



01.06.2016

# Langtidsoverlevelse og epidemiologisk forekomst ved CNS-svulster hos barn i Nord-Norge 1993-2012.

Med-3950. 5-årsoppgaven – Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø.



Synne Nilsen Martinsen, MK-11.

Veiledere: Roar Kloster, overlege Nevrokirurgisk avdeling, UNN, Kristin Sjøvik, overlege Nevrokirurgisk avdeling, UNN, Tore Stokland, overlege Barneavdelingen, UNN.

## 1.Forord

I Norge foretas alle operasjoner av barn med svulster i CNS ved et av de fire universitetssykehusene Rikshospitalet, Haukland, St. Olavs Hospital og Universitetssykehuset Nord-Norge. Det har flere ganger blitt stilt spørsmål om hvorvidt behandlingen burde sentraliseres til ett stort senter, med det argument at det ville føre til bedre behandling og overlevelse for denne pasientgruppen. Det ble i 2011 gjort en omfattende studie av Solheim og kolleger som viste at langtids-overlevelse ved de mindre sentrene var like god som ved det største i Norge (Rikshospitalet). I tillegg fant de signifikant høyre overlevelse blant en høygradig subgruppe kalt medulloblastom/PNET ved de mindre sentrene. I denne studien ble Haukland, St. Olavs og UNN analysert under ett(1).

Bakgrunnen for denne 5.årsoppgaven er et ønske om å gjøre en studie på overlevelse hos barn med svulst i CNS behandlet ved nevrokirurgisk avdeling og barneavdelingen på UNN - altså for Nord-Norge alene. Oppgaven regnes som kvalitetssikring av behandlingen rundt disse pasientene.

Prosjektet er utført i samarbeid med mine veiledere Roar Kloster (nevrokirurg, UNN, hovedveileder) Kristin Sjøvik (nevrokirurg, UNN) og Tore Stokland (barneonkolog, UNN). Statistisk veiledning er gitt av Tormod Brenn (statistiker, UiT). Stor takk rettes overnevnte for god veiledning og hjelp i prosessen.

Tromsø, 30.05.2016.

## Innholdsfortegnelse

1.Forord .....	i
2.Sammendrag .....	1
Bakgrunn .....	1
Materiale og metode.....	1
Resultater .....	1
Konklusjon .....	1
3.Introduksjon .....	2
3.1: Generelt om CNS-svulster hos barn .....	2
3.2: Symptomer .....	2
3.3: Klassifisering .....	3
3.4: Diagnose og behandling .....	6
Utredning.....	6
Trykkavlastning.....	6
Kirurgi .....	6
Ikke-kirurgisk behandling .....	7
Seinfølger.....	8
Biologiske agenter .....	8
3.5. Problemstilling.....	8
4.Materiale og metode.....	9
4.1. Arbeidsforløpet .....	9
4.2. Studien.....	10
Studiedesign .....	10
Pasientgruppen .....	10
Inklusjon .....	10
Eksklusjon .....	10
Datainnhenting.....	10
Datavariabler: .....	10
Definisjon av variabler:.....	11
Bemerkninger vedrørende histologi og klassifisering .....	11
Analysemetoder: .....	11
Etikk/godkjenning.....	12
5.Resultater .....	13
5.1. Inklusjon .....	13
5.2. Kjønn og risikofaktorer .....	13

5.3. Lokalisasjon .....	13
5.4. Histologi.....	13
5.5 Overlevelse .....	13
Langtidsoverlevelse .....	13
Undergruppe-analyse.....	14
Faktorer analysert mot overlevelse.....	14
Histologi ved død.....	14
5.6. Behandling.....	14
6.Diskusjon .....	15
6.1 Kjønn og risikofaktorer .....	15
6.2 Lokalisasjon .....	15
6.3 Histologi.....	15
6.4 Overlevelse .....	16
Nasjonal og nordisk sammenlikning.....	16
Internasjonal sammenlikning .....	17
Signifikant forskjell mellom lavgradig og høygradig tumorgruppe .....	17
Høygradig gruppe .....	17
Hva påvirker overlevelsen? .....	18
6.5 Behandling.....	18
6.6 Drøfting av årsaksfaktorer til den høye overlevelsen .....	18
6.7 utfordringer tilknyttet behandlingen.....	20
Vanskelig lokalisasjon og kompleks tumorhistologi .....	21
Sårbar pasientgruppe .....	21
Seinfølger på bekostning av kurasjon.....	21
Barnekreftlegene mangler tid og ressurser til forskning.....	22
Nyeste forskning bekrefter utfordringene .....	22
7.Styrker og svakheter ved studien .....	23
7.1 Styrker .....	23
7.2 Svakheter.....	23
8.Konklusjon .....	24
<b>9. Referanseliste .....</b>	<b>25</b>
<b>10. Vedlegg.....</b>	<b>29</b>

## 2.Sammendrag

### Bakgrunn

Svulster i CNS er den hyppigst forekommende solide svulsten hos barn, og utgjør ca. 30 % av alle pediatrike krefttilfeller i Norge. Kreftformen regnes for å være en ledende årsak til barnekreftdødsfall i verden. Dette er en heterogen gruppe svulster, med stor variasjon i histologi og lokalisasjon i CNS. Bakgrunn for studien er et ønske om å analysere langtidsoverlevelse (5 og 10-års overlevelse) hos barn med CNS-svulst i Nord-Norge, som en del av kvalitetssikringsarbeidet ved nevrokirurgisk avdeling og barneavdelingen ved UNN. I tillegg vil den gi en epidemiologisk fremstilling av tumorgruppen i Nord-Norge.

