

Dødelighed blandt børn af personer behandlet for kræft i barnealderen

Et befolkningsbaseret kohortestudie

Læge Line Bro Breiting, statistiker Kirsten Frederiksen, forskningschef Jørgen H. Olsen & læge Jeanette Falck Winther

Kræftens Bekæmpelse, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning

Resumé

Introduktion: Det frygtes, at behandlingsinducerede mutationer i germinalcellerne hos personer, som overlever en cancer i barne- eller ungdomsårene, kan overføres til næste generation og forøge risikoen for for tidlig død. Dokumentationen er imidlertid yderst sparsom.

Materiale og metoder: I undersøgelsen indgik der 2.513 børn af 1.329 overlevende efter børnecancer. Alle var identificeret i det befolkningsbaserede Cancerregister i perioden 1943-1996. Børnekohorten blev fulgt op for død i Dødsårsagsregisteret. Den standardiserede mortalitetsratio (SMR) blev udregnet ved anvendelse af standardtabeller for dødeligheden i den danske befolkning.

Resultater: I forhold til dødeligheden blandt børn i den generelle befolkning fandt vi en let forøget ikkesignifikant overdødelighed blandt børn af overlevende efter børnecancer (SMR = 1,2; 95% konfidensinterval (CI), 0,9-1,7). Overdødeligheden lå blandt piger og kunne primært tilskrives dødsårsagerne diabetes og infektionssygdomme – dog baseret på forholdsvis få dødsfald. Der kunne ikke påvises nogen sikker effekt af strålebehandling på dødeligheden i næste generation. Specielt sås der ingen dosis-responsmæssig sammenhæng.

Diskussion: Taget som helhed støtter vores undersøgelse ikke mistanken om en øget dødelighed hos børn af overlevende efter kræft i barne- eller ungdomsårene, men en endelig afklaring kræver et noget større materiale end det danske.

Femårsoverlevelsen efter børnecancer er næsten tredoblet fra 1940'erne (23%) til 1980'erne (64%) pga. introduktionen af kemoterapi og den efterfølgende udvikling af kombinationsterapiformer [1] og skønnes i dag at være på over 70% [2]. Det er derfor blevet tiltagende vigtigt at vurdere, om den behandling, børnecancerpatienter har fået, udgør en risiko for næste generation.

Det er velkendt, at høje doser af radio- og kemoterapi medfører genmutationer i de somatiske celler med risiko for, at en ny primærtumor opstår efterfølgende [3]. Spørgsmålet er, om disse mutagene behandlingsformer også medfører germinalcellemutationer, der kan overføres til næste generation og her forårsage sygdom eller tidlig død.

Overlevende efter børnecancer udgør i dag den største en-

keltgruppe af personer, som er udsat for høje niveauer af kendte mutagene påvirkninger inden reproduktionsalderen [4]. På trods af at børnecancerpatienters eksponeringsmæssige baggrund er veldokumenteret, er der publiceret overraskende få undersøgelser vedrørende helbredsskader på næste generation [5].

Dette studie er os bekendt det første, hvor man belyser den generelle og den årsagsspecifikke mortalitet blandt børn af overlevende efter børnecancer. Ud over at udsættelse for radioaktiv bestråling tidligere har været kædet sammen med en øget perinatal dødelighed blandt børn af kvinder, der har været diagnosticeret med Wilms tumor i barndommen [6-10] og blandt overlevende efter atombombesprængningerne i Japan [11], lå der ikke forud for undersøgelsen nogen viden eller forventninger om en generel eller årsagsspecifik overdødelighed i næste generation eller om biologiske mekanismer bag eventuelle positive fund.

Materiale og metoder

I denne landsdækkende undersøgelse, blev mortalitetsraten i en kohorte af børn af overlevende efter børnecancer sammenlignet med den tilsvarende rate i den generelle befolkning.

