

Det helsevitenskapelige fakultet

Rapport: MED-3950 Masteroppgave. Kull 2013

Overlevelse ved akutt lymfatisk leukemi hos barn og betydning av tidlig oppdagelse av tilbakefall etter avsluttet behandling

En populasjonsbasert NOPHO-studie

Lill-Tone Heitmann Brekke

Tromsø: profesjonsstudiet i medisin, UiT Norges arktiske universitet, juli 2018

Forord

Våren 2017 kontaktet jeg dr. Tove Nystad og dr. Trond Flægstad for prosjekt tilknyttet barneavdelingen ved UNN. Sammen planla vi å lage en oppdatert oversikt over overlevelse av ALL hos barn i Nord-Norge, samt beskrive residivkarakteristika hos barn med ALL behandlet ved UNN de siste fire tiårene. Vi ønsket undersøke om måten tilbakefallet ble oppdaget på hadde prognostisk betydning med hensyn til overlevelse.

Prosjektet tar utgangspunkt i data innhentet fra Nordisk forening for Pediatrisk Hematologi og Onkologi (NOPHO) sin felles database. Data registreres prospektivt. Siden 1981 har Norden hatt en felles registreringsplattform for barn med hematologiske maligniteter. Deler av datasettet er tidligere benyttet ved en 5.-års oppgave skrevet av medisinstudenter fra Tromsø: Christina Johannessen og Hilde Vårtun (MK-08) «Akutt lymfatisk leukemi hos barn i Nord-Norge i perioden 1981-2012». Databasen har vært anvendt i utallige NOPHO-populasjonsstudier siden oppstart av fellesnordisk registrering. Søknad til personvernombudet (PVO) for innhenting av datamaterialet fra DIPS vedrørende barn behandlet for ALL ved UNN er skrevet av Lill-Tone Brekke og sendt inn av Trond Flægstad. Den er godkjent av PVO.

Datasettet som er benyttet i studien har Trond Flægstad innhentet fra NOPHOs database. Statistiske analyser, overlevelseskurver, tabeller, og grafer er utarbeidet av meg. Jeg har også innhentet informasjon i journalnotater vedrørende barn med residiv etter endt vedlikeholdsbehandling. Tove Nystad har bistått med veiledning i startfasen, hvor hun har definert hvilke variabler som skal ligge til grunn i analysene som er utført. Hun har bistått med tilgang på papirjournaler der barna ikke er registret i DIPS. Underveis har Trond Flægstad bistått med veiledning med hensyn til SPSS, innhenting av informasjon der datasettet har vært mangelfullt, samt valgt ut hvilke figurer og tabeller som er gir best presentasjon av de analyser som er utført.

Prosjektet har vært lærerikt på flere måter. Det har gitt meg innsikt i epidemiologisk forskning, og hvordan terapi blir videreutviklet på bakgrunn av resultater fra randomiserte studier. Jeg har fått økt forståelse rundt individtilpasset behandling av ALL, samt hvordan samarbeid på tvers av land i Norden gjør det lettere å forske på sykdommer med lave insidensrater. Mye tid har gått med til å samle variabler fra ulike datasett inn i et felles sett for hele populasjonen, samt lete frem informasjon i papirjournaler om avvikende blodprøver og

måten tilbakefallet ble oppdaget på. Det har vært tidkrevende å lære seg SPSS, gjøre analyser med påfølgende fortolkning av resultatene. Jeg har tilegnet meg kunnskap om diagnostikk og behandling av ALL hos barn, samt vurdert kvaliteten av flere viktige artikler på området. Vurderingene ligger vedlagt i rapporten. Jeg vil rette en takk til mine to veiledere Tove Nystad og Trond Flægstad for faglig god hjelp og veiledning underveis i prosessen til ferdig masteroppgave. Takk også til min kjæreste Christoper Jahn, for tålmodighet og støtte under skrivearbeidet.

Tromsø, 31. juli 2018



Lill-Tone Heitmann Brekke

Innholdsfortegnelse

1	Forkortelser og oversettelser.....	V
2	Innledning.....	1
2.1	Residiv av ALL.....	2
2.2	Symptomer ved ALL.....	2
2.3	Diagnose av ALL.....	3
2.4	Risikostratifisering og behandlingsprotokoller ved NOPHO.....	3
2.5	Cytostatika.....	5
2.6	Formål.....	5
2.7	Residiv og overlevelse av ALL i Nord-Norge og Norden.....	6
2.8	Rutinekontroller etter endt ALL-terapi.....	6
3	Materiale og metode.....	6
3.1	Studiepopulasjon.....	6
3.2	Tilgang til NOPHO.....	7
3.3	Begrepsavklaringer.....	8
3.4	Undersøkelser.....	8
3.5	Variabler.....	8
3.6	Godkjenning fra personvernombudet.....	9
3.7	Behandling av datamateriale.....	9
4	Resultater.....	9
4.1	Pasientkarakteristika.....	9
4.2	Behandlingsforløp.....	11
4.3	Overlevelse.....	13
5	Diskusjon.....	15
5.1	Pasientkarakteristika.....	15
5.2	Overlevelse.....	16
5.3	Oppfølging.....	18
5.4	Konklusjon.....	20
6	Referanser.....	21
7	Figurer og tabeller.....	23
8	Godkjenning fra PVO.....	35
9	Sammendrag av nøkkelartikler – GRADE.....	37

Sammendrag

Innledning. Akutt lymfatisk leukemi (ALL) er den vanligst forekommende kreftsykdommen hos barn. Norge deltar i det nordiske samarbeidet, med felles registrering og behandling av barn med ALL. Samarbeidet har ført til økt overlevelse av ALL hos barn de siste tiårene, men prognosen etter residiv er fremdeles dårlig. Rutinekontroller etter endt terapi har som mål å oppdage residiv tidlig, for å raskt igangsette ny behandling. Denne studien gir en oppdatert oversikt over residiv og andre risikofaktorer av betydning for overlevelse av ALL hos barn behandlet i Nord-Norge og beskriver måten ALL- residivet ble oppdaget på.

Materiale og metode. Det er gjennomført en populasjonsbasert kohort-studie. Prosjektet er godkjent av personvernombudet (PVO) UNN. Registreringer omkring død, residiv og sekundær cancer (SMN) innrapporteres prospektivt til NOPHOs database. UNN har tilgang på datasett vedrørende egne barn. Opplysninger vedrørende barn med residiv etter endt terapi er innhentet retrospektivt fra DIPS, og fra papirjournaler der residiv forelå før år 2000. Kaplan-Meiers metode er benyttet for å lage overlevelseskurver.

Resultater. Tilsammen 104 barn fra 0-17,99 år diagnostisert med ALL, som er behandlet ved UNN i perioden 1981-2017 er inkludert. Fra 1981-2008 er barn fra 0-14,99 år registrert, etter 2008 er aldergruppen 0-17,99 år registrert. Ti-års overlevelse ved ALL hos barn lå på 82% (KI: 74-90). Barn i SR-gruppen har signifikant økt overlevelse sammenlignet med HR-gruppen ($p=0,031$). Det er ingen signifikant forskjell i overlevelse hos barn født i ulike diagnoseperioder ($p=0,768$). Barn i alderen 1-9,99 år har signifikant økt overlevelse sammenlignet med spedbarn ($p=0,048$). Etthundreogtre av 104 barn (99%) kom i komplett remisjon (CR1), 22 barn (22%) fikk residiv, hvorav syv døde (32%). Åtte barn (36%) fikk på nytt tilbakefall og ett barn fikk SMN etter CR1, syv av disse (78%) døde. Totalt døde 18 barn, residiv var årsaken hos 13 barn (72%). Elleve barn (50%) fikk tilbakefall etter endt terapi, hvorav ti barn (91%) ble oppdaget ved legekontakt utenfor rutinekontroll med symptomer på leukemi, og én (9%) ble oppdaget på rutinekontroll med symptomer på leukemi.

Konklusjon. Overlevelsen av ALL i Nord-Norge har vært stabilt høy siden 1981, men fremdeles får drøyt 1/5 residiv. Residiv er fremdeles hovedårsak til behandlingssvikt ved ALL. Barn i SR-gruppen og alder mellom 1-9,99 er signifikant forbundet med økt overlevelse. Rutinekontroller er dårlig til å avdekke tilbakefall. Flere studier behøves for å konkludere med om rutinekontroller hos barn behandlet for ALL gir økt overlevelse ved ALL-residiv etter endt terapi, fremfor legekontakt utenfor rutinekontroller.

1 Forkortelser og oversettelser

ALL	Akutt lymfatisk leukemi
AML	Akutt myelogen leukemi
ASP	Asparaginase
ARAC	Cytarabine
CNS	Central nervous system – sentralnervesystemet
COG	Children´s oncology group
CPR	Central personal register – sentralt personregister
CR1	First complete remission – første komplette remisjon
GVHD	Graft versus host disease – transplantat-mot-vert-sykdom
HR	High risk - høyrisiko
IR	Intermediate risk – intermediær risiko
ID	Induction death – død under induksjonsfase
I.t.	Intratektal
HSCT	Hematopoietisk stamcelletransplantasjon
6-MP og 6-TG	6-Thioguanine og 6-mercaptopurine
AraC	Cytosine arabinoside
CF	Citrovorum factor: folic acid – folsyre
CSF	Cerebrospinal fluid – spinalvæske
CMML	Chronic myelomonocytic leukemia – kronisk myelomonocytteleukemi
DEXA	Dexamethason
DIPS	Distribuert informasjons- og pasientjournal i sykehus
DOXO	Doxorubicin
HD	High-dose - høydose
HD-MTX	High-dose methotrexate – høydose methotrexate

KI	95 % konfidensintervall
M1/M2/M3	Bone marrow status – beinmargstatus
	M1: <5% leukemiske blaster i beinmarg
	M2: 5-24% leukemiske blaster i beinmarg
	M3: ≥ 25% leukemiske blaster i beinmarg
MRD	Minimal residual disease
MTX	Methotrexate
NOPHO	Nordisk forening for Hematologi og Onkologi
PCR	Polymerase chain reaction – polymerasekjedereaksjon
PEG-ASP	Pegylated asparaginase
Precursor	Forstadium
PRED	Prednisolon
SCT	Stem cell transplantation - stamcelletransplantasjon
SMN	Secondary malignant neoplasm – sekundær malign neoplasme
SR	Standard risikogruppe
SVT	Sinusvenetrombose
UNN	Universitetssykehuset i Nord-Norge
VCR	Vincristine
VHR	Very high risk – ekstra høyrisiko gruppe
WBC	White blood counts – totalt antall hvite blodceller

2 Innledning

Akutt lymfatisk leukemi (ALL) er den vanligst forekommende kreftsykdommen hos barn, og er den største av de to hovedgruppene blodkreft, der akutt myelogen leukemi (AML) utgjør den andre hovedgruppen (1). Ved ALL utgår kreftcellen fra forstadier til B-, eller T-lymfocytter, såkalte lymfoblaster, eller i svært sjeldne tilfeller fra modne B-celler (2). Etiologien er ukjent, men man har sikker assosiasjon mellom Mb. Down og økt risiko for utvikling av sykdom (3). Årlig diagnostiseres det cirka 35-40 nye tilfeller med leukemi hos barn under 15 år i Norge, hvorav 80% er ALL, 15% er AML, mens de resterende prosentene representerer heterogene blodkreftgrupper (1, 4, 5). Fra 2002 til 2016 var forekomsten av ALL i Norge hos barn 0-15 år 513 barn (1). Akutt leukemi utgjør omlag 1/4 av alle krefttilfeller hos barn (1).

I 1981 startet Nordisk forening for Pediatrisk Hematologi og Onkologi (NOPHO) felles registrering av alle nye tilfeller av ALL hos barn i alderen 1-15 år i de fem nordiske landene. Siden den gang har overlevelsen økt betraktelig (5-7). Av årsrapporten fra krefregisteret 2016 finner man en 10-års overlevelsen på 86,4% (KI: 82-90) (1). Andelen av barn med tilbakefall har falt fra 30% til 15-20% de siste 40 årene (6, 8). Dette skyldes bedre forståelse av det biologiske aspektet ved ALL med hensyn til cytologi, immunofenotype og behandling, samt gjennomførte randomiserte studier (6, 9). Sekundær cancer forekommer hos omlag 1% av barn med ALL, der er hematologisk malignitet er vanligst (6). Risikoen for tilbakefall, eller sekundær cancer er størst de første to årene etter fullført kur (2). I Norge foretas det rutinemessige kontroller månedlig det første året etter avsluttet behandling, deretter hver 2. måned det 2. året, hver 3. måned det 3. året, og halvårskontroller det 4. og 5. året etter endt behandling (2). Hensikten i tidlig fase er å oppdage eventuelle tilbakefall, mens viktigste formål senere er å fange opp potensielle senskader av behandling, samt psykososiale problemer (10).

Fra og med 1992 har barn fra 1-15 år diagnostisert med ALL i de nordiske landene hatt like behandlingsprotokoller basert på risikostratifisering (6). Fra og med 2009 ble også barn fra 15-18 år registrert. Siden man startet med felles registrering har NOPHO vurdert effekten av de ulike cytostatika, de har sett på betydningen av vedlikeholdsbehandling, samt undersøkt konsekvensene av å erstatte CNS-bestråling med høydose kjemoterapi ved ALL (6). Fra NOPHO-ALL 2008, gjeldende behandlingsprotokoll, har man beregnet «minimal residual disease» (MRD), som sammen med cytogenetikk og immunofenotyping stratifiserer barn i

ulike behandlingsstrategier (11). Spedbarn med ALL behandles etter egne infant-protokoller, mens barn med translokasjon t(9;22)(q34;q11) behandles etter den internasjonale EsPhALL protokollen for Philadelphia-positive ALL-barn (5, 6). Moden B-celle ALL er meget sjelden og behandles etter egne protokoller.

2.1 Residiv av ALL

Cirka 15-20% av barn behandlet for ALL vil senere få residiv. I Norge tilsvarende det 5-10 nye tilfeller årlig (5, 11). Prognosen etter residiv er dårligere, sammenlignet med etter førstegangsbehandling (9). Ved sene residiver, over seks måneder etter avsluttet behandling, er det om lag 50% sjans for helbredelse, mens det ved tidligere tilbakefall er dårligere prognose (11). Sistnevnte tilbys stamcelletransplantasjon som behandling når remisjon er oppnådd, mens sene residiver vanligvis behandles med kjemoterapi alene (5, 11). Til forskjell fra standard NOPHO-behandlingsprotokoller ved nyoppdaget ALL, finnes det ikke noen ensartet behandling ved residiv. Ved residiv har man fra 2014 i Norge fulgt IntReALL-SR-2010 protokollen for de med standard risiko, mens man for øvrige risikogrupper følger anbefalinger gitt under NOPHO.org (5, 11).

Risiko for -, lokalisering av-, og symptomer relatert til residiv er avhengig av tidligere antileukemisk behandling (9). En nylig publisert nordisk studie (9) kunne vise til økt 5-års overlevelse etter ALL-residiv hos barn fra 44,7% (KI: 38,3-51,1) mellom 1992-2001 til 57,5% (KI: 50,7-64,3) hos barn med residiv mellom 2002-2011. Studien sammenlignet også fire ulike behandlingsprotokoller brukt ved tilbakefall i de nordiske landene, både med og uten stamcelletransplantasjon, og konkluderte med at det ikke fantes holdepunkter for at *en* behandling ved residiv gav økt overlevelse fremfor en annen (9). Det mangler i midlertid studier som tar for seg analyser av hvordan tilbakefallet har blitt fanget opp på, om det var ved rutinekontroll med blodprøve, eller på bakgrunn av legekontakt ved tilkommet symptomer på leukemi (12).

2.2 Symptomer ved ALL

Symptomene på leukemi er ofte ukarakteristiske og diffuse, men har sitt opphav fra avvikende hematopoiese, unormal produksjon og utvikling av blodcellene (2). Man kan se anemisyntomer som blekhet og slapphet forårsaket av redusert antall røde blodceller, samt hudblødninger som petekkier og hematomer forårsaket av færre antall trombocytter. Andre tegn er nedsatt allmenntilstand, svingende feber, nedsatt matlyst og tilbakevendende

infeksjoner som resultat av nedsatt immunforsvar. Sistnevnte skyldes redusert antall, eller ikke modnet hvite blodceller. Noen kjenner smerter i armer og ben, eller hovne ledd bevirket av benmargseksplansjonen (13). Hos gutter kan testiklene affiseres, med påfølgende hevelse, eller smerter her. ALL kan også ramme CNS, og gi symptomer i form av kvalme, oppkast og hodepine.

