selv oppsøkte lege til diagnosen ble stilt. Hun måtte vente to måneder på operasjon og ytterligere 1 måned før hun fikk svar på histologien - ***et svar hun mottok ved å overhøre telefonsamtale mellom behandlende lege og patolog.***

Hva skjedde med livskvaliteten?

Pasienten "slet" betydelig under kurene med vekttap og kvalme. I tillegg ble det etter avsluttet behandling påvist postmenopausale verdier for østrogen, LH og FSH.

Pasienten angir betydelig redusert livskvalitet i årene postoperativt. Hun setter dette selv i sammenheng med psykososiale problemer i form angst og sosial isolasjon samt somatiske plager i form av tørre slimhinner, gjentatte luftveisinfeksjoner, magesår og tretthet.

Metastase til lungene

I en alder av 35 år får hun på rutinekontroll i november 04 påvist multiple lungetumores.

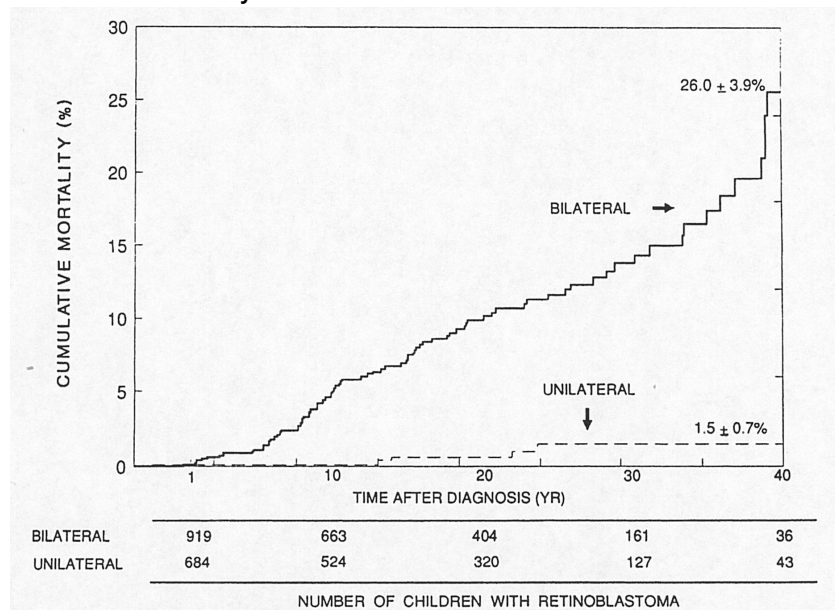
Videre utredning viser at dette dreier seg om metastaser fra den tidligere beskrevne sekundære cancer i orbita.

Dette utløser nok en behandlingsrunde våren 2005 med neo-adjuvant behandling i form av Holoxan og Mesna med påfølgende lungekirurgi.

