

Een Ewing-sarcoom op de leeftijd van zeven jaar: ooit genezen?

Auteur H. van den Berg

Trefwoorden Ewing-sarcoom; kind; radiotherapie, chemotherapie, anthracyclines, cardiomyopathie, secundaire maligniteiten, weefselhypoplasie, mamma.

Samenvatting

Aan de hand van de ziektegeschiedenis en follow-up van een 7-jarig meisje met een thoracaal gelegen Ewing-tumor met intraspinale uitbreiding, worden late effecten van de behandeling beschreven. Hypoplasie van de weefsels in het

bestralingsveld, met specifiek de hypoplasie van de mamma, secundaire maligniteiten en de verhoogde mortaliteit worden belicht.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2004;1(4):142-145)

Inleiding

De behandeling van Ewing-sarcomen heeft de laatste decennia een sterke verbetering van de overleving laten zien. Vroeger was met alleen chirurgie de overleving <10%. Door het combineren van chirurgie en/of radiotherapie met combinatiechemotherapie worden bij niet-gemetastaseerde Ewing-tumoren 5-jaarsoverlevingspercentages van boven de 55% behaald.¹ Chemotherapie geldt dan ook als onmisbaar element van de behandeling, maar lokale therapie blijft een ander belangrijk element van de behandeling. Lokale therapie kan chirurgie zijn, maar ook radiotherapie is zeer effectief. Bij de keuze tussen chirurgie en radiotherapie wordt in toenemende mate ook rekening gehouden met te verwachten bijwerkingen op lange termijn. Hoewel radiotherapie minder aanleiding tot mutilatie geeft, gaat tegenwoordig de voorkeur bij kinderen uit naar chirurgie in plaats van radiotherapie. De volgende casus, waarbij chirurgie uit oncologische oogpunt niet mogelijk was, laat de gevolgen zien van radiotherapie op groeiend weefsel.

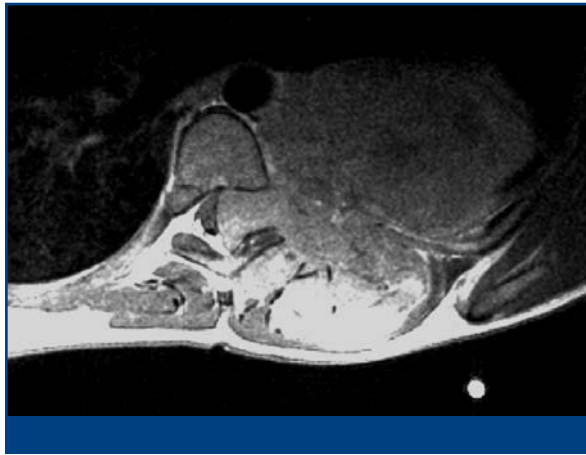
Ziektegeschiedenis

Bij de patiënte werd in januari 1993 op de leeftijd van 7 jaar een Ewing-tumor gediagnosticeerd, uitgaande van de achtste rib met intraspinale doorgroei (*Figuur 1*, op pagina 143). Chemotherapie bestond uit etoposide, vincristine, adriamycine, ifosfamide en actinomycine D.

Na zes kuren diende voor de lokale behandeling óf totale operatieve verwijdering óf radiotherapie plaats te vinden. Gezien het persisteren van de tumor naar interspinale gebieden was radicale resectie met vrije tumorranden niet mogelijk. Bestraling met een dosis van 55,8 Gy vond dan ook plaats. Het bestralingsveld omvatte een gebied reikend van de vijfde thoracale tot de tiende thoracale wervel. Het hart en een deel van de linkerlong lagen in het bestralingsveld. Aanvullende chemotherapie bestond wederom uit zes kuren etoposide, vincristine, adriamycine, ifosfamide en actinomycine D. In totaal werd 360 mg/m² adriamycine gegeven.

De patiënte is momenteel 18 jaar en er is nog sprake van een verkalkte resttumor in het bestralingsgebied. Aangezien deze afwijking al jaren niet in vorm en aspect verandert, wordt deze tumor als niet-vitale rest van de oorspronkelijke aandoening gezien. In de afgelopen jaren is de patiënte, in een levensfase, waarin anderen zelfstandig hun mogelijkheden ontdekken, echter met veel problemen geconfronteerd:

- Luchtweginfecties: in de longgedeelten gelegen in het bestralingsveld is atelectase opgetreden. Op de leeftijd van 11 jaar ontwikkelde de patiënte een ernstige pneumonie, die klinisch behandeld moest worden.
- Weefselhypoplasie: op de leeftijd van 12 jaar begon bij de patiënte de mammaontwikkeling. De mamma, welke in het bestralingsgebied had gelegen, ontwikkelde zich echter minder volledig. Dit, terwijl de



Figuur 1. MRI-opname van de oorspronkelijke tumor. De tumor is gelegen tegen de wervelkolom en breidt zich uit naar intraspinale structuren.