2.3 Diagnose av ALL

Ved symptomer som gir mistanke om ALL gjøres blodundersøkelse, som ofte avslører anemi, nøytropeni og trombocytopeni (4, 5). Bestemmelse av krefttype gjøres morfologisk. Utstryk fra blod og beinmarg vurderes cytologisk, mens beinmargbiopsi vurderes histologisk. Det gjøres også immunofenotyping og cytogenetikk av blod og beinmargsaspirat. For å se etter spredning til CNS gjøres spinalpunksjon. Ved verifisert diagnose behandles barn etter nordiske retningslinjer i samsvar med NOPHO-protokollen på bakgrunn av definerte risikogrupper (5). Ved diagnosetidspunktet stratifiseres barna med utgangspunkt i antall hvite blodceller, samt pre-B-, eller T-celletype. Endelig risikogruppering med påfølgende behandlingsregime tar utgangspunkt i MRD dag 29, og den initiale risikostratifiseringen (5). Se tabell 1 for spesifikk utredning ved ALL hos barn.

2.4 Risikostratifisering og behandlingsprotokoller ved NOPHO

Behandling av ALL-barna deles inn i tre faser, med induksjonsfase, konsolideringsfase og vedlikeholdsfase. Total behandlingstid etter ALL-08 er 2,5 år, uavhengig av risikogruppe (2). NOPHO ALL-1992 gjelder for de diagnostisert fra 1992 til 2001, NOPHO-2000 inkluderer de diagnostisert fra 2002 til 2008, og NOPHO ALL-2008 gjelder for de diagnostisert fra og med år 2009. Her introduseres behandlingsopplegget ved de ulike protokollene, og forskjellene mellom dem.

ALL-barn deles inn i risikogrupper; standard risiko-, (SR), intermediær risiko-, (IR) og høyrisikogruppe (HR) på bakgrunn av fastsatte risikofaktorer som er gjeldende ved diagnosetidspunktet, samt responsen barna viser på tidlig behandling (4, 5). Kriterier for inndeling i grupper etter ALL-92, ALL-00, ALL-08 er noe ulike, men baserer seg i all hovedsak på samme retningslinjer (6). Risikofaktorene som er gjeldende i dag er definert i NOPHO-2008, og baserer seg på følgende; 1. antall hvite blodlegemer (WBC) $< 100 \times 10^9/L$ vs. $\geq 100 \times 10^9/L$, 2. immunofenotype B-precursor vs. T-celle, 3. beinmargskaryotype, 4. visse definerte molekylærbiologiske karakteristika, og 5. respons på behandling definert som antall gjenværende leukemiske blaster i beinmarg ved dag 15 ($< 25\%$ (M1/M2) vs. $\geq 25\%$

(M3)) og dag 29 (blaster $<10^{-3}$ vs. $\geq 10^{-3}$) av behandlingen (4, 5). Spesifikke kriterier for inndeling i risikogrupper finnes i tabell 2.

NOPHO-92 protokollen stratifiserte barna inn i fire risikogrupper; standard risiko, intermediær risiko, høyrisiko, samt ekstrahøy risikogruppe (6). Grupperingen baserte seg på alder, immunofenotype og totalt antall hvite blodceller (WBC) ved diagnosetidspunkt. Risikofaktorer var alder under 2 år, T-celletype og antall hvite blodceller over $100 \times 10^9/L$, affeksjon av testis, CNS, mediastinum, eller lymfo-ALL, samt ufordelaktig cytogenetikk med kjente translokasjoner. Dårlig initial behandlingsrespons basert på MRD dag 15 og 29 kunne endre risikogruppe og videre behandlingsforløp for pasienten (6). Foruten om alder, baserer dagens stratifisering seg på de samme prinsippene.

Ved ALL-92 behandling mottok alle prednisolon, doxorubicin, erwinia asparginase, samt intrathektal methotrexat (MTX i.t), under induksjonsfasen. Dose og hyppighet av medikament var avhengig av risikogruppe. Videre fulgte cyclophosphamide for IR- og HR-barna (6). Under konsolideringsfasen inngikk høydose MTX og 6-mercaptopurine (6-MP), samt leucovorin og cytarabine. Vedlikeholdsbehandling med 6-MP og MTX ble initiert uke 13 (SR), 32 (IR) og 63 (HR), og opprettholdt i 2 år (IR og HR), og 2,5 år (SR) etter diagnosedag. Det fantes ingen uniforme kriterier for stamcelletransplantasjon (6).

Nytt av ALL-2000 stratifiseringen var at alle barn 1-9,99 år med $WBC < 100 \times 10^9/L$, uten andre HR-risikofaktorer, tilhørte SR-gruppen. Dessuten ble HR-gruppen delt i ytterligere tre høyrisikogrupper basert på cytogenetikk (6). Behandlingen under ALL-2000 var en modifisering av ALL-92, men med samme anticancer-midler. En forskjell var at barn >5 år under VHR-gruppen fikk bestråling mot CNS i tillegg til intrathektal MTX før vedlikeholdsbehandling. MTX/6-MP vedlikeholdsbehandling ble byttet ut med et syklisk «multidrug» (LSA2L2) for HR- og VHR-regimene. Barn i VHR-risikogruppe over 5 år ble tilbudt allogene stamcelletransplantasjon ved første komplette remisjon. Initiert vedlikeholdsbehandling ble endret med noen uker ved de ulike gruppene, men total behandlingstid var den samme (6).

ALL-2008 stratifiserer barna til høyrisiko, eller ikke-høyrisiko på diagnosedagen på bakgrunn av totalt antall hvite blodceller, og hvilken celletype den leukemiske klonen stammer fra (5). Barn med $WBC \geq 100$ mottar prednisolon i en prefase til man oppnår $WBC < 100 \times 10^9/L$, hvorpå full induksjonsbehandling blir gitt, uten opphold. Høyrisiko-barna mottar dexametason i stedet for prednisolon (5). Induksjonsfasen starter først etter at behandling med

glukokortikoider er gitt. Andre stratifisering gjøres dag 15 (for HR-gruppen) og 29 (SR- og IR-gruppen) på bakgrunn av karyotype av den leukemiske klonen og beinmargs MRD dag (15 for HR) 29 (SR, IR). Faktorer som ekskluderte barn fra SR gruppen er pre-behandling med prednisolon i over én uke, ALL-predisponerende syndromer (Mb. Down), to-cellelinjet ALL (leukemiske blaster fra > én cellelinje), CNS3 ved diagnose (≥ 5 blaster $\times 10^6/l$ i CSF, hjernenervelammelse, leukemisk masse intrakranielt/retinal affeksjon på MR), tillegg av kjemoterapi under induksjon, eller fravær av/sen MRD etter oppstart med kjemoterapi (5). IR cytogenetikk inkluderer dic(9;20), t(1;19), i21amp, mens HR cytogenetikk inkluderer MLL (11q23)-mutasjoner og hypodiploiditet (< 45 kromosomer/ DNA-indeks $< 0,85$). Siste stratifisering gjøres dag 79, hvor ikke-høyrisikobarn kan flyttes til HR-gruppen hvis MRD dag 79 er $\geq 10^{-3}$ (5). Stamcellebehandling tilbys under komplett remisjon hos de som ikke har tilfredsstillende MRD-nivåer i beinmarg dag 15, 29 og 79 (5). Dette innebærer $> 5\%$ leukemiske blaster i beinmarg dag 29, eller MRD $\geq 10^{-3}$ dag 79. Ytterligere kriterier for stamcelletransplantasjon finnes for de med T-cellelinjetype og/eller WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ (5).

Med utgangspunkt i SR-gruppen, varer induksjonsbehandlingen under ALL-08 fra uke 1-4 med PRED¹, VCR², PEG-ASP³, MTX⁴ i.t, DOXO⁵ og 6MP⁶. Konsolideringsfasen fra uke 5 til uke 12 innebærer HD-MTX, CF⁷, MTC i.t., 6-MP, VCR og PEG-ASP med ytterligere intensivering uke 14, hvor det i tillegg gis DEXA⁸, 6-TG⁹ og AraC¹⁰. Vedlikeholdsbehandling gitt fra uke 20-57 inkluderer 6-MP⁷, MTX, DEXA, VCR, HD-MTX, CF, MTX i.t og PEG-ASP. Andre del av vedlikeholdsbehandling varer fra uke 58 til 2,5 år etter diagnostetidspunkt. Det gis da 6-MP daglig og MTX ukentlig med mål-WBC mellom $1,5-3 \times 10^9/L$ (5).

2.5 Cytostatika

Medikamentene gitt under ALL-behandling omfatter cytostatika som kompromitterer DNA-syntesen, eller mitosen (14, 15), samt glukokortikoider og folsyre. Virkningsmekanismene til de ulike medikamentene er oppgitt i tabell 3. Allogen stamcelletransplantasjon ble tilbudt høyrisiko-barn under første remisjon (5).

2.6 Formål

Formålet med studien er å se på forløp ved ALL og spesielt analysere karakteristika ved tilbakefall eller sekundær cancer hos barn diagnostisert ved UNN i perioden 1981-2017, samt se om måten tilbakefallet ble oppdaget på har prognostisk betydning for overlevelse. Studien presenterer også hvorvidt individuelle risikofaktorer ved diagnostetidspunkt har betydning for langtidsoverlevelsen.

2.7 Residiv og overlevelse av ALL i Nord-Norge og Norden

I 2013 ble det skrevet en masteroppgave som så på overlevelse av ALL hos barn 1-15 år i Nord-Norge etter innføring av NOPHO-protokollen (16). Fra 1981 til 2012 ble 82 barn i denne aldersgruppen diagnostisert med ALL i Nord-Norge, disse hadde en 5-års overlevelse på 88% (KI: 80-95) (16). I Norden var 5-års overlevelsen ved ALL-00 på 89,1% (KI:87-91). På bakgrunn av tilnærmet like behandlingsresultater, konkluderte studien med at det var forsvarlig med behandling av barn med ALL ved UNN Tromsø (16). De fant og en samlet residivrate av ALL hos barn i Nord-Norge på 25%. Nasjonalt var tilbakefallsraten 19% i perioden 1992-2000 (7).

2.8 Rutinekontroller etter endt ALL-terapi

Med økt fokus på klinisk relevans av rutinekontroller hos barn behandlet for ALL, har det blitt stilt spørsmål vedrørende gevinsten av et slikt kontrollopplegg (12). Man lurer på hvorvidt man oppdager tilbakefall av leukemi, eller tilkommet sekundær cancer på et tidligere stadium ved rutinekontroller, sammenlignet med de som søker lege utenfor kontrollopplegget, samt om tidlig oppdagelse fører til økt overlevelse hos disse barna. En dansk NOPHO-studie er i gang med å evaluere effekten- og undersøke behovet for rutinekontroller hos barn behandlet for ALL i de nordiske landene (12). Resultatene fra vår studie, med fokus på måten ALL-residivet ble oppdaget på, skal inngå i den større NOPHO-populasjonsstudien.

Det er tidligere kun gjennomført tre studier som ser på verdien av rutinemessige kontroller hos barn behandlet for ALL, inkludert deres hematologiske status etter avsluttet behandling (17-19). Disse studiene antydte at omtrent 90% av tilbakefall av ALL ble diagnostisert med symptomer på leukemisk progresjon, og at rutinemessige blodprøve-, og oppfølgingskontroller var av liten betydning. To av studiene kunne ikke avdekke noen forskjell i overlevelse mellom barn der tilbakefallet ble diagnostisert ved rutinekontroll sammenlignet med barn hvor residiv var diagnostisert på grunn av symptomer på leukemi ved residivtidspunktet (12, 17, 19). Studiene inkluderte dog relativt få antall barn, og resultatene er basert på antileukemisk behandling som ble gjennomført på 1980-tallet.

3 Materiale og metode

3.1 Studiepopulasjon

Data på alle barn mellom 0-17,99 år som er diagnostisert med ALL og er behandlet ved UNN Tromsø mellom 01. oktober 1981-31. desember 2017 er hentet ut fra NOPHOs database,

og barn med residiv før 01. mai 2018 er registrert. Barna bodde i Nord-Norge på diagnosetidspunktet, og alle registrerte barn med ALL i perioden er inkludert. Det er således en populasjonsbasert kohortstudie. Fra 1981-2008 er barn i alderen 0-14,99 år inkludert, fra og med 2009 er barn mellom 0-17,99 år inkludert. Barna er registrert under ALL-80, ALL-92, ALL-00, eller ALL-08. ALL-80 brukes her om alle barn diagnostisert før 1992, disse er behandlet etter ulike protokoller. Etter dette ble det fellesnordisk behandlingsopplegg for barn med ALL i Norden. Behandlingen ble startet opp ved UNN, mens lokalsykehus og fastleger i distriktet senere tok over deler av vedlikeholdsterapien og rutinekontrollene (7).

Fra og med 01.03.18 ble registreringer angående residiv og sekundær cancer fryst, og datasettet ble brukt for overlevelsesanalyser. For barn med residiv etter endt vedlikeholdsterapi, >2,5 år etter behandlingsstart, ble det innhentet blodprøvesvar opp mot seks måneder tilbake i tid, samt journalnotater fra DIPS (hos de med residiv etter år 2000) og papirjournaler (hos de med residiv før år 2000) opp til tre måneder tilbake i tid. Hensikten var å fange opp avvikende blodprøvesvar, eller kliniske symptomer på tilbakefall før stadfestet residiv. Symptomer som var registrert var beinsmerter, infeksjon med feber, smertefri testikkelhevelse, blåmerker, tretthet, hodepine og dobbeltsyn. Barna ble inndelt i fire grupper, avhengig av om residiv ble oppdaget ved:

- Rutinekontroll uten ledsagende symptomer på leukemi/SMN
- Rutinekontroll med ledsagende symptomer på leukemi/SMN
- Kontakt av legevakt/fastlege, eller blodprøve tatt på grunn av ledsagende symptomer på leukemi/SMN
- Rutineblodprøver inkludert molekylær biologiske metoder/flow uten ledsagende symptomer på leukemi/SMN.

Referanseområde for avvikende blodprøver er satt til leukocytter $\leq 4 \times 10^9/L$, eller $> 12 \times 10^9/L$, nøytrofile leukocytter $< 1,5 \times 10^9/L$, hemoglobin $< 10,5 \text{ g/dL}$, og trombocytter $< 150 \times 10^9/L$.

3.2 Tilgang til NOPHO

Data om ALL-barn i Norden innrapporteres prospektivt til NOPHOs database årlig, etter informert samtykke fra pasient og pårørende (6). NOPHO-protokollen er en kombinert behandlings- og forskningsprotokoll. Barn som behandles etter denne protokollen registreres online i NOPHOs database senest én uke etter diagnose foreligger, med fortløpende registreringer av tilbakefall, sekundær cancer, manglende behandlingsrespons, eller død (5). Da registreringer rapporteres før utfall foreligger er det en kohort-studie. Sykehusene som har

innrapportert data er gitt tilgang til materialet vedrørende egne barn. På dette grunnlag har vi fått adgang til datasett anvendt i studien fra NOPHOs sentrale database i Stockholm.

3.3 Begrepsavklaringer

Med residivkarakteristika menes ALL-residiv i relasjon til immunofenotype og totalt antall hvite blodceller på diagnosedagen, risikogruppering, retrospektive avvik i blodprøver, tilbakefallets lokalisasjon, samt tidspunkt for tilbakefall. Måten tilbakefallet ble oppdaget på innebærer om barna med residiv ble oppdaget ved rutinekontroller, eller ved legekontakt på bakgrunn av symptomer på leukemi. Individuelle risikofaktorer innebærer alder, risikogruppering ved diagnosetidspunkt og diagnoseperiode. Alder deles inn i <1 år, 1-10 år og >10-18 år. Risikogruppering er standard risiko, intermediær risiko og høyrisiko i henhold til NOPHOs kriterier. Diagnoseperioder baserer seg på om ALL-diagnosen forelå før 1992, i perioden 1992-2001, 2002-2008, eller etter år 2008.

3.4 Undersøkelser

Det er utført deskriptive analyser med hensyn til potensielle risikofaktorer som har betydning for overlevelse ALL hos barn. Dette innebærer lokalisasjon av residiv, tid fra diagnose til residiv, aldersgruppe ved diagnosetidspunkt, totalt antall hvite blodceller ved diagnosetidspunkt, kjønn, Mb. Down, initial risikogruppering og diagnoseperiode. Det er også beskrevet hvilken relasjon måten tilbakefallet ble oppdaget på har til initial risikogruppering, immunofenotype, affeksjon av ekstramedullær leukemi på diagnosetidspunkt, cytogenetikk, samt tid etter endt kur og lokalisering av tilbakefall/sekundær cancer (SMN). For sammenligning av overlevelseskurver, prevalens og karakteristika ved tilbakefall er tidligere NOPHO-studier og COG-studier benyttet, samt tall fra norsk kreftregister.