6. DISKUSJON

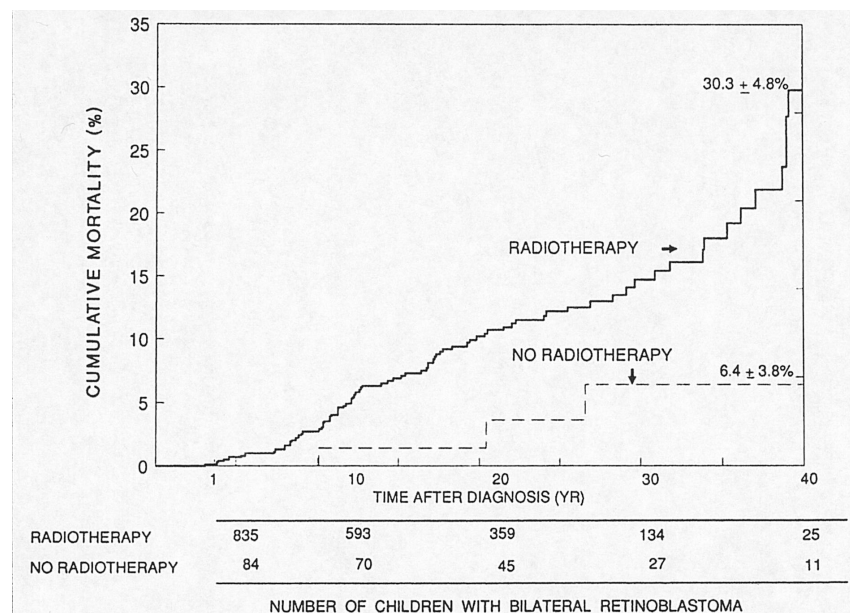
Risikoen for utviklingen av sekundær malignitet hos pasienter med arvelig retinoblastom utgjør i realiteten en større trussel for pasienten mht overlevelse enn den primære cancer. Gjennomsnittlig latenstid for utvikling av sekundær malignitet er 10-13 år og insidensen øker med tiden fra diagnosetidspunktet.¹³ Denne økte risikoen for sekundær cancer med tilsynelatende langt alvorligere utfall enn den primære cancer er hevdet å skyldes flere faktorer.

Uavhengig av årsak bidrar sekundær malignitet til økt morbiditet og mortalitet. I en oppfølgingsstudie¹⁴ med 1730 pasienter så man etter 40 år 26 % mortalitet pga sekundær tumor hos pasienter med bilateral sykdom og 1.5 % hos pasienter med unilateral sykdom.



*Fra Ch. Eng et al.*³⁰

Blant pasientene med bilateral sykdom var kumulativ mortalitet av sekundær malignitet 6 % hos ikke-bestrålte pasienter, 30 % hos bestrålte pasienter.



Delesjon i RB 1 genot utøver både en risikofaktor for bilateral sykdom og for sekundær malignitet^{15, 16} og således spiller **genetiske faktorer** en rolle. De forhold som kan forklare hvordan kjønnscelemutasjon i spesielle kodoner eller regioner i Rb1 genot disponerer for utviklingen av sekundære tumores er¹⁷: Punktmutasjon i exon 20 eller i promotorregion er assosiert med redusert penetrans. Det kan også være genmutasjoner med høy penetrans som gjør bærer disponert til både bilateral retinoblastom og sekundær cancer.

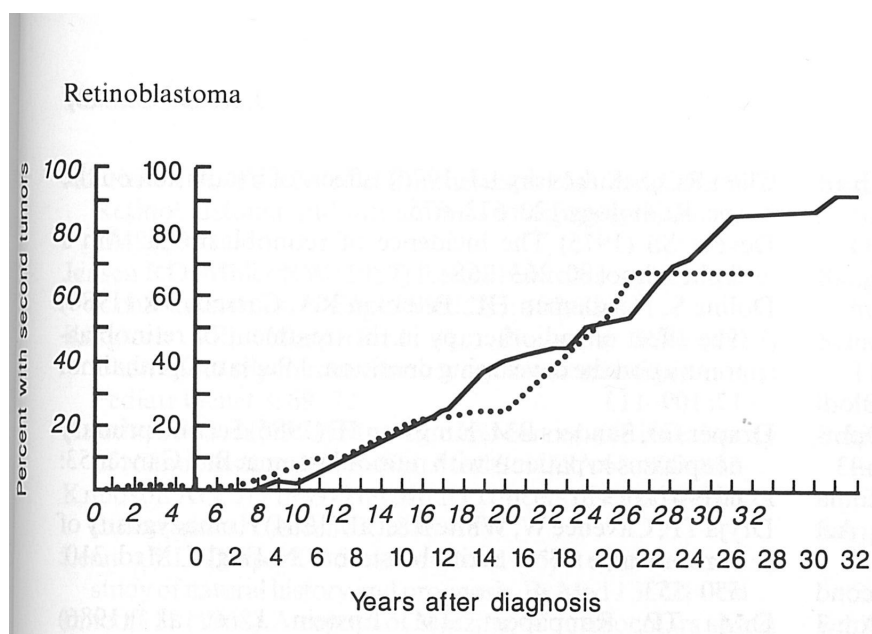
Mutagen effekt av **stråling** er velkjent.^{18 19} Det har blitt hevdet at den økte risiko for sekundær malign neoplasme skyldes stråling av gjenværende Rb-gen.²⁰ Hyppigst sees osteosarcom i strålefeltet (nær 4000 ganger økt risiko i forhold til normalbefolkningen hvor osteosarcom i hode-hals-regionen er svært sjelden²¹) Publiserte case-control studier av pasienter med cancer i barndommen har vist en direkte korrelasjon mellom økt stråledose og utvikling av sarcom.^{22 23}