ontwikkeling van de andere borst liet zien dat de mammaontwikkeling van de patiënte in aanleg vrij fors was (*Figuur 2*). Psychologisch was het verschil in mammagrootte moeilijk te hanteren. Correctie door middel van een externe prothese was geen succes. Tijdens de gymnastieklessen verloor de patiënte de prothese zeer frequent en in het zwembad was de prothese niet bruikbaar. Wonende in een dorp in de duinen, durfde ze in de zomer niet naar het strand met haar leeftijdsgenoten. Op de leeftijd van 17 jaar leek de gezonde borst volledig uitgegroeid en heeft operatieve correctie plaatsgevonden. Daarbij is, nadat een 'tissue expander' gebruikt was om ruimte te maken voor een prothese, een prothese geplaatst in de bestraalde borst. Gezien de forse maat van de gezonde borst was symmetrie niet te verkrijgen zonder dat reductie van de gezonde borst eveneens plaatsvond.

- Op de leeftijd van 14 jaar kreeg de patiënte pijnklachten in het gebied waar de tumor oorspronkelijk gelokaliseerd was. Deze klachten moesten verklaard worden uit de ontstane kyfose.

De vele problemen hebben haar in de loop der tijd onzekerder gemaakt en duidelijk is dat zij zich in vergelijking met andere pubers minder zelfstandig voelt.

Discussie

Hoewel de resultaten van de behandeling van tumoren op de kinderleeftijd zeer gunstig zijn, betekent dit niet dat vijf jaar na het stoppen van de therapie (als er van genezing wordt gesproken) de toekomst van de kinderen vlekkeloos verloopt. Zo is er veelal veel

schade opgelopen, die op (zeer) lange termijn nog aanleiding kan geven tot morbiditeit en mortaliteit. De beschreven patiënte is geconfronteerd met enkele van deze problemen. Langeveld *et al.* deden uitgebreid literatuuronderzoek naar de kwaliteit van leven na het doormaken van kanker op de kinderleeftijd. De meeste patiënten functioneerden overigens normaal. De meeste overlevenden, met uitzondering van enkelen die een bottumor hadden gehad, meldden dat zij in goede gezondheid verkeren. Patiënten die in het verleden leukemie of tumoren in het centraal zenuwstelsel hadden, hebben vaker leerstoornissen. Vergeleken met leeftijdsgenoten ondervonden meer ex-patiënten moeilijkheden bij het vinden van werk. Verzekeringen werden vaker geweigerd of er werden aanvullende bepalingen opgenomen. Er vonden minder huwelijken plaats en minder vaak kwamen kinderen uit relaties voort. Angst voor onvruchtbaarheid en het eventueel later belasten van de eigen kinderen met aandoeningen die nog veroorzaakt zouden kunnen zijn door de doorgemaakte maligniteit, kwamen ook vaker voor.²

In *Tabel 1* ziet u een korte opsomming van de meest voorkomende lichamelijke problemen. Enkele zijn oorzaak van verhoogde mortaliteit. Cardous-Ubbink *et al.* beschreven een cohort van 1.378 ex-patiënten. Het cohort omvatte die patiënten die in de periode 1966 tot 1996 na vijf jaar staken van de therapie, genezen waren verklaard. De onderzoekers waren, mede dankzij de uitstekende gemeentelijke basisadministratie personen in Nederland, in staat 99% van de ex-patiënten te traceren. Het bleek dat nadat de kinderen vijf jaar gestopt waren met de behandeling, zij nog steeds een verhoogde kans op overlijden hebben. De mortaliteit is namelijk nog 17 keer verhoogd. Dit betekent in de praktijk dat zeven extra doden per



Figuur 2. De patiënte op de leeftijd van 14 jaar. Hier is te zien dat de mamma die in het bestralingsgebied heeft gelegen, zich minder ontwikkelt.

Tabel 1. Enkele late complicaties na de behandeling van kanker op de kinderleeftijd.

Orgaansysteem	Complicaties	Radiotherapie-gerelateerd	Chemotherapie-gerelateerd
Bot en weke delen	Gestoorde groei van bot en weefsels	+	-
	Scoliose - kyfose	+	-
	Verminderde lengtegroei	+	-
Tanden en speekselklieren	Glazuur- en wortelafwijkingen	+	+
	Sicca-syndroom	+	-
Hart	Cardiomyopathie	+	+
	Pericarditis	+	-
	Atherosclerose	+	-/+
	Klepafwijkingen	+	+
Long	Fibrose	+	+
Urinewegen	Tubulaire dysfunctie	-	+
	Glomerulaire dysfunctie	+	+
	Fibrose van de blaas	+	+
Endocrien	Groeihormoondeficiëntie	+	-
	Hypergonadotroop hypogonadisme	+	+
	Azoöspermie	+	+
	Ovariële dysfunctie	+	+
	Hypothyreoïdie	+	-
Gastro-intestinaal	Leverfibrose	+	+
	Retroperitoneale fibrose	+	-
Zintuigen	Doofheid	-	+
	Cataract	+	+
Centraal zenuwstelsel	Neurocognitive achterstand	+	-/+
	Cerebrovasculaire accidenten	+	-
	Radiatienecrose	+	-
	Microangiopathie in de hersenen	+	+
Secundaire maligniteiten		+	+