3.5 Variabler

Det inngår tilsammen 490 variabler i datasettet. Jeg har inkludert NOPHO-nummer, dato for diagnose, kjønn, alder, NOPHO-protokoll og risikogruppering, immunofenotype, karyotype, total WBC ved diagnosedag, CNS-affeksjon, testisaffeksjon, lymfo-ALL, mediastinal tumor, hypoplasi og hyperplasi av beinmarg, dato og lokalisering av første og andre residiv, dato for dødsfall, samt registrerte dødsårsaker. Ut i fra disse variablene har vi laget nye; med tid fra diagnose til første og andre residiv, tid til død og median oppfølgingstid, samlet overlevelsestid, oppnådd remisjon, diagnoseperiode, og aldersgruppe ved diagnosetidspunkt,

samt en samlet risikoinndeling uavhengig av protokoll. Immunofenotype angir pre-B-celletype, moden B-celletype, eller T-celletype. Cytogenetikk omfatter ulike mutasjoner i DNA-materialet som har betydning for prognose, inkludert hypodiploiditet og hyperdiploiditet av kromosomer. Fordelaktig cytogenetikk innebærer translokasjonen (12;21) og høy hyperdiploiditet, intermediær cytogenetikk inkluderer t(1;19), dic(9;20 og iAMP21, mens høyrisiko cytogenetikk omfatter MLL-rearrangering (11q23) og hypodiploiditet (<45 kromosomer) (20).

3.6 Godkjennelse fra personvernombudet

Prosjektet er godkjent av personvernombudet (PVO) ved UNN. Det ble innvilget fritak fra innhenting av samtykke fra barn på bakgrunn av at dette er en kvalitetssikringsstudie, godkjennelsen ligger vedlagt. Barn med residiv ble først identifisert i NOPHOs database ved hjelp av NOPHO-nummer, før pasientopplysninger hva angår residivkarakteristika ble innhentet i DIPS via fødselsnummer. Disse opplysningene ble innhentet på et pediatrik kontor ved UNN. All sensitiv informasjon ble før videre behandling registrert under tilhørende NOPHO-nummer, og dermed holdt anonymisert.

3.7 Behandling av datamateriale

Statistiske analyser er utført med IBM SPSS Statistics Version 25. Kategoriske variabler presenteres i antall og prosentandel. Overlevelseskurver er laget ved hjelp av Kaplan-Meiers metode. Log-rank test er benyttet for sammenligning av overlevelse mellom grupper, P-verdi <0,05 var betraktet som statistisk signifikant. Kumulativ insidens for 5- og 10-års overlevelse er presentert med 95% konfidensintervall (KI). ANOVA er benyttet for teste likhet av mediantider mellom grupper. Tabeller er laget i Word.

4 Resultater

4.1 Pasientkarakteristika

Det ble i perioden 1981-2017 diagnostisert 104 barn med ALL i Nord-Norge. Det tilsvarer 73 barn (70%) i perioden 1981-2008 i alderen 0-14,99 og 31 barn (30%) fra 2009-2017 i alderen 0-18 år. Av disse 104 barna var 55 jenter (53%) og 49 gutter (47%). Årlig antall nye tilfeller av ALL varierte fra 1-6. Gjennomsnittlig alder ved diagnose var 5,6 år, mens flest barn ble diagnostisert i alderen 2-5 år. Insidens fordelt på diagnoseår og kjønn er illustrert i figur 1. Av totalt 104 barn hadde 93 barn (89%) fenotype pre-B-celletype, åtte barn (8%) hadde T-celletype, mens celletype var ukjent hos tre barn (3%).

Av de 104 barna diagnostisert i perioden 1981-2017 var 45 barn (43%) i SR-gruppen, 32 barn (31%) i IR-gruppen, 23 barn (22%) i HR-gruppen og fem barn (5%) var i infant-gruppen. Diagnoseperiode er veiledende for gjeldende behandlingsprotokoll. Tjuefem barn (24%) ble diagnostisert i perioden 1981-1991, behandlet etter ALL-80, 27 barn (26%) ble diagnostisert i perioden 1992-2001, behandlet etter ALL-92, 22 barn (21%) ble diagnostisert mellom 2002-2008, behandlet etter ALL-00, mens 31 barn (30%) ble diagnostisert mellom 2009-2017, behandlet etter ALL-08, som fortsatt er gjeldende behandlingsprotokoll i dag. Barn under 1 år ble i alle perioder behandlet etter egen infant-protokoll. Pasientkarakteristika er illustrert i tabell 4.

Av totalt 104 barn hadde tre barn Mb. Down. På diagnosetidspunkt hadde fire barn affeksjon av mediastinum, én pasient hadde ichtyosis congenitale, ingen hadde testisaffeksjon, ni barn hadde splenomegali, tre hadde lymfo-ALL, mens åtte hadde affeksjon av CNS. 94 barn (90%) hadde totalt antall hvite blodceller, WBC, under $100 \times 10^9/L$, mens 10 barn (10%) hadde $WBC \geq 100 \times 10^9/L$.

Tjueen barn (20%) hadde fordelaktig cytogenetikk, hvorav fem barn hadde t(12;21), og 16 hadde hyperdiploiditet (>46 kromosomer). Fire barn (4%) hadde intermediær cytogenetikk, hvorav to barn hadde t(1;19), én pasient hadde dic(9;20), og én hadde iAMP21. Åtte barn (8%) hadde ufordelaktig cytogenetikk, hvorav én hadde hypodiploiditet (<45 kromosomer), to barn hadde t(4;11), mens fem hadde MLL-mutasjon (11q23). Translokasjonen (4;11) er ikke et kriterium for å stratifisere pasienten i høyrisikogruppen, mens hypodiploiditet og MLL-mutasjon begge er høyrisikokriterier (5).

Median tid fra diagnosetidspunkt til død var er 6,2 år for SR-gruppen, 13,9 år for IR-gruppen, 11,2 år for HR gruppen og 1,7 år for infant-gruppen.

Elleve barn (11%) fikk residiv etter endt vedlikeholdsbehandling, hvorav syv (64%) var jenter og fire var gutter (36%). Fordeling i risikogrupper var fire (36%) i SR-gruppen, seks (55%) i IR-gruppen, og én (9%) i HR-gruppen. Av cytogenetikk hos de elleve barna hadde én t(12;21), én hadde hyperdiploiditet. Ingen hadde ekstramedullær affeksjon ved diagnosetidspunkt. Av andre sykdommer hadde én ichtyosis congenitale, mens én hadde Mb. Down. Ved initial risikostratifisering hadde én pasient (9%) $WBC \geq 100 \times 10^9/L$, mens ti barn (91%) hadde $WBC < 100 \times 10^9/L$. Alle hadde pre-B-celletype.

4.2 Behandlingsforløp

Tilsammen kom 103 av 104 barn (99%) i komplett remisjon, mens ett barn (1%) døde før igangsatt behandling. Av de som oppnådde første remisjon døde to barn (2%) under komplett remisjon, mens ett barn (2%) fikk sekundær cancer og døde. Syttiåtte barn (75%) lever i remisjon uten tilbakefall av ALL, eller sekundær cancer. Tjueto barn (21%) fikk tilbakefall av ALL. Av disse lever seks barn (27%) i remisjon uten nytt residiv, mens syv barn (32%) døde etter første tilbakefall. Åtte barn (36 %) fikk sekundært tilbakefall, hvorav seks barn (75%) døde, mens to barn (22%) lever i remisjon. Ett barn (4,5%) fikk sekundær cancer etter 2. remisjon, dette barnet døde. Pasientforløp er oppsummert i figur 2.

Totalt døde 18 barn (17%), hvorav 13 gutter (72%) og fem jenter (28%). Av de som mistet livet, døde et barn (6%) av hjerneblødning før oppstart av anticancer behandling, to barn (12%) døde i konsolideringsfase etter første remisjon av henholdsvis cerebellær herniering og nøytropen sepsis. To barn (12%) fikk sekundær cancer i form av kronisk myelomonocytteleukemi og AML, begge disse barna døde. Ett barn (6%) døde av kronisk GVDH-sykdom, og fem barn (28%) døde i palliativ fase av progredierende sykdom. Hos én (6%) er multiorgansvikt som følge av sepsis registrert som dødsårsak. Progredierende sykdom, eller flere tilbakefall er registrerte dødsårsaker hos fem barn (28%), og terapivikt er årsak hos to barn (11%). Dødsårsaker er oppsummert i tabell 5.

Totalt 22 barn (21%) fikk tilbakefall. Det var syv barn (32%) fra SR-gruppen, syv (32%) fra IR-gruppen, seks (27%) fra HR-gruppen og to (9%) fra infant-gruppen. Åtte barn (36%) fikk et nytt tilbakefall, hvorav tre (38%) var fra SR-gruppen, fire (50%) var fra IR-gruppen, ingen var fra HR-gruppen, mens én var fra infant-gruppen (13%). Kun to barn (2%) fikk sekundær cancer, begge var i SR-gruppen.

Ved første tilbakefall (n=22) var affeksjon av beinmarg isolert vanligste lokalisasjon, og forekom hos 13 barn (59%). Tre barn (14%) fikk affeksjon av CNS, fire (18%) hadde kombinert affeksjon av beinmarg og CNS, én (5%) hadde affeksjon av beinmarg og testikler, mens ytterligere én (5%) hadde affeksjon av beinmarg og samtidig annen lokalisasjon (tabell 6). Ved andre tilbakefall (n=8) var fortsatt isolert beinmargaffeksjon det vanligste, og forekom hos fem av åtte barn (63%). Én (13%) hadde affeksjon av CNS, én (13%) hadde affeksjon av beinmarg CNS og testikler kombinert, mens én (13%) hadde affeksjon av beinmarg og testikler kombinert (tabell 7).

Mediantid fra diagnosetidspunkt til første tilbakefall hos de ulike gruppene var henholdsvis 2,7 år hos SR-gruppen, 3,6 år hos IR-gruppen, 1,6 år hos HR-gruppen og 0,4 år hos infant-gruppen. Det innebærer at de fleste barna i infant-, IR-, og HR-gruppen fikk residiv under pågående behandling, mens de i SR-gruppen fikk residiv etter endt behandling (>2,5 år etter diagnose). Forskjellen i mediantid fra diagnose til første residiv hos de ulike risikogruppene er ikke signifikant (ANOVA $p=0,133$).

Mediantid fra diagnosetidspunkt til første residiv fordelt på aldersgrupper var 0,37 år hos spedbarn, 2,7 år hos barn fra 1-9,99 år, og 2,6 år hos barn fra 10-14,99 år. Det betyr at hos spedbarna kom residivet typisk under pågående terapi, mens tilbakefallet hos barn over ett år kom etter endt vedlikeholdsbehandling. Forskjellen i mediantid fra diagnose til første residiv fordelt på aldersgrupper er ikke signifikant (ANOVA, $p=0,180$).

Median tid fra første til andre tilbakefall var for SR-gruppen 0,85 år, for IR-gruppen 2,93 år, og infant-gruppen 0,47 år. Ingen i HR-gruppen fikk sekundært tilbakefall. Forskjellen i tid fra første til andre residiv var ikke signifikant (ANOVA, $p=0,145$). Fordelt på alder er mediantid fra første residiv til andre residiv 0,47 år for barn 0-0,99 år, og 0,95 år for barn 1-9,99 år. Aldersrelatert forskjell i mediantid er ikke signifikant (ANOVA, $p=0,496$). Sekundært residiv debuterte innen et år fra tidspunkt for første residiv hos alle barna.

Totalt 18 barn (17%) døde, hvorav fem barn (28%) var fra SR-gruppen, fire (22%) var fra IR-gruppen, syv (39%) var fra HR-gruppen, mens to (11%) var fra infant-gruppen. Fordelt på alder tilsvarer det to barn under ett år (11%) som mistet livet, tolv barn (67%) mellom 1-9,99 år på diagnosedagen døde, tre barn (17%) mellom 10-14,99 år døde, mens to barn (11%) mellom 15-17,99 år på diagnosetidspunktet døde.

Hos de elleve barna med residiv etter endt terapi var første residiv lokalisert til beinmarg hos syv barn (64%), i CNS hos én pasient (9%), kombinert beinmarg og CNS hos en annen (9%), beinmarg og testikler var affisert hos et barn (9%) og kombinert beinmarg og samtidig *annen* lokalisasjon var tilfellet hos én pasient (9%). Seks av disse elleve barna (55%) fikk nytt residiv. Hos to (33%) var sekundært tilbakefall lokalisert til beinmarg, to barn (33%) fikk residiv til CNS, én (17%) fikk affisert beinmarg og testikler kombinert, mens ytterligere én (17%) hadde samtidig affeksjon av beinmarg, CNS og testikler. Av de seks barna med sekundært tilbakefall, mistet fire barn (67%) livet.

4.3 Overlevelse

Total 5-års overlevelse for de 104 barna med ALL i perioden 1981-2017 var 84% (KI: 76-92), 10-års overlevelse var 82% (KI: 74-90), 15-års overlevelse var 80% (KI: 72-88), og 20-års overlevelse på 76% (KI: 64-88) (tabell 8).

Fem-års overlevelse for de 104 barna i relasjon til risikogruppe var for SR-gruppen 87% (KI: 77-97), for IR-gruppen 93% (KI: 85-101), for HR-gruppen 68% (KI: 46-90), og for infant-gruppen 60% (KI: 16-104). Overlevelseskurven fordelt på risikogruppe (fig. 3) viser at SR-gruppen hadde signifikant økt overlevelse sammenlignet med HR-gruppen (Log rank, $p=0,031$), mens IR-gruppen hadde signifikant økt overlevelse sammenlignet med både HR-gruppen ($p=0,036$) og infant-gruppen ($p=0,018$).

Fem-års overlevelse relatert til diagnoseperiode og tilhørende NOPHO-protokoll var for barn i perioden 2009-2017 på 85% (KI: 69-101). Oversikt over 5- og 10-års overlevelse fordelt på øvrige diagnoseperioder finnes i tabell 9. Overlevelseskurven relatert til diagnoseperiode (fig. 4) viser ingen signifikant økt overlevelse hos noen av gruppene (log rang, $p=0,768$).

Overlevelseskurven relatert til alder (fig. 5) viser signifikant økt overlevelse hos barn fra 1-9,99 år sammenlignet med spedbarns-gruppen (log rank, $p=0,048$), men ikke signifikant sammenlignet med barn mellom 10-14,99 år (log rank, $p=0,435$), eller barn fra 15-18 år (log rank, $p=0,433$).

Av 104 barn med ALL i Nord-Norge i perioden 1981-2017 lever fremdeles totalt fire av seks spedbarn (67%), og 80 av 96 barn (83%) ved oppfølgingstidspunktet. I perioden døde totalt 18 barn (17%), hvorav 13 gutter (72%) og 5 jenter (28%). Status ved oppfølgingstidspunkt er illustrert i tabell 10.

Hva angår risikofaktorer hos de 18 ALL-barna som døde i perioden, hadde to barn (11%) Mb. Down, én (6%) hadde CNS-affeksjon ved diagnosetidspunkt, mens øvrige ikke hadde noen ekstramedullær affeksjon. Av ufordelaktig cytogenetikk hadde to barn (11%) mutasjon i MLL-genet, begge disse var i infant-gruppen. To barn (11%) hadde $t(4;11)$, begge var i HR-gruppen, mens to (11%) hadde hypodiploiditet, også disse ble stratifisert i HR-gruppen. Av de som mistet livet, var fem barn (28%) i SR-gruppen, fire (22%) var i IR-gruppen, mens syv (39%) var i HR-gruppen.

Mediantid fra diagnose til død var 8,5 år for gruppen samlet. For de ulike risikogrupperne var mediantiden på 6,2 år hos SR-gruppen, 13,9 år hos IR-gruppen, 11,2 år hos HR-gruppen og 1,7 år hos infant-gruppen.

Av 22 barn som fikk residiv i perioden, fikk elleve barn (50%) residiv etter avsluttet vedlikeholdsbehandling (>2,5 år etter behandlingsstart). For disse var mediantid til første residiv 4,0 år etter diagnosetidspunkt. Seks av disse elleve barna (55%) fikk sekundært tilbakefall. Mediantid fra første til andre tilbakefall var 1,6 år. Totalt døde fem av de elleve barna (46%). Mediantid fra diagnose til død var 11,2 år.