Børn og unge med kræft

Alle børn og unge diagnosticeret med cancer i alderen 0-19 år i perioden 1943-1996 blev identificeret i Cancerregisteret. Inklusionen omfattede kun de børnecancerpatienter, der var i live ved eller født efter Det Centrale Personregisters (CPRs) oprettelse den 1. april 1968, og som var blevet forældre i perioden 1968-1999. For hver overlever (indekspersonen) blev der fra Cancerregisteret indhentet oplysninger om personnummer, diagnosedato, tumortype og strålebehandling. Information om strålebehandling var kun tilgængelig på et ja/nej-niveau.

Indekspersonerne blev fordelt i henhold til *Birch & Marsdens* internationale klassifikationssystem for børnecancer, som består af i alt 12 diagnostiske hovedgrupper [12] (Tabel 1). De af indekspersonerne, som var blevet strålebehandlet, blev desuden inddelt i fem grupper afhængig af det skønnede gonadale eksponeringsniveau (lavt, lavt/middel, middel, middel/højt, højt). Vurderingen blev foretaget af en erfaren radiofysiker ud fra oplysningerne om barnets diagnose, alder ved diagnosen, anvendte behandlingsrutiner og gonadernes afstand fra strålefeltet [13].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Observerede (obs) dødsfald og standardiserede mortalitetsratio (SMR) for 2.513 børn (total, drenge- og pige børn) af 1.329 overlevende efter børnecancer afhængig af indekspersonens køn, diagnoseår og -alder, tumortype og evt. strålebehandling.

| | Indekspersoner (overlevende) antal (%) | Børn af overlevende | | | | | | | |
|--|--|---------------------|-------|------------|-----|------------------|-----|------------------|-----|
| | | total antal (%) | total | | | drenge | | piger | |
| | | | SMR | (95% CI) | obs | SMR | obs | SMR | obs |
| Total | 1.329 (100) | 2.513 (100) | 1,2 | (0,9-1,7) | 43 | 0,9 | 19 | 1,8 ^a | 24 |
| <i>Køn</i> | | | | | | | | | |
| Mand | 642 (48) | 1.269 (50) | 1,1 | (0,6-1,7) | 18 | 0,7 | 7 | 1,7 | 11 |
| Kvinde | 687 (52) | 1.244 (50) | 1,4 | (0,9-2,0) | 25 | 1,1 | 12 | 1,9 | 13 |
| <i>Diagnoseår</i> | | | | | | | | | |
| 1943-1957 | 329 (25) | 704 (28) | 1,2 | (0,7-1,9) | 20 | 0,9 | 10 | 1,8 | 10 |
| 1958-1977 | 626 (47) | 1.193 (47) | 1,2 | (0,7-1,9) | 18 | 0,9 | 8 | 1,6 | 10 |
| 1978-1996 | 374 (28) | 616 (25) | 1,4 | (0,5-3,3) | 5 | 0,5 | 1 | 2,6 | 4 |
| <i>Diagnosealder, år</i> | | | | | | | | | |
| 0-4 | 246 (18) | 469 (19) | 1,6 | (0,7-3,1) | 9 | 2,4 ^a | 8 | 0,4 | 1 |
| 5-9 | 174 (13) | 341 (13) | 1,5 | (0,6-3,2) | 7 | 0,4 | 1 | 3,2 ^a | 6 |
| 10-14 | 264 (20) | 500 (20) | 0,7 | (0,2-1,6) | 5 | 0,7 | 3 | 0,6 | 2 |
| 15-19 | 645 (49) | 1.203 (48) | 1,3 | (0,8-1,9) | 22 | 0,6 | 7 | 2,5 ^a | 15 |
| <i>Tumortype^b</i> | | | | | | | | | |
| Leukæmi (I) | 76 (6) | 131 (5) | 1,2 | (0,0-6,6) | 1 | - | 0 | 2,8 | 1 |
| Lymfomer (II) | 217 (16) | 385 (15) | 1,0 | (0,3-2,3) | 5 | 0,6 | 2 | 1,6 | 3 |
| CNS-neoplasmer (III) | 278 (21) | 551 (22) | 1,1 | (0,5-2,1) | 9 | 1,2 | 6 | 1,0 | 3 |
| Sympatisk nervesystem-tumorer (IV) | 25 (2) | 42 (2) | 5,0 | (0,6-18,1) | 2 | 7,5 | 2 | - | 0 |
| Retinoblastom (V) | 68 (5) | 132 (5) | 2,3 | (0,6-6,0) | 4 | 2,9 | 3 | 1,5 | 1 |
| Wilms og andre nyretumorer (VI) | 49 (4) | 86 (4) | 2,4 | (0,3-8,8) | 2 | - | 0 | 5,8 | 2 |
| Levertumorer (VII) | 2 (<1) | 4 (<1) | - | - | 0 | - | 0 | - | 0 |
| Maligne knogletumorer (VIII) | 68 (5) | 144 (6) | 2,1 | (0,7-4,9) | 5 | 0,7 | 1 | 4,3 ^a | 4 |
| Bløddelsarkomer (IX) | 136 (10) | 257 (10) | 1,4 | (0,5-3,1) | 6 | 1,1 | 3 | 2,0 | 3 |
| Germinaltumorer og gonadestromatumorer (X) | 115 (9) | 205 (8) | 1,4 | (0,3-4,2) | 3 | 0,9 | 1 | 2,2 | 2 |
| Karcinomer og andre epiteliale tumorer (XI) | 275 (21) | 537 (21) | 0,7 | (0,3-1,5) | 6 | 0,2 | 1 | 1,5 | 5 |
| Andre og uspecificerede maligne neoplasmer (XII) | 20 (1) | 39 (2) | - | - | 0 | - | 0 | - | 0 |
| <i>Strålebehandling</i> | | | | | | | | | |
| Nej | 854 (64) | 1.614 (64) | 1,1 | (0,7-1,6) | 23 | 0,9 | 12 | 1,3 | 11 |
| Ja | 475 (36) | 899 (36) | 1,5 | (0,9-2,3) | 20 | 0,8 | 7 | 2,6 ^a | 13 |
| <i>Gonadaldosis^c</i> | | | | | | | | | |
| lav | 147 (31) | 286 (32) | 1,5 | (0,6-3,1) | 7 | 1,3 | 4 | 1,8 | 3 |
| lav/middel | 49 (11) | 100 (11) | 2,0 | (0,4-5,8) | 3 | - | 0 | 4,6 | 3 |
| middel | 62 (13) | 111 (13) | 1,2 | (0,1-4,2) | 2 | 0,9 | 1 | 1,7 | 1 |
| middel/høj | 151 (32) | 279 (31) | 1,3 | (0,4-3,0) | 5 | 0,8 | 2 | 2,1 | 3 |
| høj | 62 (13) | 116 (13) | 2,2 | (0,4-6,4) | 3 | - | 0 | 5,8 ^a | 3 |