I denne sammenheng bør nevnes at en rekke studier viser at pasienter med bilateral retinoblastom har økt risiko for sekundær malign neoplasme *uavhengig av om de ble bestrålt eller ikke.*^{24 25 26}

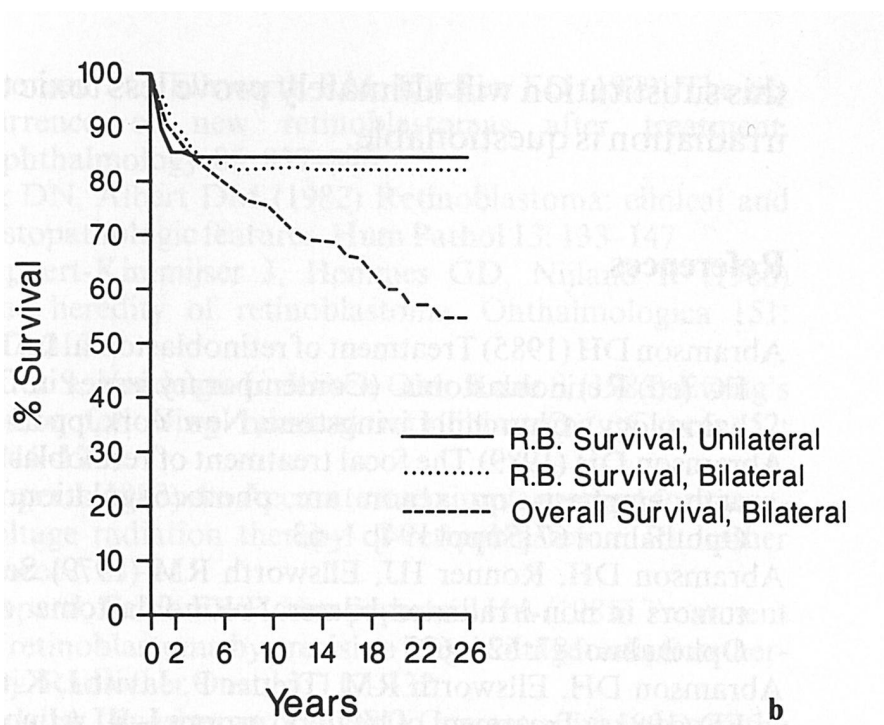
Det virker som om dette kan reflektere et sammensatt årsaksbilde der både genetikk og stråling spiller inn i den sekundære cancerutviklingen. Figuren nedenfor viser kumulativ hyppighet av sekundære tumores (Abramson et al 1988). Det er å merke seg at kurven for bestrålte pasienter og ikke-bestrålte pasienter er parallelle selv om latens perioden forutfor utviklingen av sekundær tumor er om lag 5 år kortere hos bestrålte pasienter.

**Stiplet linje –
bestrålte barn
Hel linje – ikke
bestrålte barn**

Fra J.R. Cassady³¹



Ser man på overlevelsesesekurve (Abramson et al 1988) ser man at pasientene med bilateral sykdom har lik overlevelses rate som dem med unilateral frem til om lag 5 år etter diagnostidspunkt. Etter 25 år er nesten halvparten av pasientene med bilateral sykdom døde, hovedsakelig pga sekundær tumorutvikling.