Deres tilbakefall ble hos ti barn (91%) oppdaget på bakgrunn av symptomer og legekontakt utenfor planlagt rutinekontroll, mens én pasient (9%) ble oppdaget med symptomer på leukemi ved rutinekontroll. Ingen barn med residiv ble oppdaget på bakgrunn av avvikende blodprøver, eller rutinekontroll uten symptomer på leukemi. Måten residivet ble oppdaget på er kategorisert i tabell 11. Symptomer som forårsaket legekontakt hos de ti barna hvis residiv ble oppdaget utenfor rutinekontroll er fremstilt i tabell 12.

Den ene pasienten hvis tilbakefall ble oppdaget på rutinekontroll med symptomer forelå hepatomegali ved diagnosetidspunkt. Symptom ved rutinekontroll var lymfadenopati alene. Pasienten var initialt stratifisert i IR-gruppen. Residivet forekom i beinmarg og samtidig annen lokalisasjon 3,6 år etter diagnosetidspunkt. Denne pasienten lever. Av de ti barna oppdaget utenom rutinekontroll, var fire barn i SR-gruppen, der én døde, fem var i IR-gruppen, hvor tre døde, og én var i HR-gruppen, denne pasienten hadde Mb. Down og døde. Mediantid fra diagnose til første tilbakefall hos de ti barna oppdaget utenfor rutinekontroll var 4,1 år. Totalt døde fem av disse ti barna (50%), der alle hadde affeksjon av beinmarg. Fire hadde affeksjon av beinmarg alene, mens én hadde kombinert affeksjon av beinmarg og CNS. Residiv hos de gjenlevende var lokalisert til beinmarg hos tre, CNS hos én og beinmarg og testis kombinert hos én. Sistnevnte var den eneste med fordelaktig cytogenetikk: t(12;21). Øvrige hadde ingen cytogenetiske avvik. Overlevelseskurven fordelt på residivlokalisasjon viser økt overlevelse hos de med affeksjon av CNS, eller beinmarg og *samtidig* annen lokalisasjon, sammenlignet med de som hadde affeksjon av beinmarg alene. Denne økte overlevelsen er ikke signifikant (log rank, p=0,388)

Rutinekontroller. Man finner avvikende blodprøver seks, tre og/eller én måned før legekontakt med senere påvist residiv hos fem av elleve barn (45%) hvis data med hensyn til avvikende blodprøver foreligger. Fire barn (36%) hadde leukopeni ($\leq 4 \times 10^9/L$) seks måneder

før residivdato, hvor to i tillegg hadde nøytropeni. *Tre* måneder før residivdato hadde ett barn (10%) leukopeni og anemi. Utvikling av registrerte blodprøveavvik frem mot residivdato er illustrert i tabell 13, og kumulative blodprøveavvik er registrert i tabell 14. Det er ikke signifikante forskjeller i tid fra diagnose til tilbakefall (ANOVA, $p=0,737$), overlevelsestid ($p=0,917$), eller samlet overlevelse ($p=0,770$) hos barn oppdaget på rutinekontroll med symptomer på leukemi versus barn oppdaget ved legekontakt på bakgrunn av symptomer på leukemi.

Fem av barna (45%) med residiv etter endt vedlikeholdsbehandling døde. Samlet avvik i blodprøver seks og/eller tre måneder før residivdato ble funnet hos fem av barna (45%), av disse døde fire barn (80%). De resterende seks barna (55%) hadde blodprøver innenfor normalområdet i månedene før residiv, av disse døde én pasient (10%). Dødsårsaken hos denne pasienten var sepsis under residiv.

Overlevelseskurven med hensyn til blodprøveavvik (fig. 6) viser signifikant økt overlevelse hos de med normale blodprøver tre og/eller seks måneder før residivdato ($n=6$), sammenlignet med gruppen der blodprøvene viste avvik ($n=5$) (log rank, $p=0,004$). Mediantid fra tidspunkt for ALL-diagnose til første residiv på 4,0 år er likt for de to gruppene med og uten avvik i blodprøver. Mediantid fra diagnose til død var hos pasienten med avvik i blodprøver ($n=1$) 8,8 år, mens den hos de med normale blodprøver ($n=4$) var 21,3 år. Forskjellen i mediantid fra diagnose til residiv er ikke signifikant (ANOVA, $p=0,097$). Median overlevelsestid hos gruppen med avvikende blodprøver var 6,3 år mot 13,5 år hos de uten avvik. Økt overlevelsestid hos gruppen uten avvik i blodprøver er signifikant (ANOVA, $p=0,040$). Det er ingen forskjell i overlevelse hos ALL-barn med residiv oppdaget ved rutinekontroller, sammenlignet med barn som oppsøkte lege på bakgrunn av leukemisymptomer utenfor rutinekontroll ($p=0,429$).

5 Diskusjon

5.1 Pasientkarakteristika

Fordeling i Nord-Norge mellom pre-B ALL (89%) og T-celle ALL (8%) var ikke langt fra fordelingen i Norden ALL-08 hvor 84,6% hadde pre-B-celletype og 15,4% hadde T-celletype (20). Færre barn hadde fordelaktig cytogenetikk i Nord-Norge (20%) mot 45,3% i Norden, mens flere hadde ufordelaktig cytogenetikk (8%) sammenlignet med Norden (4,6%) (20). Den nordnorske pediatrike ALL-populasjonen hadde relativt sett en større andel barn i HR-gruppen med 23%, sammenlignet med Norden hvor andelen i HR-gruppen siste

diagnoseperiode var 18,3%. Ettersom HR-risikogrupperingene i stor grad er betinget i predisponerende genetik, er det grunn til å anta at denne fordelingen er tilfeldig og kan tilskrives få antall barn i Nord-Norge sammenlignet med resten av Norden. Materialet er populasjonsbasert, og en del av NOPHOs samlede dataregister, således kan man forvente at øvrige pasientkarakteristika vil ligne det man finner i Norden.

5.2 Overlevelse

Nord-Norge før og nå. Resultatene av denne studien viser at 10-års overlevelse av ALL-barn Nord-Norge i perioden 1981-2017 ligger på 82% (KI: 74-90), mens 5-års overlevelsen ligger på 84% (KI: 76-92). Dette er noe lavere enn hva man fant 2013 for barn mellom 1-15 år diagnostisert i Nord-Norge perioden 1981-2012, hvor 10-års overlevelse lå på 86% (KI: 78-94), og 5-års overlevelse på 88% (KI: 80-95) (16). Den viktigste faktoren som spiller inn for fallende 10-års overlevelse i Nord-Norge er økt oppfølgingstid siden forrige rapport med påfølgende flere residiv og økt mortalitet – da store deler av pasientmaterialet er det samme.

Norden og Nord Norge ALL-08. Nord-Norge har en økt 5-års overlevelse ved ALL-08 på 85% (KI: 69-101) sammenlignet med forrige periode (2002-2008) på 76% (KI: 58-94), men fortsatt lavere enn den nordiske 5-års overlevelsen ved ALL-08, som lå på 92% (KI: 90-94) (20). Med samme aldersgruppe til grunn er den årlige NOPHO-rapporten fra 2017 (20) godt egnet til sammenligning. På grunn av liten populasjonen har Nord-Norge store konfidensintervaller for overlevelse. I siste diagnoseperiode vil man fremdeles forvente flere residiv og påfølgende redusert overlevelse i fremtiden.

Nord-Norge og Norden – før. Nordiske overlevelsesheter fra kohort-studiene som så på langtidsresultater av NOPHO ALL-92 og ALL-00 viste en 10-års overlevelse for ALL-92 på 84,7% (KI: 83-87) og en 5-årsoverlevelse for ALL-00 på 89,1% (87-91) (6). Tallene fra den nordnorske populasjonen i samme periode viser ikke lignende bedring i overlevelse. Her var 10-års overlevelse ved ALL-92 på 85% (KI: 71-99), den samme som Norden, mens 5-års overlevelsen ved ALL-00 lå under Norden på 76% (KI: 58-94). Nord-Norge har relativt sett få ALL-barn hver periode (ALL-92: n=27, ALL-00: n=22). Mens rapporten fra Norden inkluderer barn fra 1-15 år (6), har vi i Nord-Norge inkluderer spedbarn, samt barn >14-17,99 år. Begge disse aldersgruppene representerer dårligere ALL-overlevelse med økt mortalitet. Men går vi inn i vårt materiale, ser vi at under ALL-00 ble kun ett spedbarn-, og ingen barn over 15 år diagnostisert i Nord-Norge. Med aldersfordelingen til grunn, skulle man tro at nordisk ALL-overlevelse som inkluderer ungdom > 15 år skulle ha mindre samlet overlevelse

enn Nord-Norge, når vi vet at eldre barn har dårligere samlet overlevelse enn yngre barn (21). Siden konfidensintervallene for Nord-Norge og Norden overlapper, er forskjeller i overlevelse under de ulike periodene formodentlig ikke statistisk signifikant, men snarere tilfeldige funn.

Nord-Norge sammenlignet med nasjonale tall. Nordnorsk samlet overlevelse (2009-2017: n=31) er tett opp mot den nasjonale overlevelsen av ALL (2007-2016: n=328) i siste diagnoseperioden. Norsk kreftregister rapporterer om en 5-års overlevelsen ved ALL hos barn på 86,4% (KI: 82-90) (1) mot Nord-Norge, som hadde en 5-års overlevelse på 85% (KI: 69-101). Dette representerer en økning fra perioden 2002-2008 hvor 5-års overlevelsen var på 76% (KI: 58-94). Noe av svingningene i overlevelse mellom perioder kan tilskrives tilfeldigheter forårsaket av liten populasjon (ALL-00: n=22, ALL-08: n=31). Da primærbehandlingen av ALL hos barn er lik i hele Norden, kan ikke ulikheten i overlevelse forklares av denne. Til tross for at terapi ved residiv ikke er uniform, fant Oskarsson et. al i sin NOPHO-studie at ingen tilbakefallsbehandling gir bedre overlevelsesprognoser fremfor en annen (9). En faktor som påvirker samlet overlevelse er de komplikasjoner som kan følge anticancerbehandlingen. Oskarsson et. al har sett på terapi relatert toksisitet hos barn behandlet etter NOPHO-protokollen, og funnet at høyrisiko-gruppering, ufordelaktig cytogenetikk og HSCT er individuelle risikofaktorer for toksisitet av terapi, med påfølgende økt mortalitet (22). Når man går inn og ser på karakteristika hos barna diagnostisert siste periode i Nord-Norge er fordelingen 17 barn i SR-gruppen, ett barn i IR-gruppen og 10 barn i HR-gruppen. Relativt sett har en stor andel av barna høyrisikokriterier (syv barn har T-celle type, tre barn har $WBC \geq 100 \times 10^9/L$ på diagnosedagen, tre barn har ufordelaktig cytogenetikk med MLL-rearrangeringer, og fire barn er i alderen 0-0,99 år), som kan forklare noe av den reduserte overlevelsen.

Behandlingsforløp. Foruten om ett barn oppnådde alle (99%) første remisjon. Dette er resultater som kan måle seg med det man finner nasjonalt (99,7%) og samlet i Norden (99,0%) (7, 20). Den totale risikoen for utvikling av residiv og sekundær cancer hos den nordnorske ALL-populasjonen var 21% og 2% respektivt. Totalt 22 av 104 barn (21,1%) i fikk tilbakefall av ALL. I perioden 1992-2000 tilsvarer det syv av 27 barn (26%), en høyere andel sammenlignet med landsgjennomsnittet i samme periode, som lå på 19% (7). I perioden 2002-2008 var residivraten i Nord-Norge fremdeles høy, hvor seks av 21 barn (29%) fikk tilbakefall. Fra ALL-08 har Nord-Norge betydelig bedre tall å vise til, hvor kun to av 31 barn (6%) har fått tilbakefall ved oppfølgingstidspunkt. Fra årsrapporten NOPHO ALL-08 ser man

at andelen tilbakefall i Norden var 52 av 309 barn (17,0%) ved oppfølgingstidpunkt (7, 20). Kun ett tilfelle av SMN var registrert i Norden under ALL-08, denne pasienten var fra Nord-Norge (20). Siste oppfølgingsdag var tilbakefallsraten ved ALL-08 i Nord-Norge langt under både ALL-08 Norden, og hva den har vært i Nord-Norge ved tidligere diagnoseperioder. Det er rimelig å anta at residivraten i Nord-Norge og Norden for øvrig vil øke i tiden fremover, da oppfølgingstiden her totalt sett har vært kortere sammenlignet med de øvrige diagnoseperiodene. Residiv er vanligst de første to årene etter behandlingsoppstart, dermed er sannsynligheten for residiv høyest for barna diagnostisert mellom 2015-2017. Det gjenstår og se om forskjellen i residiv mellom Nord-Norge og Norden siste periode utviskes med økt oppfølgingstid og større populasjon.

Dårligere prognose ved andre tilbakefall. Mens syv av 22 barn (32%) døde etter første tilbakefall, fant man i denne studien at åtte barn (36%) fikk ytterligere nytt tilbakefall, hvorav seks barn (75%) døde. Dårligere prognoser ved annengangs residiv er kjent fra tidligere studier (9). Nasjonalt fant man at 33 av 55 barn (60%) døde etter annengangs residiv av ALL, av de som ble diagnostisert mellom 1991-2000 (7). Residivlokalisasjon hvor beinmarg alene, eller i kombinasjon med annen lokalisasjon dominerer, samsvarer med hva man finner i andre NOPHO-studier (6, 7, 20).

5.3 Oppfølging

I Nord-Norge følges ALL-barn tett opp de første årene etter endt vedlikeholdsbehandling. Oppfølging med månedlig kontroll første året, og avtakende hyppighet til og med fem år etter endt terapi er tradisjon i Norden, så vell som utenfor de nordiske landene (2, 18). Med gjennomsnittlig tid fra diagnosetidspunkt til første tilbakefall på 2,7 år uavhengig av gruppe, vil dette i henhold til de rutiner man følger i Nord-Norge med hensyn til rutinekontrollfrekvens tilsvare i sum 440 blodprøver hos de 22 barna som fikk residiv i perioden 1981-2017.

Til tross for avvik i blodprøver både seks og/eller tre måneder før residiv hos fem av elleve barn (45%) med tilbakefall etter endt vedlikeholdsbehandling, ble konsekvensen kun behandling av infeksjon, samt kontroll av infeksjonsparametere på et senere tidspunkt. Det var når symptomer på leukemi først meldte seg, og pårørende derfor oppsøkte lege – at videre utredning med hensyn til mulig tilbakefall, inkludert morfologisk testing, fant sted. Ingen av barna med residiv etter endt vedlikeholdsbehandling ble oppdaget på bakgrunn avvikende

blodprøver uten symptomer. Hos de der blodprøver viste avvik ble ingen av barna utredet med hensyn til tilbakefall med påfølgende residivdiagnose.

En svakhet ved denne studien er det lave pasientantallet med tilbakefall, som gjør det vanskelig å konkludere med hvorvidt oppdagelse av residiv ved rutinekontroller gir økt overlevelse fremfor oppdagelses utenfor planlagte kontroller. Observasjoner gjort her viser likevel at rutinekontroller etter ferdigbehandlet leukemi trolig ikke er like effektivt til å fange opp tilbakefall av ALL, som man kunne forvente. Dette er i tråd med det Gandhi et. al (18) og Rubnitz et. al (19) fant i sine studier, der man ikke kunne bevise økt overlevelse hos barn hvis residiv ble påvist ved rutinekontroll sammenlignet med residiv påvist ved symptomer på leukemi. Det vi ikke ser av denne studien er hvor mange ALL-barn i remisjon, som på et tidspunkt har hatt blodprøveavvik ved rutinekontroller – uten senere tilbakefall av ALL. Dette gir et skjevt inntrykk av fordeling hva angår avvik i blodprøvesvar hos barn i remisjon, og sier således lite om sensitiviteten og spesifisiteten avvikende blodprøver har – til å fange opp tilbakefall av ALL.

Under overlevelseskurven som illustrerer økt overlevelse hos barn med avvik i blodprøvesvar seks og/eller tre måneder før dato for residiv, er det ikke tatt høyde for at blodprøvene hos noen av pasienten har normalisert seg underveis i forløpet mot tilbakefall. Blodprøvene utenfor normalområdet er derfor ikke særlig spesifikke med henblikk på å oppdage residiv. I beregning av overlevelse hos barn med blodprøveavvik seks og/eller tre måneder før residivdato er det gjort en antagelse om at blodprøvesvarene er normale hos de barna der blodprøvesvar ikke foreligger. Det er forutsatt at disse barna ikke har vært i behov for legekontakt. Hvis man justerer for antagelsen, og erstatter «blodprøver innenfor normalområdet» med «manglende data» får man ikke signifikante forskjeller i overlevelse hos de med og uten avvik i blodprøver seks og/eller tre måneder før residiv var etablert ($p=0,722$).