a) Den neutrale værdi 1 er ikke indeholdt i 95% konfidensintervallet (CI).

b) Ifølge *Birch & Marsdens* internationale klassifikationssystem for børnecancer [12]. To overlevende med to primære cancerdiagnoser blev grupperet under den først diagnosticerede tumortype.

c) Skønnede gonadale eksponeringsniveauer. Lav/middel og middel/høj angiver situationer, hvor det ikke var muligt at estimere, om patienten tilhørte det ene eller det andet eksponeringsniveau. I fire tilfælde var det ikke muligt at estimere dosis. Disse tilfælde er derfor ekskluderet fra denne del af analysen.

Idet vi gjorde brug af CPR's kobling af oplysninger mellem forældre og børn, blev overlevernes børn identificeret ved navn og personnummer. Kun børn født mindst ni måneder efter forældrens diagnosedato blev inkluderet i undersøgelsen, idet vi ikke ønskede at medtage børn, der potentielt kunne være eksponeret for strålebehandling og/eller kemoterapi in utero. For at reducere antallet af adoptivbørn ekskluderede vi desuden børn født i udlandet.

Dødsfald blandt indekspersonernes børn

Alle børn af overlevende blev fulgt op i Dødsårsagsregisteret fra fødselsdato til dato for død, udvandring eller til undersøgelsens afslutning ved udgangen af 1999.