Fra J.R. Cassady³¹

Etter gjennomgang av litteratur og pasientjournaler virker det som om det er en sammenheng mellom stråledose/ teknikk og utviklingen av sekundær kreft.

Vår pasient var en av de 15 som i 1998 mottok erstatning fra Staten for å ha blitt bestrålt med altfor store stråledoser ved Rikshospitalet når alternative og mer målrettede metoder var kjent og i bruk ved fagmiljøet.

Spørsmål om valg av strålemetode i 1971 var i stor grad et spørsmål om kapasitet og ressurser. Rikshospitalet hadde ikke en maskin for høyvoltbestråling, og var således avhengig av å henvise egne pasienter til Radiumhospitalet når det ble vurdert som nødvendig. Radiumhospitalet på sin side hadde ikke kapasitet for å behandle alle Rikshospitalets pasienter.

På den annen side skjer det kontinuerlig en utvikling innen medisinsk behandling. Noen sykehus vil ligge i front, mens andre kommer til etter tid. Ved innføring av nye metoder, ny teknikk, vil det anvendes nye og gamle behandlingsregimer og teknikker parallelt, og begge metoder vil i en viss periode måtte ansees som forsvarlig medisinsk behandling. I dag er all ekstern stråling av barna med retinoblastom lokalisert til DNR.

Siden begynnelsen av 1980 tallet har høyvoltbestråling vært eneste behandlingsalternativ for denne pasientgruppen. Bare fremtiden kan vise om dette vil redusere forekomsten av sekundære tumores i strålefeltet.

7.ETTERORD

Det er mange som har bidratt til å hjelpe meg med denne oppgaven. Først og fremst ønsker jeg å takke Morten Boysen som i løpet av en tiårs periode frem til 2004 opererte 7 retinoblastom-pasienter med stråleindusert sarkom på Rikshospitalet. Det var han som hadde ideen til å se nærmere på sammenhengen mellom stråledose og sekundær neoplasme. Jeg vil også takke Øyvind Bruland for konstruktive kommentarer og tilbakemeldinger. Videre ønsker jeg å takke Johan Tausjø for god hjelp til å sette meg i kontakt med nøkkelpersoner for å finne de rette opplysninger samt materiale som kan brukes i en eventuell artikkel.

Til slutt ønsker jeg å takke dem av de 7 overnevnte pasientene som møtte til samtale med meg, spesielt den kvinnen jeg har presentert i oppgaven.