Styrker ved denne studien er den prospektive registreringen i NOPHO før utfall foreligger. Dessuten er alle barn med tilbakefall etter endt terapi i perioden 1981-2017 i Nord-Norge er inkludert, hvilket gjør at vi unngår seleksjonsbias. Med fullstendige registreringer i NOPHO foreligger data på alle barna som er behandlet for ALL ved UNN, dermed unngår vi svarbias. Oppfølgingstiden i studien er lang nok til å fange opp klart definerte endepunkter med hensyn til tilbakefall og død for de første behandlingsprotokollene, men ikke for den seneste diagnoseperioden. Her forventer man fremdeles residiv i tiden som kommer. Svakheter ved denne studien er at data som angår rutinekontroller hos barn med tilbakefall er innhentet retrospektivt, og at denne populasjonen ikke er tilfeldig utvalgt. Dessuten er jeg som

undersøker ikke blindet endepunkter i utvalget. Populasjonen av ALL hos barn i Nord-Norge er liten, hvilket betyr at antallet tilfeller med residiv blir tilsvarende lavt. Dermed er det vanskelig å utføre signifikante korrelasjonsanalyser med hensyn til mulige prognostiske faktorer og pasientkarakteristika, samt beregne samlet overlevelse hos disse barna.

Blodprøver som foreligger før residivdato er heller ikke komplett hos alle barna.

Til tross for seleksjon av pasientgruppen med tilbakefall etter endt vedlikeholdsterapi, og vissheten om at mortaliteten er økt i denne populasjonen – kan det se ut som om avvik i blodprøver hos ALL-barn i remisjon har betydning for overlevelse. Det er verdt å merke seg at kun én av de fem barna hvis avvik i blodprøver gjorde seg gjeldende før residivdato – fremdeles lever. Det vil si at avvikende blodprøver hos den lille ALL-populasjon med residiv i vår studie viser seg å ha dårligere overlevelsesprognoser. En observasjon som inviterer spørsmålet om man på liberalt grunnlag bør gjøre bredere utredning med tanke på tilbakefall hos alle ALL-barn som innbringes til lege etter endt vedlikeholdsbehandling – der man finner blodprøver utenfor normalområdet.

5.4 Konklusjon

Under pågående NOPHO-protokoll ser det ut til at nordnorsk og nordisk ALL-overlevelse matcher, og at Nord-Norge har lik 5-års overlevelse som nasjonale tall. Risikogruppe og alder har betydning for overlevelse. Barn i SR-gruppen og alder fra 1-9,99 år har signifikant økt overlevelse, sammenlignet med øvrige risiko-, og aldersgrupper. Hvilken diagnoseperiode barna tilhører har ikke signifikant betydning for overlevelse. Remisjon i Nord-Norge ved førstegangs residiv på 68%, mot remisjon ved andregangs residiv på 25 % beviser at man må tilstrebe å optimalisere behandlingen i tidlig fase, da prognosen faller drastisk fra første- til andregangs tilbakefall. Våre funn av de elleve barna med tilbakefall etter endt terapi i den nordnorske ALL-populasjonen fra 1981-2017 viser at rutinekontroll med hensyn til å oppdage tilbakefall av leukemi, eller sekundær cancer er ineffektiv. Det er nødvendig å følge flere barn med ALL-residiv, med påfølgende analyser av måten tilbakefall-, eller sekundær cancer ble oppdaget på – for å kunne si noe om rutinekontrollene faktisk gir økt overlevelse. Avvik i blodprøver hos barn etter endt vedlikeholdsbehandling for ALL bør monitoreres tett, og terskel for umiddelbar utredning med henblikk på residiv bør være lav. Tidlig oppdagelse og rakt igangsatt behandling ved bekreftet residiv er fremdeles essensielt for overlevelsen.

6 Referanser

1. Widing E. Årsrapport 2016 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft. krefregisteret. 2017.
2. Zeller B. Akutt leukemi hos barn oncolex.no: Oslo universitetssykehus; 2016 [updated 25.04.2016. Available from: <http://oncolex.no/Barn/Diagnoser/Akutt-leukemi>.
3. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet. 2013;381(9881):1943-55.
4. NOPHO - ALL 2008 Final protocol versiom 3b-2, (2017).
5. Schmiegelow K, Heyman M. NOPHO-ALL 2008 Final Protocol version 3b-2. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) NOPHO – ALL 2008. 2008.
6. Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, Heyman M, Kristinsson J, Soderhall S, et al. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2010;24(2):345-54.
7. Kolmannskog S, Flaegstad T, Helgestad J, Hellebostad M, Zeller B, Glomstein A. [Childhood acute lymphoblastic leukemia in Norway 1992-2000]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2007;127(11):1493-5.
8. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol. 2012;30(14):1663-9.
9. Oskarsson T, Soderhall S, Arvidson J, Forestier E, Montgomery S, Bottai M, et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. Haematologica. 2016;101(1):68-76.
10. Danielsen PHE. oppfølging av akutt leukemi hos barn <http://kreflex.no>: Institutt for kreftgenetikk og informatikk [Available from: <http://kreflex.no/Barn-akutt-leukemi/ProsedyreFolder/OPPFOLGING/ksProcedureChapter>.
11. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn. Helsedirektoratet.no, Helsedirektoratet; 2017 10.01.2017. Report No.: 978-82-8081-490-6.
12. Jensen KSea. Significance of early detection of relapse and second malignancies after cessation og treatment for childhood acute lymfoblastic leukemia. A population-based NOPHO study. [Project description]. In press 2017.
13. Zeller B. leukemi barnereftportalen.no: barnekreftportalen.no; [Available from: <http://www.barnekreftportalen.no/info/krefttyper-hos-barn/krefttyper-hos-barn/leukemi/>.

14. Felleskatalogen. Methotrexat Accord Felleskatalogen.no: www.felleskatalogen.no; 2013 [updated 27.06.2014. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/methotrexat-accord-accord-healthcare-587226>.
15. Asparaginase (Crisantaspase, Erwinase) Cancer research UK2015 [14 Oct 2015:[Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/cancer-drugs/drugs/asparaginase>.
16. Johannessen CLV, Hilde. Akutt lymfatisk leukemi hos barn i Nord-Norge i perioden 1982-2012 [Master thesis]: Norges arktiske universitet; 2013.
17. Ariffin H, Lim HL. Surveillance blood counts for early detection of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(2):229.
18. Gandhi M, Rao K, Chua S, Saha V, Lilleyman J, Shankar A. Routine blood counts in children with acute lymphoblastic leukaemia after completion of therapy: are they necessary? *Br J Haematol*. 2003;122(3):451-3.
19. Rubnitz JE, Hijiya N, Zhou Y, Hancock ML, Rivera GK, Pui CH. Lack of benefit of early detection of relapse after completion of therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(2):138-41.
20. Heyman M. NOPHO Annual Report 2017. *Childhoos Cancer in the Nordic Countries*; 2017.
21. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:118-45.
22. Oskarsson T, Soderhall S, Arvidson J, Forestier E, Frandsen TL, Hellebostad M, et al. Treatment-related mortality in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(4).

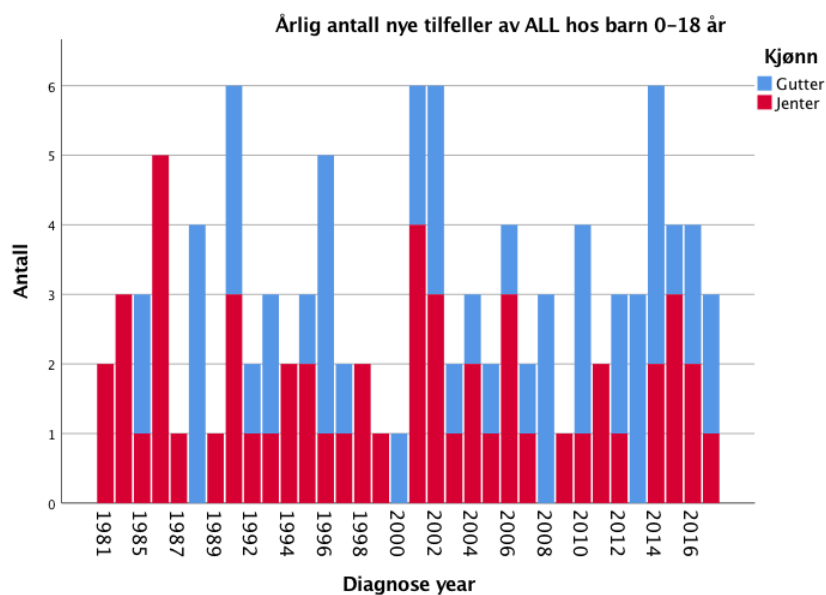
7 Figurer og tabeller

Tabell 1. Diagnostikk og utredning av ALL hos barn etter ALL-08 protokollen

Blodprøver	<ul style="list-style-type: none"> • SR, CRP, Hb, retikulocytter, differensialtelling, TPK, Na, K kreatinin, Ca, albumin, bilirubin, ALP, ASAT, ALAT, LD, urat, p-glukose, proBNP, APTT, INR, fibrinogen, blodgruppering • Vevstyping hos pasienter aktuelle for allo-HSCT • Serologi: HSV, CMV, hepatitt A, B, C og HIV. • TPMT genotype (G460A og A719G polymorfismer)
Benmargsundersøkelse	<ul style="list-style-type: none"> • Mikroskopi (morfologisk undersøkelse) • Immunofenotyping inklusive bestemmelse av MRD-profil • DNA-index • Genetiske analyser innbefatter karyotyping, FISH og molekylærgenetiske analyser
Klinisk undersøkelse	<ul style="list-style-type: none"> • Palpasjon av lymfeknuter, lever, milt og testikler • Ultralyd testikler ved testisaffeksjon
Spinalvæskeundersøkelse	<ul style="list-style-type: none"> • Celletelling • cytologi
Radiologi	<ul style="list-style-type: none"> • Rtg-thorax, CT-thorax ved T-celle ALL. • MR cerebri ved mistanke om cerebral affeksjon
Klinisk fysiologi	<ul style="list-style-type: none"> • EKG • Ekko-cor ved høy proBNP

SR: senkningsreaksjon, CRP: C-reaktivt protein, Hb: hemoglobin, TPK: trombocytter, Na: natrium, K: kalium, Ca: kalsium, ALP: alkaliske fosfater, ASAT: aspartataminotransferase, ALAT: alaninaminotransferase, LD: laktat dehydrogenase, pro-BNP: B-type natriuretisk peptid, HSV: herpes simplex virus, HIV: humant immunsvikt virus, TPMT: tiopurinmetyltransferase, MRD: minimal residual disease, FISH: fluorescence in situ hybridization, Rtg: røntgen, ALL: akutt lymfatisk leukemi, MR: magnetisk resonans, EKG: elektrokardiografi.

Figur 1. Årlig antall nye tilfeller av ALL hos barn i Nord-Norge*.



*Inkluderer barn 0-14,99 år registrert i NOPHO fra 1981-2008, og barn 0-17,99 år registrert til NOPHO fra og med år 2009.

Tabell 2. Kriterier for risikostratifisering av ALL-barn i samsvar med NOPHO-2008 (5).

Standard risiko	<p>Må ha alle kriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • B-celletype ALL og WBC<100 • Ingen CNS3 ved diagnose og • MRD <10⁻³ dag 29 og dag 79 og • Ingen IR- eller HR-risikofaktorer
Intermediær risiko	<p>Enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • B-celletype, WBC <100, dag 29 MRD ≥10⁻³ og <5% dag 29, ingen HR-risikofaktorer • B-celletype, WBC ≥ 100, MRD <10⁻³ dag 29, ingen HR-risikofaktorer • T-celletype, MRD <10⁻³ dag 29, ingen HR-risikofaktorer • CNS3 (med god CNS-respons), ingen HR-risikofaktorer • Cytogenetikk dic(9;20)/ic21amp/t(1;19), ingen HR-risikofaktorer
Høyrisiko	<p>Minst et kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T-celletype, eller WBC≥100x10⁹/L/hyperdiploiditet ALL/MLL-rearrangering og M3 beinmarg dag 15 • B-celletype, WBC <100x10⁹/L og M2/3 beinmarg dag 29/MRD ≥10⁻³ dag 79 • T-celletype og/eller WBC≥100x10⁹/L og MRD ≥ 10⁻³ dag 29/ikke tilgjengelig MRD-respons • HR-risikofaktorer; hypodiploiditet, MLL-rearrangement ALL
Spesielle grupper	<ul style="list-style-type: none"> • Spedbarn (<1 år) • Moden B-celleleukemi

WBC=white blood cells, MRD=minimal residual disease, AML1 amplifisering, HR=høyrisiko,

CNS3=hjernenerveaffeksjon/intrakraniell tumormasse på MR, ≥ 5x10⁶ /l leukemiske celler i cerebrospinalvæske ved cytospin/retinalaffeksjon, c21amp=intrachromosomal 21 amplifisering, MLL= (11q23)-mutasjoner, M3= ≥ 25% leukemiske blaster i beinmarg, hypodiploiditet= kromosomantall <45 og/eller DNA index <0,85 (5).

Tabell 3: medikamenter anvendt under ALL-08 protokollen.

Cytostatika	Virkningsmekanisme
PRED: Prednisilon	Glukokortikoid med antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt, som medierer induksjon av apoptose (5)
VCR: Vincristine	Antimitotisk cytotstatikum, stanser celledeling i metafasen ved å interferere med mikrotubuli (5).
PEG-ASP: Pegylated asparginase	Cytostatikum, et enzym som bryter ned proteinet aspargin – nødvendig i celledannelse, og hindrer således cancerceller fra celledeling og vekst (15)
MTX: Methotrexate	Cytostatikum, folsyreanalog. Hemmer omdanning av folsyre til tetrahydrofolsyre. Stanser slik DNA-syntese og celledannelse i aktivt celledelende vev (14)
DOXO: Doxorubicin	Ødelegger DNAet gjennom å binde seg til-, og inhibere enzymet topoisomerase II (5)
6-TG og 6-MP: 6-thioguanine og 6-mercaptopurine	Thiopuriner som frigir cytotoxiske metabolitter, som inkorporeres i cellens DNA og således forårsaker DNA-skade gjennom «mismatch» av DNA reparasjonsenzymmer (5)
CF: Citrovorum factor = folic acid	Nødvendig i DNA-syntesen. Tilskudd av folsyre kan redusere uønskede bivirkninger av methotrexate
DEXA: Dexametason	Glukokortikoid med immunsuppressiv effekt som medierer apoptose av cellen
AraC: Cytosine arabinoside.	Cytostatikum ved å være en deoxycytidineanalog, omdannes til deoxycytine triphosphate, som konkurrerer med naturlig cytosine ved DNA-syntesen (5)

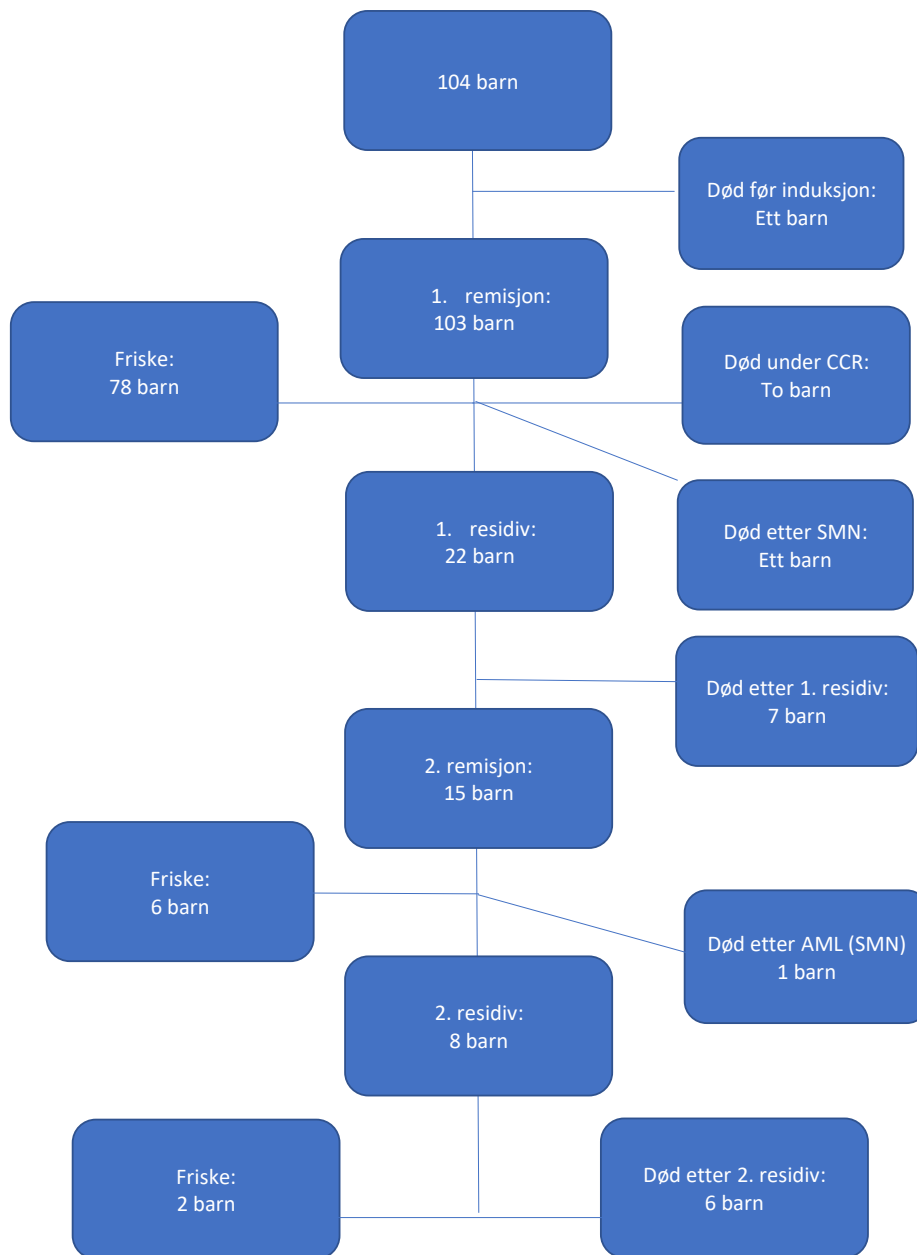
DNA: deoksyribonukleinsyre.