Fra Dødsårsagsregisteret hentede vi den af Sundhedsstyrelsen anvendte kode for tilgrundsiggende dødsårsag. De observerede

rede dødsfald blev inddelt i 15 hovedgrupper (**Tabel 2**) på basis af oprindeligt 52 undergrupper i henhold til den Nordiske Forkortede Dødsårsagsliste [14]. En validering af dødsårsagerne foretaget ved at sammenholde dødsårsagskoden med tekstinformation på børnenes dødsattester resulterede ikke i ændringer af dødsårsagerne på hovedgruppeniveau. Oplysninger om dødsårsager for de børn, der døde i 1998-1999, hvor informationen endnu ikke lå i Dødsårsagsregisteret, blev indhentet direkte fra dødsattesterne.

Den relative dødelighed

Det forventede antal dødsfald blev beregnet ved at multiplicere de landsdækkende mortalitetsrater med børnekohortens samlede observationstid under hensyntagen til risikofaktorens fordeling på køn, samt femårs alders- og kalendertidsperioder. Stra-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 2. Observerede (obs) dødsfald og årsagsspecifik mortalitetsratio (SMR) blandt 2.513 børn af overlevende efter børnecancer.

| Dødsårsag (gruppering ifølge den Nordiske Forkortede Dødsårsagsliste) | Børn af overlevende | | |
|---|---------------------|------------|-----------------|
| | SMR | (95% CI) | obs |
| Alle dødsårsager (1-52) | 1,2 | (0,9-1,7) | 43 |
| Tuberkulose og andre infektioner (1, 2) | 3,7 | (1,0-9,4) | 4 ^a |
| Maligne og benigne tumorer (3-16) | 1,7 | (0,5-3,9) | 5 ^b |
| Diabetes og andre endokrine lidelser (17, 18) | 7,1 | (1,9-18,3) | 4 ^c |
| CNS inkl. kar (21-22, 27) | 0,6 | (0,0-3,4) | 1 |
| Hjerte, kredsløb (23-26, 28) | 1,8 | (0,0-9,9) | 1 |
| Åndedræt (29-32) | 1,1 | (0,0-6,0) | 1 |
| Gastroenterologiske lidelser (33-35) | 2,0 | (0,0-11,0) | 1 |
| Urogenitale lidelser (36-39) | - | | 0 |
| Misdannelser og tilstande relateret til fødsel eller neonatalperiode (42, 43) | 1,0 | (0,5-1,7) | 13 ^d |
| Alkohol inkl. ulykker (20, 47) | 8,6 | (0,1-47,6) | 1 |
| Øvrige sygdomme (19, 40-41) ^e | 4,5 | (0,1-25,3) | 1 |
| Dødsårsag ukendt (44, 45) | 0,9 | (0,1-3,3) | 2 ^f |
| Ulykker (46, 48-49) | 0,8 | (0,3-1,8) | 6 ^g |
| Selv mord (50) | 0,5 | (0,0-2,9) | 1 |
| Ydre årsager herunder skade af ukendt årsag, mord og overfald (51, 52) | 2,1 | (0,2-7,4) | 2 |

CI: Konfidensinterval.

- a) En som følge af gastroenterit; tre af en meningokoksepsis.
 b) Fem børn-forældre-par med cancer: par 1: ovariegerminom (barn) – synovialt sarkom i underekstremitet (forælder); par 2: knoglemesenkym (barn) – fibrosarkom, rygmarv (forælder); par 3: retroperitonealt retikulossarkom (barn) – retikulossarkom i hoved-hals-regionens lymfeknuder (forælder); par 4: neuroblastom (barn) – klinisk malign tumor i kranial nerve (forælder); par 5: abdominalt neuroblastom (barn) – retinoblastom (forælder).
 c) Alle diabetes.
 d) Seks børn som følge af medfødt misdannelse, herunder fire hjertermisdannelser. Syv børn under fødsel/neonatalt herunder fire for tidligt fødte.
 e) Sygdomme i blod og bloddannende organer (gruppe 19), komplikationer ved graviditet og forløsning (gruppe 40) og sygdomme i hud, muskler, skelet og bindevæv (gruppe 41).
 f) Spædbarnsdød af ukendt årsag.
 g) Tre motorulykker, en faldulykke, en som følge af faldende genstand, en af et alkoholrelateret ulykestilfælde.