8. Litteraturliste

- ¹ Shields CL, Shields RA, Pankajkumar S. Retinoblastoma in older children. *Ophthalmology* 1991;98: 395-9
- ² Sanders BM, Draper GJ, Kingston JE. Retinoblastoma in GB 1969-80; incidence, treatment and survival. *Br Journal Ophthalmology* 1991;98: 395-9
- ³ Johnson DL, Fisher WS, Hammock MK, McKeown CA. Trilateral retinoblastoma, ocular and pineal retinoblastomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1982;5:203-13
- ⁴ Kock E. Retinoblastom. State of the art, Medtccinsk Faktadatabas, Socialstyrelsen i Sverige (10.5.03)
- ⁵ Knudson A. Mutations and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971
- ⁶ Kaye FJ, Harbour JW. For whom the bells tolls. Succibility to common adult cancers in retinoblastoma survivors. *Journal of National Cancer Institute*, Vol 96, No 5, March 2004.
- ⁷ Ekert H, Ellis WM, Waters KD (1982) autologous bone marrow rescue in treatment of advanced tumors of childhood. *Cancer* 49:603-609
- ⁸ J. Schipper. An accurate and simple method for megavoltage radiation therapy of retinoblastoma. *Radiotherapy and oncology* 1 (1983)31-41
- ⁹ Kremens B, Wieland R, Reinhard H, Neubert D, Beck JD, Klingebiel et al. Retinoblastoma and high dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:281-4
- ¹⁰ Abramson DH, Ellsworth RM, Grumbach N, Sturgis-Buckhout L, Haik BG. Retinoblastoma: correlation between diagnosis and survival. *J Ped opthalmol Strab* 1986;23:174-7
- ¹¹ Eng C, Li FP, Abramson DH, Ellsworth, Wong FI, Goldman MB et al. mortality from secondary tumors among long-time survivors¹, 1993 of retinoblastoma. *J natl cancer institute* 1993;85:1121-8
- ¹² Beck A. Zur frage des rontgensarkoms, zugleich ein beitrag zur pathogenese des sarkoms. *Muench Med Wochenschr* 1922;69:623-5
- ¹³ Wong FL, Abramsen et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997 278 1262-7
- ¹⁴ Halpern et al. *Pediatric radiation oncology* 3rd ed Philadelphia. LipincottWilliamss and Wilkins 1999 126-62.
- ¹⁵ Dryja TP, Rapaport JM, Joyce JM et al. Molecular detection of deletions involving band q 14 of chromosome 13 in retinoblastomas. *Proc Natl Acad Sci* 3:7391,1983
- ¹⁶ Abramsen DH, Ronner HJ, Ellsworth RM: Second tumors in non irradiated bilateral retinoblastoma. *Am J ophthalmology* 87: 624,1979-3
- ¹⁷ Charis Eng et al. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *Journal of the national cancer institute*, Vol 58, no 14, July 21,1993

-
- ¹⁸ Khan JA, Grove AS, Joseph MP, Goodman . Sebaceous carcinoma, diuretic use, lacrimal system spread and surgical margins. *Ophthalmic Plast reconstr surg* 1989;5:227-34
- ¹⁹ Schlernitzauer DA, Font RL. Sebaceous gland carcinoma of the eyelid. *Arch Ophthalmology* 1976;94:1525-5
- ²⁰ Howrey RP, Lipham WJ, Schultz WH, BuckleyO EG, Dutton JJ, Kintworth GK, Rosoff PM. Sebaceous gland carcinoma, a subtle second malignancy following radiation therapy patients with bilateral retinoblastoma.
- ²¹ Draper GJ, Sanders BM, Kingston JE. Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology* 1986;53:661-7
- ²² Tucker MA, d'Angio GJ, Boice jr JD et al. Bone sarcoma linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987; 317:588-93
- ²³ Hawkins med, Wilson LMK, Burton 8:270-78. Alkylating agents and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;8
- ²⁴ Lueder GT, Judisch GF, o`Gorman TW. Second non-ocular tumors in survivors of heritable retinoblastoma. *Arch ophtalmology* 1986;104:372-3
- ²⁵ Draper GJ, Sanders BM, Kingston JE. Second primary neoplasmes in patients with retinoblastoma.
- ²⁶ Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchen FD, Tung G. Second nonocular tumors in retinoblastoma survivors-are they radiationinduced? *Ophthalmology* 1984;91:1351-3
- ²⁸ Brady MS, Gaynor JJ, Brennan. Radiation associated sarcoma of bone and soft tissue. *Arch Surg* 1992: 127: 1379-95
- ²⁹ R.C Curran, Colour Atlas of Histopathology. 1986, 29
- ³⁰ Eng Ch, Li FP, Abramson DH, Ellsworth RM, Wong L, Goldman MB, Seddon J, Tarbell N, Boice JD, jr. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 1993;85:14:1121-1128
- ³¹ J. Robert Cassady. *Radiation Therapy in Pediatric Oncology*, Springer-Verlag, 1994, 333
- ³² Kåresen R Og Wist E, *Kreft-sykdommer-en basisbok for helsepersonell*, 2005, 39