Tabell 4. Pasientkarakteristika hos 104 ALL-barn i Nord-Norge i perioden 1981-2017*.

Alder	Antall	Prosentandel
0-0,99	6	5,8%
1-9,99	77	74,0%
10-14,99	15	14,4%
15-17,99	6	5,8%
Kjønn		
Gutt	49	47,1%
Jente	55	52,9%
Immunofenotype		
B-pre-celle	93	89,4%
T-celle	8	7,7%
Mangler data	3	2,9%
Risikogruppe		
SR	45	43,3%
IR	31	29,8%
HR	23	22,1%
Infant	5	4,8%
Leukocytter dag 1 (x10⁹/L)		
<100	94	90,4%
≥100	10	9,6%
Cytogenetikk¹		
Fordelaktig	21	20,2%
Intermediær	4	3,8%
Ufordelaktig*	6	5,8%

SR: standard risiko, IR: intermediær risiko, HR: høyrisiko. *Inkluderer barn 0-14,99 år registrert til NOPHO fra 1981-2008, og barn 0-17,99 år registrert til NOPHO fra og med år 2009.** Kun cytogenetikk av betydning for stratifisering inkludert. ¹Ufordelaktiv cytogenetikk: MLL rearrangering og hyperdiploiditet, intermediær cytogenetikk: T(1;19), dic(9;20) og iAMP21, fordelaktiv cytogenetikk: t(12;21) og hyperdiploiditet (5).

Figur 2. Pasientforløp hos 104 barn med ALL ved UNN diagnostisert i perioden 1981-2017*.



CCR: continuous complete remission = vedvarende komplett remisjon, SMN: secondary malignant neoplasm= sekundær cancer. *Inkluderer barn 0-14,99 år registrert i NOPHO fra 1981-2008, og barn 0-17,99 år registrert til NOPHO fra og med år 2009.

Tabell 5. Oversikt over dødsårsaker hos 18 barn diagnostisert med ALL mellom 1981-2017.

Dødsårsak	Antall	Prosentandel (%)
Residiv, resistent sykdom	5	28
Kronisk GVHD	1	6
Død før induksjon, hjerneblødning	1	6
Død under 1. remisjon, cerebellær herniering, SVT	1	6
Død under 1. remisjon, nøytropen sepsis	1	6
Palliativ fase, progressiv sykdom	5	28
SMN, CMML, sepsis	1	6
Multiorgansvikt, sepsis	1	6
Terapirelatert	2	11

GVHD: Graft versus host disease, SVT: sinusvenetrombose, CMML: Chronic myelomonocytic leukemia= kronisk myelomonocytiske leukemi, SMN: second malignant neoplasma= sekundær cancer.

Tabell 6. Antall og lokalisasjon av første tilbakefall hos 22 barn med ALL.

Lokalisasjon	Antall	Prosentandel (%)
BM	13	12,5
CNS	3	2,9
BM+CNS	4	3,8
BM+T	1	1
BM + annen lokalisasjon	1	1
Totalt	22	21,2

BM: beinmarg, CNS: sentralnervesystemet, T: testikler. Annen lokalisasjon: ikke angitt.

Tabell 7. Antall og lokalisasjon av andre residiv/SMN hos 9 ALL-barn.

Lokalisasjon	Antall	Prosentandel (%)
BM	5	4,8
CNS	3	2,9
BM+CNS+T	1	1
BM+T	1	1
Totalt	9	9,6

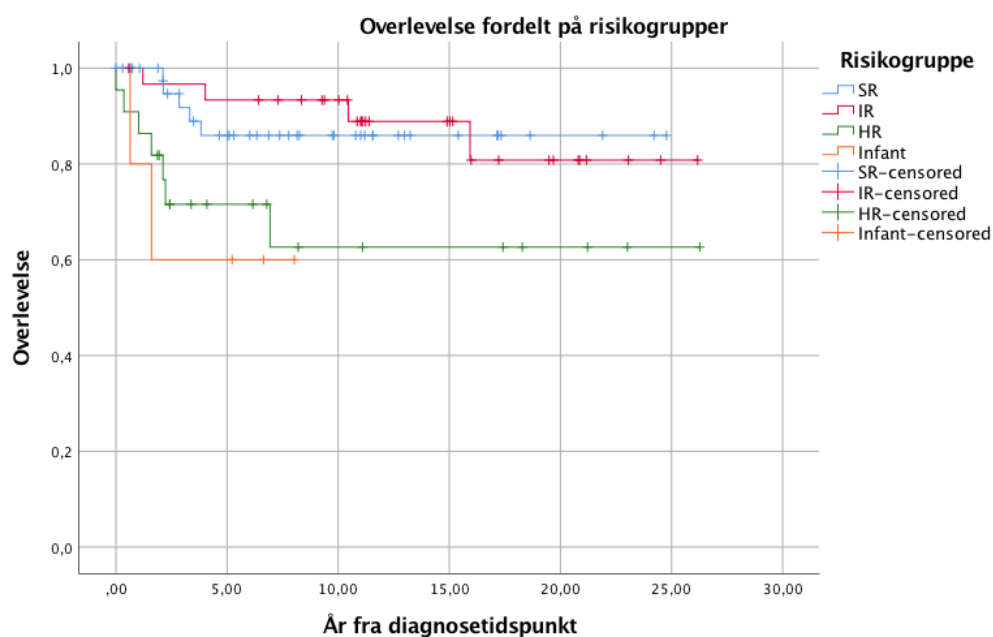
SMN: sekundær cancer, BM: beinmarg, CNS: sentralnervesystemet, T: testikler.

Tabell 8. Overlevelse av 104 ALL-barn i alderen 0-17,99 år perioden 1981-2017*, KI: 95%

	5-års overlevelse	KI	10-års overlevelse	KI	15-års overlevelse	KI	20-års overlevelse	KI
104 pas.	84%	76-92	82%	74-90	80%	72-88	76%	64-88

KI: 95% konfidensintervall. *Inkluderer barn 0-14,99 år registrert i NOPHO fra 1981-2008, og barn 0-17,99 år registrert til NOPHO fra og med år 2009.

Figur 3. Overlevelse hos 104 barn i alderen 0-17,99 år med ALL, diagnostisert i Nord-Norge mellom 1981 og 2017 – fordelt på fire risikogrupper*.



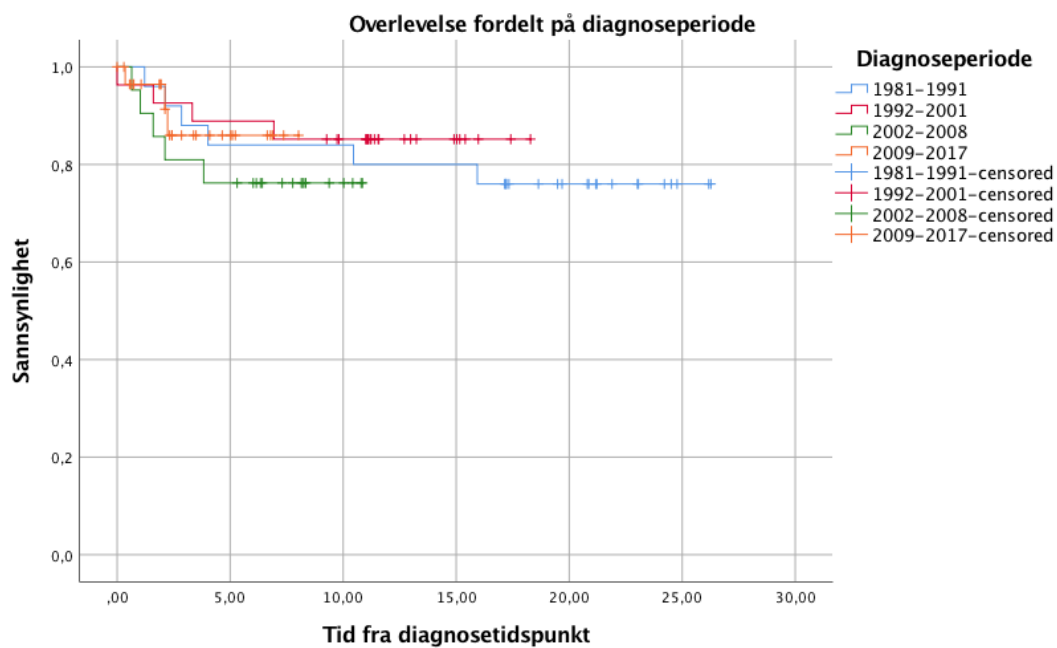
*Inkluderer barn 0-14,99 år registrert i NOPHO fra 1981-2008, og barn 0-17,99 år registrert til NOPHO fra og med år 2009.

Tabell 9. Overlevelse hos de 104 barna diagnostisert med ALL i perioden 1981-2017 i alderen 0-17,99 år i Nord-Norge*.

Gruppe	5-års overlevelse	KI	10-års overlevelse	KI
SR	87%	77-97	87%	77-97
IR	93%	85-101	93%	85-101
HR	68%	46-90	60%	36-84
Infant	60%	16-104	60%	16-104
Diagnoseperiode				
1981-1991	84%	70-98	84%	70-98
1992-2001	89%	77-101	85%	71-99
2002-2008	76%	58-94	76%	58-94
>2009	85%	69-101	-	-
Aldersgruppe				
0-0,99 år	64%	22-106	64%	22-106
1-9,99 år	87%	79-95	86%	78-94
10-14,99 år	76%	52-100	76%	52-100
15-17,99 år	78%	38-118	78%	38-118

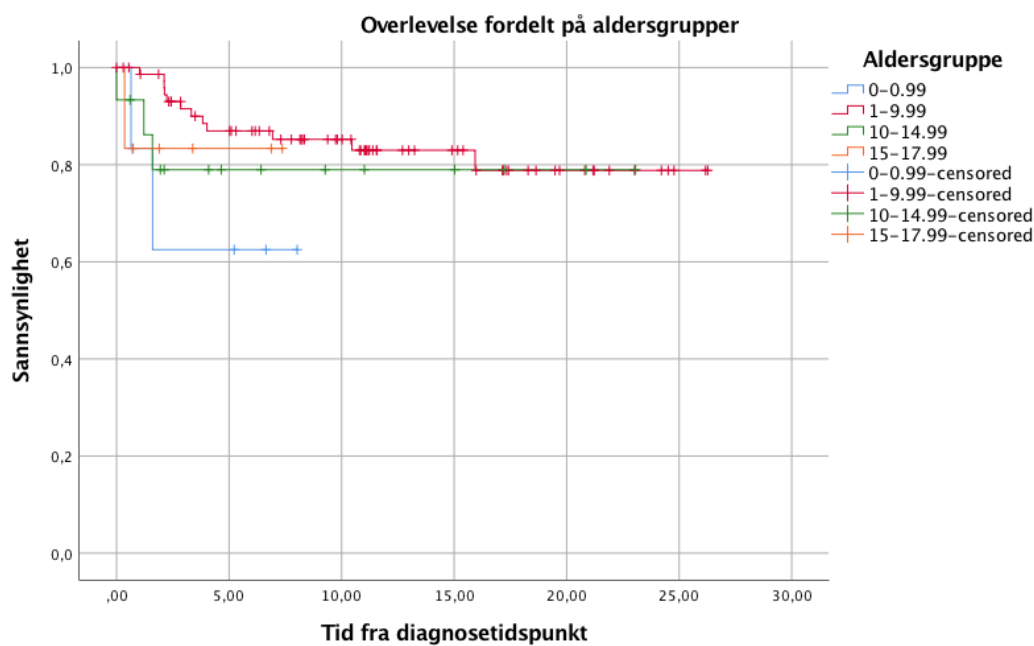
SR: standard risiko, IR: intermediær risiko, HR: høyrisiko, KI: klasseintervall. *Inkluderer barn 0-14,99 år registrert i NOPHO fra 1981-2008, og barn 0-17,99 år registrert til NOPHO fra og med år 2009.

Figur 4. Overlevelse hos 104 barn med ALL, diagnostisert i Nord-Norge mellom 1981 og 2017 – fordelt på diagnoseperiode og således behandlingsprotokoll*.



Tid er angitt i år fra diagnosetidspunkt. *Inkluderer barn 0-14,99 år registrert i NOPHO fra 1981-2008, og barn 0-17,99 år registrert til NOPHO fra og med år 2009.

Figur 5. Overlevelse hos 104 barn i alderen 0-17,99 år med ALL, diagnostisert i Nord-Norge mellom 1981 og 2017- fordelt på aldersgrupper*.



Tid er angitt i år fra diagnosetidspunkt. *Inkluderer barn 0-14,99 år registrert i NOPHO fra 1981-2008, og barn 0-17,99 år registrert til NOPHO fra og med år 2009.

Tabell 10. Status ved siste oppfølgingsdato for de 104 barna med ALL, diagnostisert ved UNN i perioden 1981-2017*.

Status siste oppfølgingsdag	Antall (%)
Lever i komplett remisjon	78 (75,0)
Residiv, lever i CR \geq 2 år	8 (7,7)
Død etter tilbakefall	13 (12,5)
Død etter SMN	2 (1,9)
Død i CR1	2 (1,9)
Død under induksjon	1 (1,0)
Totalt	104 (100)

CR \geq 2: lever fremdeles 2 år etter komplett remisjon, SMN= sekundært cancer, CR1: første komplette remisjon. *Inkluderer barn 0-14,99 år registrert i NOPHO fra 1981-2008, og barn 0-17,99 år registrert til NOPHO fra og med år 2009.

Tabell 11. Gruppering av de elleve barna med tilbakefall av ALL i Nord-Norge etter endt vedlikeholdsbehandling perioden 1981-2017*.

Tilbakefall av ALL oppdaget ved:	Antall	Prosent (%)
Rutinekontroll <u>uten</u> ledsagende symptomer på leukemi/SMN	0	0
Rutinekontroll <u>med</u> ledsagende symptomer på leukemi/SMN	1	9
Legekontakt utenom rutinekontroll, eller blodprøve på grunn av symptomer på leukemi/SMN	10	91
Rutineblodprøver inkludert molekylær biologiske metoder <u>uten</u> ledsagende symptomer på leukemi/SMN	0	0
Totalt	11	100

ALL: akutt lymfatisk leukemi, SMN: sekundær cancer. *Inkluderer barn 0-14,99 år registrert i NOPHO fra 1981-2008, og barn 0-18 år registrert til NOPHO fra og med år 2009.

Tabell 12. Symptomer som førte til legekontakt hos elleve barn 0-17,99 år med tilbakefall av ALL etter endt vedlikeholdsbehandling (>2,5 år etter oppstart av cytostatika-behandling) *.

Symptomer ved legekontakt – residiv	Antall
Infeksjon	3
Infeksjon + lymfadenopati + beinsmerter	1
Hodepine + diplopi	1
Lymfadenopati	2
Infeksjon + beinsmerter	2
Infeksjon + beinsmerter + blåmerker	1
Testikkelhevelse	1
Totalt	11

*Inkluderer barn 0-14,99 år registrert i NOPHO fra 1981-2008, og barn 0-17,99 år registrert til NOPHO fra og med år 2009.