tumorspecifikke mortalitetsrater var tilgængelige for årene 1968-1997. For årene 1998-1999 anvendte vi raterne for den seneste femårs kalendertidsperiode. Forholdet mellem det observerede og det forventede antal dødsfald – den standardiserede mortalitetsratio (SMR) – og tilhørende 95% sikkerhedsgrænser blev beregnet. Beregninger af sikkerhedsgrænser blev foretaget under antagelse af, at det observerede antal dødsfald er Poisson-fordelt [15]. En SMR-værdi på 1,0 angiver en dødelighed, som er på niveau med dødeligheden i den generelle befolkning. Sammenligning af SMR-værdier blev foretaget ved et eksakt test [16]. Intern vurdering af, om børmedødeligheden afhang af indeksforældrens køn og eventuelle strålebehandling uden inddragelse af dødeligheden i den generelle befolkning, blev foretaget i en Cox-regressionsanalyse med alder som underliggende tidsskala, stratificeret efter barnets køn og justeret for kalendertid.

Resultater

I undersøgelsen indgik i alt 1.329 overlevende efter børnecancer (indekspersoner) og deres 2.513 børn (1.269 drenge og 1.244 piger). Karakteristika for indekspersonerne er givet i Tabel 1. De 2.513 børn af overlevende blev fulgt op i samlet 40.947 personår. Medianopfølgningstiden var 15,3 år (variationsbredde: 0-32 år).

I opfølgningsperioden døde 43 børn, hvilket svarer til 20% flere dødsfald end forventet (Tabel 1). Den gennemsnitlige alder ved død var 8,5 år. Estimatet på risiko for død hos overlevernes børn var altså let forhøjet, men ikke signifikant forskellig fra risikoen i den generelle befolkning. En opdeling efter barnets køn antydede, at risikoforøgelsen udelukkende skyldes en overdødelighed på 80% blandt pigerne. En sammenligning af SMR-værdier for de to køn viste, at overdødeligheden blandt piger var signifikant forskellig fra dødeligheden blandt drenge ($p = 0,03$).

Hverken blandt kvindelige overlevende eller blandt mandlige overlevende var dødeligheden hos børnene signifikant afvigende fra det forventede (Tabel 1), og der var ikke signifikant forskel mellem dødsraten for børn af indekspædrene og børn af indekstmødre ($p = 0,43$). Dødeligheden blandt børn af strålebehandlede overlevende var moderat forhøjet (50%), men ikke signifikant forskellig fra dødeligheden i den generelle befolkning. Dog fandt vi en grænsesignifikant overdødelighed blandt børn af strålebehandlede mødre (SMR = 1,8; 95% konfidensinterval (CI), 1,0-3,1) (ikke angivet i tabellen). Ved intern sammenligning af dødsraten uden hensyntagen til dødeligheden i generelbefolkningen sås imidlertid ikke signifikant forskel mellem dødsraten blandt børn af strålebehandlede mødre og raten blandt børn af strålebehandlede fædre ($p = 0,38$), og der var heller ikke signifikant forskel på raten blandt børn af strålebehandlede og børn af ikkestrålebehandlede ($p = 0,26$). En stratificering af risikoanalysen efter det skønnede gonadale eksponeringsniveau syntes heller ikke at underbygge hypotesen om en sammenhæng.

Desuden sås ingen forskel i dødeligheden blandt børn af indekspersoner, der havde fået diagnosticeret canceren inden for en bestemt årrække eller i en given alder (Tabel 1). Ligeledes havde indekspersonens cancerdiagnose ingen indflydelse på dødeligheden blandt børnene (Tabel 1).

Tabel 2 viser den årsagsspecifikke dødelighed. Blandt dødsårsagsgrupper med mere end tre dødsfald fandt vi øget dødelighed hos børnene som følge af diabetes (SMR = 7,1) og infektioner (SMR = 3,7). Da seks af de otte døde var piger, er det samtidig disse dødsårsager, som er baggrunden for den generelle overdødelighed blandt piger.