1.000 patiëntenjaren werden gerapporteerd in een groep individuen waar de mortaliteit van nature zeer laag is. Secundaire maligniteiten, maar ook de primaire maligniteit spelen daarbij een belangrijke rol. Echter ook andere oorzaken, zoals cardiovasculaire en gastro-intestinale aandoeningen eisen hun tol.³ Van de exacte frequentie van niet-letale complicaties is echter nog weinig bekend. Momenteel is men bezig deze gegevens van de groep van patiënten, zoals ook gebruikt door Cardous-Ubbink *et al.*, die allen behandeld zijn in het Emma Kinderziekenhuis AMC te Amsterdam, samen te vatten en voor rapportage gereed te maken.

Voor de beschreven patiënte zal op de lange termijn de meest bedreigende aandoening een secundaire maligniteit zijn, hoewel weinig gegevens bekend zijn over de gevolgen van hoog gedoseerde radiotherapie bij Ewing-sarcomen. De patiënte verkeert echter in een gelijksoortige situatie als patiënten met de ziekte van Hodgkin. Deze patiënten kregen in het verleden namelijk vergelijkbare hoeveelheden radiotherapie in het kader van een mantelveldbestraling. Na 25 jaar blijkt haast 30% van hen een maligniteit te hebben ontwikkeld, veelal in het bestralingsveld. Een dosis van >40 Gy geeft aanleiding tot een kans op de ont-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Na behandeling voor een maligniteit op de kinderleeftijd bestaat er een verhoogde morbiditeit en mortaliteit, mede ten gevolge van de voorafgaande behandeling.
2. Bij de interpretatie van bevindingen is kennis van de gehele antitumorbehandeling vereist.
3. Langdurige follow-up van personen, die als kind aan een maligniteit leden, is noodzakelijk.

wikkeling van een maligniteit die 23 keer hoger ligt dan bij gezonde personen. Combinatie van chemotherapie met radiotherapie heeft daarbij een additief effect.^{4,5} Intensieve controle van onze patiënte is dan ook op zijn plaats. Specifiek voor de gepresenteerde casus is, dat het gebied waar de meeste kans bestaat op een maligniteit, juist moeilijker te onderzoeken is door de aanwezigheid van een prothese.

Ook een ander probleem vormt een bedreiging voor dit meisje. Analyse van risicofactoren met betrekking tot het gebruik van anthracyclines heeft duidelijk gemaakt dat met name adriamycine in doseringen van >45 mg/m², gegeven binnen één week, aanleiding geeft tot hartschade. Over het algemeen worden geen doseringen van >500 mg/m² aan kinderen gegeven. Bij kleinere kinderen is men vaak nog terughoudender. Subklinische hartschade wordt echter ook bij lagere doseringen gevonden. Het vrouwelijke geslacht en een jongere leeftijd zijn daarbij additionele risicofactoren.^{6,7} Bestraling geeft niet alléén een sterke verhoging van de latere mortaliteit door secundaire tumoren, eenderde van de sterfte wordt veroorzaakt door een cardiovasculaire ziekte.^{7,8}

Men moet concluderen, dat hoewel de primaire aandoening overwonnen lijkt, dit meisje in haar puberteit en jong volwassenheid geconfronteerd wordt met lichamelijke consequenties van de behandeling, die een ernstige aanslag doen op de psychische ontwikkeling. De vraag of een kind ooit genezen is, zal voor meerdere kinderen dan ook een retorische vraag blijken.

Referenties

1. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jurgens HF, Voute PA, Gadner H, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3108-14.
2. Langeveld NE, Stam H, Grootenhuys MA, Last BF. Quality of life in young adult survivors of childhood cancer. *Support Care Cancer* 2002;10:579-600.
3. Cardous-Ubbink MC, Heinen RC, Langeveld NE, Bakker PJ, Voute PA, Caron HN, et al. Long-term cause-specific mortality among five-year survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:563-73.
4. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334:745-51.
5. Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, Van't Veer MB, Noordijk EM, et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:971-80.
6. Kremer LC, Van Dalen EC, Offringa M, Voute PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;13:503-12.
7. Kremer LC, Van der Pal HJ, Offringa M, Van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;13:819-29.
8. Thomson AB, Wallace WH. Treatment of paediatric Hodgkin's disease. a balance of risks. *Eur J Cancer* 2002;38:468-77.

Ontvangen 25 mei 2004, geaccepteerd 28 juni 2004.

Correspondentieadres

Dr. H. van den Berg, kinderarts-hemato/oncoloog

Emma Kinderziekenhuis
Academisch Medisch Centrum
Universiteit van Amsterdam
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
Tel.: 020-5663050
Fax: 020-6912231
E-mail: h.vandenberg@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.