Tabell 13. Utvikling av avvikende blodprøver hos elleve barn 0-17,99 år med tilbakefall av ALL i Nord-Norge etter endt vedlikeholdsbehandling i perioden 1981-2017*.

Pasient	leuko6	nøytro	trc6	hb6	leuko3	nøytro	trc3	hb3	leuko1	nøytro	trc1	hb1	leuko	nøytro	trc_red	hb_red
1					6,9	3,7	365	13,2								
2	4,1		224	12,3	5,3		169	12,4					2,5	1	49	
3	2,4		187	11,3	4,5		216	11,5					41,5		60	10,5
4													2,2	0,29	92	9,3
5													4,4	2,6	279	8,4
6	5,1		278	14,9									1,8	0,3	102	10
7					4,27			4,27	7,1	1,8	101	10,2	6,6	1,65	73	8,9
8													4,2	1,6	159	11,8
9	4	1,4	284	13,5					3,3	1,2	319	13,1		0,8	236	11,2
10	5,9	2,1	167	13,7	6,3	3,5	157	14,1					6,6	0,6	76	13,1
11	0,9	0,4	315	8,7	0,8	0,2	164	9,9					6,6	3,9	162	11,2

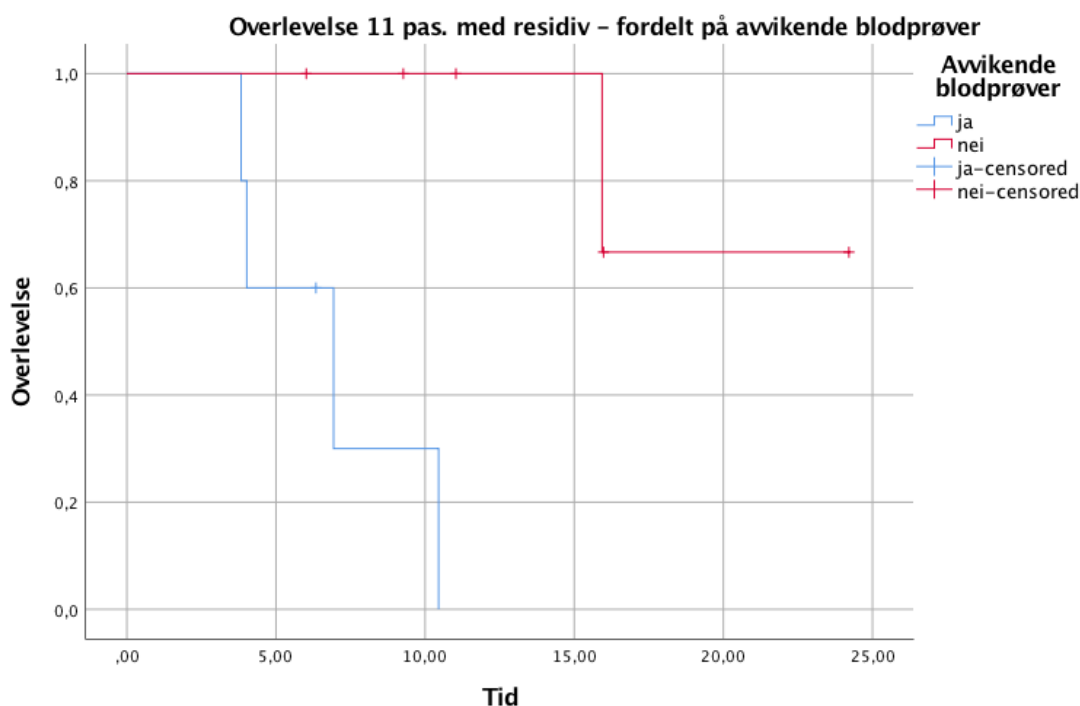
Fargekode angir blodprøver som foreligger 6 måneder før residiv (grå), 3 måneder før residiv (grønn), én måned før residiv (blå), og dato for residiv (gul). *Inkluderer barn 0-14,99 år registrert i NOPHO fra 1981-2008, og barn 0-17,99 år registrert til NOPHO fra og med år 2009.

Tabell 14. Angir antall barn med avvikende blodprøver hos de elleve barna mellom 0-17,99 år med residiv av ALL etter endt vedlikeholdsbehandling - henholdsvis seks, tre og én måned før residivdato, samt ved dato for residiv.

	6 mnd. før res.	3 mnd. før res.	1 mnd. før res.	Residivdato
Leukocytter $\leq 4 \times 10^9/L$	2 (5)	1 (5)	1 (9)	3 (2)
Nøytrofile granulocytter $< 1,5 \times 10^9/L$	2 (8)	1 (9)	1 (9)	5 (2)
Trombocytter < 150	0 (6)	0 (6)	1 (9)	6 (1)
Hemoglobin $< 10,5$	1 (5)	2 (5)	0 (9)	4 (2)

Parentes angir antall barn der data mangler, res= dato for residiv.

Figur 6. Overlevelseskurve hos 11 barn med sent residiv av ALL ved UNN i perioden 1981-2017- fordelt på avvikende blodprøver tre og/eller seks måneder før dato for residiv*.



Tid angitt i år. Samlet avvik i blodprøver seks og/eller tre måneder før dato for residiv. Der data ikke foreligger, er det antatt at pasienten ikke har vært i behov for å oppsøke lege, og at det *ikke* er avvik i blodprøvene.

*Inkluderer barn 0-14,99 år registrert i NOPHO fra 1981-2008, og barn 0-17,99 år registrert til NOPHO fra og med år 2009.

8 Godkjenning fra PVO



UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE
DAVVI-NOROGGA UNIVERSITEHTABUOHCCVEISSU



PERSONVERNOMBUD

Trond Flægstad
Barneavdelingen

Deres ref.:

Vår ref.:
2018/928

Saksbehandler/dir.tlf.:
Eva Henriksen / 95731836

Dato:
9.2.2018

GODKJENNING AV BEHANDLING AV PERSONOPPLYSNINGER

Det vises til Meldeskjema for forskningsprosjekt, kvalitetsprosjekt og annen aktivitet som medfører behandling av personopplysninger som er melde- eller konsesjonspliktig i henhold til helseregisterloven og personopplysningsloven med forskrifter, mottatt 15.1.2018.

Meldingen gjelder prosjektet/registeret:

Nr. 02029

Navn på prosjektet: *Tidlig oppdagelse av tilbakefall/sekundær kreft hos barn med akutt lymfatisk leukemi (ALL)*

Studentprosjektet er et **kvalitetsprosjekt** hvor Universitetssykehuset Nord-Norge HF er behandlingsansvarlig.

Formål: «Undersøke på hvilken måte tilbakefall/sekundær kreft hos barn oppdages. Den første delen av studien er å oppdatere data hva angår død, residiv og sekundær cancer hos pediatriske ALL-pasienter i Nord-Norge fra 1981-2016 behandlet etter NOPHO-protokollen. Den andre delen av studien dreier seg om hvorvidt rutinekontroller av pasienter etter avsluttet vedlikeholdsbehandling for akutt lymfatisk leukemi gir gevinst i form av økt overlevelse.»

Personvernombudet (PVO) har vurdert prosjektet, og finner at behandlingen av personopplysningene vil være regulert av § 7-12 i Personopplysningsforskriften og hjemlet etter Helsepersonelloven § 26.

PVO forutsetter at prosjektet gjennomføres i tråd med de opplysningene som er gitt, samt i henhold til Personopplysningsloven og Helseregisterloven med forskrifter. Videre forutsettes det at data anonymiseres etter prosjektavslutning ved at kodelista slettes.

PVO har på bakgrunn av og tilsendte meldeskjema med vedlegg registrert prosjektet og opprettet et eget område (mappe) på <\\hn.helsenord.no\UNN-avdelinger\felles.avd\forskning> (O:) med navn **02029** hvor all data i forbindelse med prosjektet skal lagres.

I tillegg er det opprettet et område på <\\hn.helsenord.no\UNN-avdelinger\felles.avd\forskning\key> med navn **02029N** hvor nøkkelfil skal oppbevares.

Postadresse:
UNN HF
9038 TROMSØ

Avdeling: Kvalitets- og utviklingssenteret
Besøksadr.: UNN HF, c/o Fakturamottak, Postboks 3232, 7439 Trondheim
Fakturaadr.:

Telefon: 07766
Internett: www.unn.no
E-post: personvernombudet@unn.no

Tilgang til dette området er begrenset til kun å omfatte prosjektleder og den som prosjektleder definerer. PVO vil ha tilgang til området.

PVO gjør oppmerksom på at dersom registeret skal brukes til annet formål enn det som er nevnt i meldingen, må dette meldes særskilt.

PVO skal ha melding når registeret er slettet. PVO skal også ha melding dersom registeret ikke er slettet eller ikke ferdig behandlet innen 3 år.

Med hjemmel i Forskrift om behandling av personopplysninger § 7-12 godkjenner PVO at behandlingen kan iverksettes.

Med vennlig hilsen

UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE HF

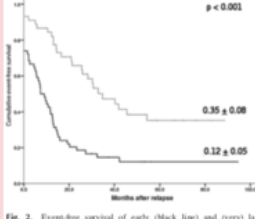
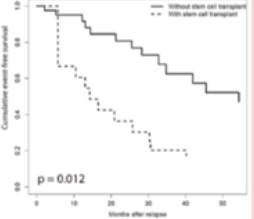
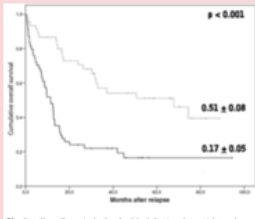
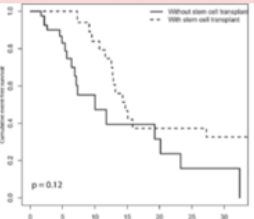
PVO-teamet
e.f.

Kopi: Klinikksjef Elin Gullhav

9 Sammendrag av nøkkelartikler – GRADE

Referanse: Trausti Oskarsson, ^{1,2} Stefan Söderhäll, ^{1,2} Johan Arvidson, ³ Erik Forestier, ⁴ Thomas Leth Frandsen, ⁵ Marit Hellebostad, ⁶ Päivi Lähteenmäki, ⁷ Ólafur G. Jónsson, ⁸ Ida Hed Myrberg, ² Mats Heyman, ^{1,2} On Behalf of the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) ALL Relapse Working Group			Studiedesign: Case-control Dokumentasjonsnivå: IIa Grade - kvalitet: 3 Diskusjon/kommentarer/sjekkliste:																																																																							
Formål	Materiale og metode	Resultater	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> Var kasus-kontrollgruppen rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper? JA Er gruppe sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/diagnosen validert? JA Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer? Ikke aktuelt, alle død etter ALL Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? JA Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene? JA Var den som målte eksponisjon blindet målt hvem som var kasus/kontroll? NEI Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? JA 																																																																							
Hensikten med studien var å beskrive årsaker til død-, og estimere risiko for terapirelatert mortalitet (TRM) hos pasienter med førstegangs residiv av pediatriske ALL-pasienter behandlet under ALL-92 og ALL-00 studiene; protokoller utarbeidet av Nordisk forening for Hematologi og Onkologi (NOPHO).	Rekruttering deltakere: Nordisk forening for Hematologi og Onkologi, ALL-92 og ALL-00 studiene Datagrunnlaget: 485 barn med residiv av ALL i Norden mellom 1992-2012. Rekruttert fra NOPHO ALL-02 (n=324) og ALL-00 (n=161) Inklusjonskriterier: Barn fra 1,0-14,9 år med pre-B- og T-celle ALL behandlet under ALL-92/ALL-00 med residiv som første primære hendelse i de nordiske landene er inkludert (n=483) Ekklusjonskriterier: Barn som fikk tilbakefall under pågående stamcellebehandling (HSCT) etter første remisjon (CRI), barn som ikke mottok residiv-terapi (barn under palliativ behandling n=2) Eksponeeringsvariabler: Residivterapi eller risikoklassifisering i henhold til InReALL; fire ulike grupper. Statistiske metoder: Tid til TRM; tid fra ALL-residiv til terapirelatert død (fravaer av progressiv sykdom). Konkurrerende risiko regresjons modeller ble brukt for å analysere risikofaktorer for TRM, samt estimere subdistribusjon Hazard ratio (HR) med 95% KI.	Hovedfunn: Blant de 483 pasienter som mottok terapi for residiv med kurativ intensjon, døde 52 pasienter (10,8%) av terapirelaterte årsaker. 12 av disse døde før oppnådd sekundær remisjon (CR2), og 40 pasienter døde i CR2. Infeksjon var dødsårsaken hos 38 pasienter (73,1%), hovedsakelig bakterielle infeksjoner under kjemoterapifase av residivbehandlingen. Virale infeksjoner var vanligere hos de som mottok stamcellebehandling (HSCT) – da etter andre remisjon. Uavhengige risikofaktorer for terapirelatert mortalitet var følgende: høyrisikostratifisering ved tilbakefall (residiv hazard ratio [HR] 2.2; 95% konfidensintervall [KI] 1.3–3.9; $P < 0.01$), ufordelaktig cytogenetikk avvik (HR 3.4; 95% CI 1.3–9.2; $P = 0.01$), og HSCT (HR 4.64; 95% CI 2.17–9.92; $P < 0.001$). I motsetning til tidligere funn, kunne man ikke finne statistisk signifikante alders- og kjønnsforskjeller. Bifunn: Ingen av de 17 pasientene med Mb, Down døde av terapirelaterte årsaker.																																																																								
Konklusjon	Statistiske metoder: Tid til TRM; tid fra ALL-residiv til terapirelatert død (fravaer av progressiv sykdom). Konkurrerende risiko regresjons modeller ble brukt for å analysere risikofaktorer for TRM, samt estimere subdistribusjon Hazard ratio (HR) med 95% KI.	TABLE 4 Primary and secondary causes of death in patients that died of treatment-related complications <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cause of death</th> <th>Primary cause (no. of patients)</th> <th>Secondary cause (no. of patients)</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Induction death</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Infection</td> <td>39</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hemorrhage</td> <td>1</td> <td></td> <td>Hemorrhagic gastroenteritis</td> </tr> <tr> <td>CNS</td> <td>1</td> <td></td> <td>Central hematomat*</td> </tr> <tr> <td>Death in CR2, chemotherapy</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Infection</td> <td>14</td> <td>Tetraspirosis (n = 12) Asplenic abscess (n = 12) DIC (n = 12)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hemorrhage</td> <td>1</td> <td></td> <td>Pulmonary hemorrhage</td> </tr> <tr> <td>Thrombosis</td> <td>1</td> <td>Invasive fungal infection</td> <td>Pulmonary embolism</td> </tr> <tr> <td>Death in CR2, after HSCT</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Infection</td> <td>14</td> <td>GVHD (n = 8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hemorrhage</td> <td>1</td> <td>SOS (n = 1)</td> <td>Gastrointestinal hemorrhage</td> </tr> <tr> <td>GVHD</td> <td>4</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cardiotoxicity</td> <td>1</td> <td></td> <td>Cardiomyopathy</td> </tr> <tr> <td>SOS</td> <td>1</td> <td>Thrombotic microangiopathy</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Multifocal failure</td> <td>2</td> <td>SOS (n = 1) Severe neutropathy (n = 1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>External causes</td> <td>1</td> <td></td> <td>Suicide (no signs of GVHD)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>52</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Cause of death	Primary cause (no. of patients)	Secondary cause (no. of patients)	Comments	Induction death				Infection	39			Hemorrhage	1		Hemorrhagic gastroenteritis	CNS	1		Central hematomat*	Death in CR2, chemotherapy				Infection	14	Tetraspirosis (n = 12) Asplenic abscess (n = 12) DIC (n = 12)		Hemorrhage	1		Pulmonary hemorrhage	Thrombosis	1	Invasive fungal infection	Pulmonary embolism	Death in CR2, after HSCT				Infection	14	GVHD (n = 8)		Hemorrhage	1	SOS (n = 1)	Gastrointestinal hemorrhage	GVHD	4			Cardiotoxicity	1		Cardiomyopathy	SOS	1	Thrombotic microangiopathy		Multifocal failure	2	SOS (n = 1) Severe neutropathy (n = 1)		External causes	1		Suicide (no signs of GVHD)	Total	52		
Cause of death	Primary cause (no. of patients)	Secondary cause (no. of patients)	Comments																																																																							
Induction death																																																																										
Infection	39																																																																									
Hemorrhage	1		Hemorrhagic gastroenteritis																																																																							
CNS	1		Central hematomat*																																																																							
Death in CR2, chemotherapy																																																																										
Infection	14	Tetraspirosis (n = 12) Asplenic abscess (n = 12) DIC (n = 12)																																																																								
Hemorrhage	1		Pulmonary hemorrhage																																																																							
Thrombosis	1	Invasive fungal infection	Pulmonary embolism																																																																							
Death in CR2, after HSCT																																																																										
Infection	14	GVHD (n = 8)																																																																								
Hemorrhage	1	SOS (n = 1)	Gastrointestinal hemorrhage																																																																							
GVHD	4																																																																									
Cardiotoxicity	1		Cardiomyopathy																																																																							
SOS	1	Thrombotic microangiopathy																																																																								
Multifocal failure	2	SOS (n = 1) Severe neutropathy (n = 1)																																																																								
External causes	1		Suicide (no signs of GVHD)																																																																							
Total	52																																																																									
Land	Land	Land	Styrker: forfatterne viser til annen litteratur som styrker resultatene, dødsårsakene har plausible forklaringer, stor populasjon, overførbare tall til norsk ALL-populasjon, formål klart definert, fullstendige registreringer i NOPHOs database Svakheter: undersøkere ikke blindet, TRM definisjon ikke uniform; vanskelig å sammenligne TRM mellom ulike studier.																																																																							
År data innsamling	År data innsamling	År data innsamling																																																																								
Norge, Sverige, Danmark, Finland, Island	Norge, Sverige, Danmark, Finland, Island	Norge, Sverige, Danmark, Finland, Island																																																																								
1992-2012	1992-2012	1992-2012																																																																								