Eksklusion af dødsfald, der ikke umiddelbart kunne relateres til skader på germinalcellerne – ni dødsfald tilskrevet ulykker, selvmord og ydre årsager – reducerede ikke det overordnede risikoestimat for død blandt børn af overlevende (SMR = 1,4; 95% CI 1,0-1,9). Blandt de fem børn-forældre-relationer med cancer i begge generationer var der ingen oplagte familiære cancersyndromer [17].

Diskussion

I denne befolkningsbaserede undersøgelse fandt vi en let forøget, ikkesignifikant overdødelighed blandt børn af overlevende efter børnecancer i forhold til dødeligheden blandt børn i den generelle befolkning. Overdødeligheden lå blandt piger

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

og kunne primært tilskrives dødsårsagerne diabetes og infektionssygdomme – dog baseret på forholdsvist få dødsfald. Der kunne ikke påvises nogen sikker effekt af strålebehandling på dødeligheden i næste generation. Specielt sås der ingen dosis-respons-sammenhæng.

Kliniske følger af skader på kønscellerne kan tænkes at medføre nedsat fertilitet, spontane aborter, præ- og perinatal dødelighed eller anden form for tidlig død, for tidlig fødsel, nedsat fødselsvægt, medfødte misdannelser, ændret kønsratio og cancer [4, 5].

Den mest omfattende undersøgelse af en eventuel arvelig genetisk effekt som følge af radioaktiv bestråling forud for befrugtningstidspunktet er baseret på en opfølgning af omtrent 70.000 graviditeter blandt overlevende efter atombombesprængningerne i Hiroshima og Nagasaki [18]. Man fandt ingen signifikant forøget forekomst af reproduktionsforstyrrelser, dog rapporterede man om en tendens til en dosis-respons-sammenhæng med antallet af misdannelser, dødfødsler og død i de første 14 dage efter fødslen [11]. Overlevende efter børnecancer har været udsatte for en bestråling, der er længere og mere intensiv end den bestråling, som japanske overlevende har modtaget [19]. Vores undersøgelse har yderligere den fordel, at vi har en velafgrænset og stort set komplet eksponeringsgruppe samt en fuldstændig opfølgning for dødsfald.

Højere perinatal dødelighed er sammen med en lavere gennemsnitlig fødselsvægt og en øget forekomst af misdannelser blevet observeret blandt børn af kvindelige overlevende, der har været behandlet med abdominal strålebehandling for Wilms tumor i barndommen [6-10]. Disse reproduktionsskader har dog næppe en genetisk baggrund, men skyldes snarere en vaskulær insufficiens af den gravide uterus og strukturelle ændringer som skoliose og fibrose af det omgivende væv [10]. I denne undersøgelse blev der kun observeret to dødsfald blandt 86 børn, hvis mor var blevet strålebehandlet for Wilms tumor. I undersøgelsen så vi ingen overdødelighed som følge af fødselskomplikationer og spædbarnsdødelighed (Tabel 2, indeholdt i gruppe 43 og 44). Overdødeligheden blandt piger kan være et tilfældigt fund.

Undersøgelsens væsentligste begrænsning er de relativt få observerede dødsfald. Da der ikke forelå nogen a priori-hypotese vedrørende de positive køns- og årsagsspecifikke fund, og da der i undersøgelsen testes mange sammenhænge, bør resultaterne af de årsagsspecifikke analyser, hvor det observerede antal med få undtagelser ligger på fem eller herunder, fortolkes med stor forsigtighed. Den generelle dødelighed må især i små undersøgelser anses for at være et relativt groft mål, da de fleste biologiske sammenhænge mellem årsag og virkning rammer specifikt.

I modsætning til oplysninger om stråleterapi er oplysninger om kemoterapi i Cancerregisteret ikke af en kvalitet, så vi er i stand til at vurdere en eventuel selvstændig negativ effekt. Et groft skøn tyder dog ikke på, at der er en betydelig overdødelighed blandt børn af overlevende behandlet med kemo-

terapi, idet vi i gruppen af børn med leukæmi, hvor så godt som alle behandles med kemoterapi, kun observerede et dødsfald blandt 131 børn. For at reducere antallet af adoptivbørn blev børn født i udlandet ekskluderet. Da der i Danmark ikke er adgang til oplysninger om adoption, kan der dog stadig restere enkelte adoptivbørn i undersøgelsen. Endvidere kan børn født i nyere tid være undfanget ved sæd, der er frosset ned for opstart af cancerbehandlingen eller ved sæddonation.