Referanse: Trausti Oskarsson, ^{1,2} Stefan Söderhäll, ^{1,2} Johan Arvidson, ³ Erik Forestier, ⁴ Scott Montgomery, ^{5,6} Matteo Bottai, ⁶ Birgitte Lausen, ⁷ Niels Carlsen, ⁸ Marit Hellebostad, ⁹ Päivi Lähteenmäki, ¹⁰ Ulla M. Saarinen-Pihkala, ¹¹ Ólafur G. Jónsson, ¹² and Mats Heyman, ^{1,2} on behalf of the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) ALL relapse working group.			Design: Case-control Dokumentasjonsnivå: IIa Grade: 2-3 Diskusjon/kommentarer:																																																																			
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																																																			
Formålet med studien var å evaluere endepunkter av residiv ved akutt lymfatisk leukemi behandlet etter felles initial NOPHO behandlingsprotokoll; validere fungerende risikostratifisering, samt identifisere ytterligere prognostiske faktorer for samlet overlevelse	Inklusjonskriterier: barn fra 1,0-14,9 år med residiv av ALL mellom 1992 og 2011, behandlet med kjemoterapi i remisjonsfasen (n=519) Ekklusjonskriterier: barn som mottok alogen stamcellebehandling etter første remisjon (n=130). Datagrunnlag: Tilsammen 2735 barn med ALL registrert. 519 barn (18,9%) fikk tilbakefall mellom 1992 og 2011 og ble inkludert i studien. Data ble innhentet fra NOPHOs database. Der data manglet (n=95) ble data vedrørende terapi ved residiv, respons på terapi, endepunkter/ status ved oppfølgingsdag innhentet fra behandelende sykehus. Statistiske metoder: Fisher's exact test for kontinuerlige variabler. Kaplan-Meiers metode og Log rank test for sammenligning av overlevelse. Cox's regresjonsmodell for kategoriske variabler.	Det var ingen statistisk signifikante forskjeller i endepunkter mellom de ulike protokollene benyttet initialt/ved residiv, men økt samlet overlevelse over tid var observert uavhengig av protokoll. 5-års overlevelse for pasienter med residiv mellom 2002-2011 var 57.5±3.4%, men 44.7±3.2% ($P < 0.001$) hvis tilbakefall inntraff i perioden 1992-2001. Faktorer som uavhengig predikerte mortalitet etter residiv inkluderte kort varighet av første remisjon, beinmarg affeksjon, alder ≥ 10 år, ufordelaktig cytogenetikk og Down syndrom.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> Var kasus-kontrollgruppen rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper? JA Er gruppe sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/diagnosen validert? JA Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer? Ikke aktuelt – alle har ALL Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? JA Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene? JA Var den som målte eksponisjon blindet målt hvem som var kasus/kontroll? NEI Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? JA 																																																																			
Konklusjon	Statistiske metoder: Fisher's exact test for kontinuerlige variabler. Kaplan-Meiers metode og Log rank test for sammenligning av overlevelse. Cox's regresjonsmodell for kategoriske variabler.	Table 5. Reported outcomes of trials and cohorts in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Relapse treatment</th> <th>Relapse period</th> <th>Risk group or type of relapse</th> <th>N. of patients</th> <th>Survival ± s.e.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Non-uniform relapse treatment</td> </tr> <tr> <td>NOPHO</td> <td>1981-1993</td> <td>All risk groups</td> <td>315</td> <td>11-year OS 33% ± 3 11-year EFS 28% ± 3 5-year OS 45% ± 3 5-year EFS 36% ± 3</td> </tr> <tr> <td>NOPHO</td> <td>1992-2001</td> <td>All risk groups</td> <td>246</td> <td>5-year OS 38% ± 3 5-year EFS 31% ± 3</td> </tr> <tr> <td>NOPHO</td> <td>2002-2011</td> <td>All risk groups</td> <td>239</td> <td>5-year OS 51% ± 3 5-year EFS 51% ± 3</td> </tr> <tr> <td>COG</td> <td>1988-2002</td> <td>All risk groups</td> <td>1961</td> <td>3-year OS 56% ± 3 3-year EFS 45% ± 3</td> </tr> <tr> <td>COG</td> <td>1996-2003</td> <td>All risk groups</td> <td>347</td> <td>3-year OS 56% ± 3 3-year EFS 45% ± 3</td> </tr> </tbody> </table> Table 4. Cox's proportional hazards regression analysis of risk factors for overall survival in patients stratified as standard-risk at acute lymphoblastic leukemia relapse with HSCT in CR2 as a time-dependent covariate. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Prognostic factors</th> <th>HSCT in CR2 (n=242 CR)</th> <th>Unadjusted model HR (95% CI)</th> <th>Adjusted model HR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSCT in CR2</td> <td>186/235 (38%)</td> <td>2.94 (1.90 – 4.53)***</td> <td>3.82 (1.80 – 8.13)***</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>69/179 (38%)</td> <td>0.79 (0.47 – 1.04)</td> <td>1.29 (0.85 – 1.94)</td> </tr> <tr> <td>Age ≥ 10 years at primary diagnosis</td> <td>28/46 (41%)</td> <td>1.76 (1.10 – 2.81)*</td> <td>1.39 (0.85 – 2.20)</td> </tr> <tr> <td>WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ at primary diagnosis</td> <td>11/21 (52%)</td> <td>1.11 (0.54 – 2.29)</td> <td>1.02 (0.49 – 2.15)</td> </tr> <tr> <td>Unfavorable cytogenetics</td> <td>2/8 (25%)</td> <td>2.17 (0.81 – 5.29)</td> <td>2.15 (0.88 – 5.25)</td> </tr> <tr> <td>Favorable cytogenetics</td> <td>22/177 (28%)</td> <td>0.88 (0.56 – 1.42)</td> <td>1.11 (0.68 – 1.82)</td> </tr> <tr> <td>Other cytogenetics</td> <td>22/83 (48%)</td> <td>1.23 (0.73 – 2.10)</td> <td>1.27 (0.74 – 2.16)</td> </tr> </tbody> </table>	Relapse treatment	Relapse period	Risk group or type of relapse	N. of patients	Survival ± s.e.	Non-uniform relapse treatment					NOPHO	1981-1993	All risk groups	315	11-year OS 33% ± 3 11-year EFS 28% ± 3 5-year OS 45% ± 3 5-year EFS 36% ± 3	NOPHO	1992-2001	All risk groups	246	5-year OS 38% ± 3 5-year EFS 31% ± 3	NOPHO	2002-2011	All risk groups	239	5-year OS 51% ± 3 5-year EFS 51% ± 3	COG	1988-2002	All risk groups	1961	3-year OS 56% ± 3 3-year EFS 45% ± 3	COG	1996-2003	All risk groups	347	3-year OS 56% ± 3 3-year EFS 45% ± 3	Prognostic factors	HSCT in CR2 (n=242 CR)	Unadjusted model HR (95% CI)	Adjusted model HR (95% CI)	HSCT in CR2	186/235 (38%)	2.94 (1.90 – 4.53)***	3.82 (1.80 – 8.13)***	Male	69/179 (38%)	0.79 (0.47 – 1.04)	1.29 (0.85 – 1.94)	Age ≥ 10 years at primary diagnosis	28/46 (41%)	1.76 (1.10 – 2.81)*	1.39 (0.85 – 2.20)	WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ at primary diagnosis	11/21 (52%)	1.11 (0.54 – 2.29)	1.02 (0.49 – 2.15)	Unfavorable cytogenetics	2/8 (25%)	2.17 (0.81 – 5.29)	2.15 (0.88 – 5.25)	Favorable cytogenetics	22/177 (28%)	0.88 (0.56 – 1.42)	1.11 (0.68 – 1.82)	Other cytogenetics	22/83 (48%)	1.23 (0.73 – 2.10)	1.27 (0.74 – 2.16)	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> Var kasus-kontrollgruppen rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper? JA Er gruppe sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/diagnosen validert? JA Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer? Ikke aktuelt – alle har ALL Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? JA Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene? JA Var den som målte eksponisjon blindet målt hvem som var kasus/kontroll? NEI Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? JA
Relapse treatment	Relapse period	Risk group or type of relapse	N. of patients	Survival ± s.e.																																																																		
Non-uniform relapse treatment																																																																						
NOPHO	1981-1993	All risk groups	315	11-year OS 33% ± 3 11-year EFS 28% ± 3 5-year OS 45% ± 3 5-year EFS 36% ± 3																																																																		
NOPHO	1992-2001	All risk groups	246	5-year OS 38% ± 3 5-year EFS 31% ± 3																																																																		
NOPHO	2002-2011	All risk groups	239	5-year OS 51% ± 3 5-year EFS 51% ± 3																																																																		
COG	1988-2002	All risk groups	1961	3-year OS 56% ± 3 3-year EFS 45% ± 3																																																																		
COG	1996-2003	All risk groups	347	3-year OS 56% ± 3 3-year EFS 45% ± 3																																																																		
Prognostic factors	HSCT in CR2 (n=242 CR)	Unadjusted model HR (95% CI)	Adjusted model HR (95% CI)																																																																			
HSCT in CR2	186/235 (38%)	2.94 (1.90 – 4.53)***	3.82 (1.80 – 8.13)***																																																																			
Male	69/179 (38%)	0.79 (0.47 – 1.04)	1.29 (0.85 – 1.94)																																																																			
Age ≥ 10 years at primary diagnosis	28/46 (41%)	1.76 (1.10 – 2.81)*	1.39 (0.85 – 2.20)																																																																			
WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ at primary diagnosis	11/21 (52%)	1.11 (0.54 – 2.29)	1.02 (0.49 – 2.15)																																																																			
Unfavorable cytogenetics	2/8 (25%)	2.17 (0.81 – 5.29)	2.15 (0.88 – 5.25)																																																																			
Favorable cytogenetics	22/177 (28%)	0.88 (0.56 – 1.42)	1.11 (0.68 – 1.82)																																																																			
Other cytogenetics	22/83 (48%)	1.23 (0.73 – 2.10)	1.27 (0.74 – 2.16)																																																																			
Land	Land	Land	Styrker: <ul style="list-style-type: none"> Stor populasjon Klart definert formål Gjennomføring i hele Norden, overførbare resultater Forfatter viser til litteratur som styrker resultatene deres Plausible biologiske forklaringer 																																																																			
Sverige, Danmark, Norge, Island, Finland	Sverige, Danmark, Norge, Island, Finland	Sverige, Danmark, Norge, Island, Finland	Svakheter: <ul style="list-style-type: none"> Ikke lang nok oppfølgingsstid for å vurdere sene tilbakefall ved ALL-2000 manglende MRD-data for å vurdere effekt av MRD på residiv og overlevelse data fra sykehus innhentet retrospektivt 																																																																			
År data innsamling	År data innsamling	År data innsamling																																																																				
1992-2011	1992-2011	1992-2011																																																																				

Referanse: H. van den Berg, MD, MMed, PhD, ^{1,2*} H.A. de Groot-Kruseman, MSc, ¹ C.M. Damen-Korbiin, MSc, ¹ E.S.J.M. de Bont, MD, PhD, ^{1,3} A.Y.N. Schouten-van Meeteren, MD, PhD, ^{1,2,4} and P.M. Hoogerbrugge, MD, PhD, ^{1,5}		Design: Kohorte	
		Dokumentasjonsnivå: IIa	
		Grade: 3	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Hensikten er å rapportere om terapi hos barn og ungdom med ALL gitt ved residiv. Protokollen fokuserte på (1) intensiv kjemoterapi med påfølgende allogen stamcelletransplantasjon (SCT) i tidlig beinmarg-residiv; (2) rotatorisk kjemoterapi i sene residiv, uten donor; (3) utsettelse av CNS-bestråling i sene isolerte CNS residiv og (4) terapi i veldig sene beinmargstilbakefall med kjemoterapi alene.</p>	<p>Datagrunnlag: 158 pasienter med ALL-residiv fra 01.01.99-01.07.06 ble registrert. 99 ble inkludert i i Rel-ALL protokollen. De ble registrert som tidlig (tilbakefall <30 mnd. etter komplett remisjon, CR1), sent (tilbakefall 30-60 mnd. Etter CR1) og veldig sent tilbakefall (>60 mnd. etter CR1).</p> <p>Inklusjonskriterier: Alle pasienter fra 0 til 18 år med første gangs tilbakefall av ALL i Nederland i perioden 01.01.1999 til 01. 07. 2006 ble inkludert i Rel-ALL 98 protokollen (n=99).</p> <p>Eksklusjonskriterier: pre-eksisterende Fanconi anemi (n=1), alder >18 år (n=8) , pasienter med ALL oppstartet på terapi etter andre protokoller enn Rel-ALL (=50)</p> <p>Statistiske metoder: Kaplan-Meiers metode, Log-rank test, Cox's regresjon analyse.</p>	<p>5-års «Event-free survival» (EFS) for tidlig og sene tilbakefall var 12% og 35% respektivt. For tidlig tilbakefall var 5-års overlevelsen 35% for pasienter som fikk stamcelletransplantasjon (SCT); 0% for ikke transplanterte pasienter. For sene tilbakefall var 5-års EFS 64% for pasienter behandlet med «rotasjon» kjemoterapi alene, og 16% for de som fikk SCT. For veldig sene tilbakefall var EFS 58%</p> <p>99 med tilbakefall, 54 (tidlig), 32 (sen), 13 (veldig sent) kvalifiserte seg til behandling. 18 pasienter hadde isolert ekstramedullært residiv, mens 69 pasienter hadde affeksjon av beinmarg alene.</p>  <p>Fig. 2. Event-free survival of early (black line) and (very) late relapses (gray line). <i>Pediatr Blood Cancer</i> DOI 10.1002/pbc</p>  <p>Fig. 4. Event-free survival in (very) late relapses in relation to stem cell transplantation.</p>  <p>Fig. 1. Overall survival of early (black line) and (very) late relapses (gray line).</p>  <p>Fig. 3. Event-free survival in (very) late relapses in relation to stem cell transplantation.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja • Var studien prospektiv? Ja • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja • Er det utført frafallsanalyser? Ja • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ja • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei <p>Styrker:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Andre studier som ser på EFS ved residiv med lignende funn, også andre rapporter som støtter resultatene av at SCT ved sene tilbakefall ikke er hensiktsmessig <p>Svakheter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prafall av 50 pasienter, de fleste med tidlig tilbakefall, 1/3 uten behandling i kurativt hensikt, flest på bakgrunn av behandlerens valg - Usikkert om alle pasienten som er kvalifisert til SCT har gjennomført HLA-typing, kan gi bias i resultatene - Endring i vilkår for SCT i sept. 1999, fra kun HLA-slekting som donor, til HLA-match hos ikke-slektinger ble benyttet.
Konklusjon			
<p>Studien viser overlegenhet med hensyn til SCT for pasienter med tidlig tilbakefall. Sene tilbakefall har bedre overlevelse ved bruk av kjemoterapi alene. Viktigste faktor for overlevelse var intervallet mellom første remisjon og oppstått tilbakefall av ALL.</p>			
Land			
Nederland			
År data innsamling			
1999-2006			