Vi ser altså ingen generelt forhøjet dødelighed hos børn af overlevende efter kræft i barne- og ungdomsårene. Overdødeligheden blandt pigebørn har vi ikke kunnet forklare, men da den er baseret på få observationer, har vi igangsat en undersøgelse på fællesnordisk plan, netop med det formål at øge mulighederne for at vurdere specifikke relationer mellem børnecancerbehandling og årsagsspecifik dødelighed i næste generation. På basis af resultaterne af denne undersøgelse synes der således ikke at være grund til bekymring for næste generation.

Korrespondance: *Jeanette F. Winther*, Kræftens Bekæmpelse, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Strandboulevarden 49, DK-2100 København Ø.
E-mail: jeanette@cancer.dk

Antaget: 10. februar 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Tak til *Andrea Meersohn*, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, for programmorbistand.

Dette projekt blev støttet af Nordisk Cancer Union (NCU), Kræftens Bekæmpelse og National Industris Fond.

Litteratur

1. De Nully Brown P, Olsen JH, Hertz H et al. Trends in survival after childhood cancer in Denmark, 1943-87: a population-based study. *Acta Paediatr* 1995;84:316-24.
2. Hertz H. Cancer hos børn – en medalje og dens bagside. *Ugeskr Læger* 1999; 161:2178-9.
3. Olsen JH, Garwicz S, Hertel H et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood or adolescence. *BMJ* 1993;307:1030-6.
4. Hawkins MM. Pregnancy outcome and offspring after childhood cancer. *BMJ* 1994;309:1034.
5. Boice JD Jr, Tawn EJ, Winther JF et al. Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer. *Health Phys* 2003;85:65-80.
6. Byrne J, Mulvihill JJ, Connelly RR et al. Reproductive problems and birth defects in survivors of Wilms' tumor and their relatives. *Med Pediatr Oncol* 1988;16:233-40.
7. Hawkins MM, Smith RA. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal radiation. *Int J Cancer* 1989;43:399-402.
8. Green DM, Fine WE, Li FP. Offspring of patients treated for unilateral Wilms' tumor in childhood. *Cancer* 1982;49:2286-8.
9. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington GA. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology* 2000;11:161-6.
10. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:29-33.
11. Otake M, Schull WJ, Neel JV. Congenital malformations, stillbirths, and early mortality among the children of atomic bomb survivors: a reanalysis. *Radiat Res* 1990;122:1-11.
12. Birch JM, Marsden HB. A classification scheme for childhood cancer. *Int J Cancer* 1987;40:620-4.
13. Winther JF, Thomsen BL, Boice JD Jr et al. Sex ratio among offspring of childhood cancer survivors treated with radiation. *Br J Cancer* 2003;88:382-7.
14. Møller TR, Garwicz S, Barlow L et al. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: a population-based study in the Nordic countries. *J Clin Oncol* 2001;19:3173-81.
15. Bailar JC, Ederer F. Significance factors for the ratio of a Poisson variable to its expectation. *Biometrics* 1964;20:639-43.
16. Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research. Volume II – The*

design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publications No. 82. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987.

- Winther JF, Sankila R, Boice Jr JD et al. Cancer in siblings of children with cancer in the Nordic countries: a population-based cohort study. *The Lancet* 2001;358:711-7.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation

UNSCEAR. 2001 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Hereditary Effects of Radiation. E.01.IX.2. New York: United Nations, 2001.

- Byrne J. Long-term genetic and reproductive effects of ionizing radiation and chemotherapeutic agents on cancer patients and their offspring. *Teratology* 1999;59:210-5.

Cervikal operation ad modum Cloward

En undersøgelse af effekt og prognosemarkører hos førstegangsopererede

Reservelæge Maria C. Sparle, overlæge Claus Møsdal, professor Claus Manniche & kiropraktor Alan Jordan

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Reumatologisk Afdeling U og Neurokirurgisk Afdeling GS

Resumé

Introduktion: Formålet med studiet var at beskrive det postoperative symptombillede og identificere faktorer af betydning for prognosen ved førstegangsoperation ad modum Cloward. Samtidig blev det nyudviklede nakkespørgeskema Copenhagen Neck Functional Disability Scale (CNFDS) afprøvet på en større patientpopulation.

Materiale og metoder: I alt 274 patienter fik tilsendt et spørgeskema 3,1 år (median) postoperativt. Kliniske og parakliniske oplysninger blev indhentet ved journalgennemgang.

Resultater: 84% af patienterne besvarede spørgeskemaet. 61% af patienterne, herunder 48% af kvinderne og 73% af mændene, fandt behandlingsresultatet tilfredsstillende. Der fandtes ingen sammenhæng mellem opfølgingsperiodens varighed og behandlingsresultatet. Efter operationen var 15 kvinder og 17 mænd blevet tildelt førtidspension på grund af nakkegener. Mænd opnåede signifikant dårligere behandlingsresultat med stigende smerteværdighed før operationen. Der fandtes kønsspecifikke sammenhænge mellem lokalisation i columna cervicalis, omfang af det operative indgreb og behandlingsresultatet samt kønsbestemte sammenhænge mellem antal objektive fund ved klinisk undersøgelse og behandlingsresultatet. Vi fandt substantiel korrelation mellem de anvendte effektmål.

Diskussion: Patienter opereret for cervikal rodaffektion har ofte persisterende nakkesmerter, nedsat funktionsniveau og tilkendes ofte førtidspension. Væsentligste prognostiske faktor for behandlingsresultatet er køn, idet kvinder har et signifikant dårligere resultat end mænd. CNFDS findes at være velegnet til at beskrive graden af funktionshæmning.

Der foreligger relativt få videnskabelige undersøgelser, hvor forskellige behandlingstyper anvendt til patienter med nakkeskoulder smerter er blevet afprøvet [1]. Dette gælder også an-

vendelsen af kirurgisk intervention i columna cervicalis. Brugbare, validerede og generelt anerkendte »nakkeeffektparametre« har manglet. Effektparameteren: Low Back Pain Rating Scale har været anvendt i flere kontrollerede undersøgelser vedrørende lænderyggene [2, 3] og har også vist sig at være anvendelig i postomdelt form [4]. En tilsvarende *rating scale* vedrørende nakkeproblemer: Copenhagen Neck Functional Disability Scale (CNFDS) er blevet anvendt i kontrollerede undersøgelser [5]. Kvaliteten af data er fundet tilfredsstillende også ved anvendelse af postomdelt skema [6].

Operativt indgreb for cervikal rodaffektion udføres hyppigt og som rutinebehandling på de fleste behandlingscentre i den vestlige verden. Imidlertid foreligger der ingen summariske oplysninger om, hvor hyppigt indgrebet foretages, og der er i litteraturen kun meget få systematiske opgørelser over behandlingsresultat [7-10]. Derfor fandt vi det væsentligt at iværksætte en spørgeskemaundersøgelse vedrørende denne patientgruppe. Formålet med undersøgelsen var at: 1) belyse det postoperative symptombillede, 2) identificere eventuelle prognostiske faktorer og 3) afprøve CNFDS på en større patientpopulation i postomdelt regi.

Materiale og metoder

Samtlige patienter, som i perioden fra oktober 1990 til december 1995 fik foretaget førstegangsoperation ad modum Cloward med standardteknik på Neurokirurgisk Afdeling, Århus Kommunehospital, blev identificeret i hospitalets dataregister. Operationsindikationerne var de gængse: længerevarende intraktable smerter, generende paræstesier og progredierende radikulære eller medullære udfaldssymptomer. Persondata blev udhentet, og et spørgeskema blev sendt til patienterne. Hvor der ikke var modtaget et udfyldt skema efter tre uger, blev der fremsendt en rykker. Med spørgeskemaet blev der indhentet oplysninger om:

Behandlingsresultat

Afkrydsning i en af fem mulige bokse: »Stort set rask uden