### Materiale og metode

Studien inkluderer barn < 15 år med bostedsadresse i Nordland, Troms eller Finnmark, og/eller som er behandlet ved nevrokirurgisk avdeling og/eller barneavdelingen ved UNN i tidsrommet 01.01.1993-31.12.2012. 73 pasienter ble inkludert i studien ut fra overnevnte kriterier og ICCC-3 klassifikasjon.

### Resultater

Supratentoriell lokalisasjon dominerte med 58.9 %, mot 41.1 % av svulstene lokalisert infratentorielt. Astrocytomer utgjorde 42.5 %, DIPG 5.5 %, embryonale tumorer 16,4 %, kraniofaryngomer/DNET/gangliogliomer 15.0 % og ependymomer 5.5 %. Det var tilnærmet lik fordeling mellom kjønnene. Total 5 og 10-års overlevelse var på henholdsvis 86.2 % og 84.2 %. Det var signifikant forskjell i overlevelse mellom lavgradig og høygradig tumorgruppe, førstnevnte hadde 5-års overlevelse på 96.2 %, sistnevnte på 55.6 %. Kun tumorhistologi hadde signifikant innvirkning på overlevelsen.

### Konklusjon

Den høye overlevelsen viser at håndtering av denne pasientgruppen ved Universitetssykehuset Nord-Norge er tilfredsstillende. 5 og 10-års overlevelse for maligne svulster på 55.6 % viser samtidig at det er behov for mer forskning for å utarbeide bedre behandlingsalternativer for den høygradige gruppen. Videre fant vi at epidemiologisk forekomst er i samsvar med internasjonal litteratur.

## 3. Introduksjon

### 3.1: Generelt om CNS-svulster hos barn

CNS-svulster omfatter intrakraniale og intraspinale svulster. Intrakraniale svulster er definert som alle svulster som oppstår innenfor kraniet (2). Til de intraspinale svulstene regnes svulster i spinalkanalen fra foramen magnum til coccyx. De intrakraniale svulstene er langt hyppigere enn de intraspinale(3). Videre er CNS-tumor den hyppigst forekommende solide svulsten hos barn(4), hvor den utgjør ca. 30 % av alle pediatrike krefttilfeller i Norge, med en insidensrate på 4,4 per 100 000 for perioden 1985-2014(5). Disse svulstene regnes for å være ledende årsak til barnekreftdødsfall i verden(6).

Det finnes flere forskjeller hos barn og voksne med CNS-svulst. Først og fremst har barnesvulstene i hjernen en annen histologi. Astrocytomer, medulloblastomer og ependymomer er de hyppigst forekommende svulstene hos barn, mens voksne oftere rammes av hjernemetastaser, glioblastomer og meningomer (7). I tillegg er benigne svulster hyppigere hos barn, samt er langt flere av svulstene lokalisert til bakre skallegrop (7, 8). Selv om flere av svulstene er benigne i sin histologi, kan beliggenheten gjøre dem utilgjengelig for behandling, og dermed livstruende(2). Den eneste dokumenterte miljøfaktoren som disponerer for sykdommen er ioniserende stråling (2, 9-11). Ioniserende stråling kan barnet for eksempel utsettes for under strålebehandling for en annen krefttype. I tillegg finnes det genetisk disponerende tilstander som nevrofibromatose type-1 (NF-1) og tuberøs sklerose (2, 4, 9-11). Begge er assosiert med lavgradige gliomer (7, 12, 13).

### 3.2: Symptomer

Svulstene kan utvikle seg langsomt, eller det kan gå svært raskt fra symptomdebut til diagnose - blant annet ved høygradig histologi (7, 8). Økt intrakranielt trykk er vanlig ved både infratentorielle (bakre skallegrop, hjernestamme, spinalkanal) og supratentorielle svulster (cerebrum). Det viser seg hos de aller minste som økt hodeomkrets, mens hos de eldre barna i form av hodepine, ofte ledsaget av kvalme og oppkast (4, 8, 14). Årsaken til det økte trykket kan være omgivende ødem, sekundær hydrocephalus, eller masseeffekt av

svulsten i seg selv. Hos små barn er kraniet fremdeles fleksibelt, og dermed vil økt intrakranielt trykk kunne gå maskert over tid før barnet viser symptomer, typisk i form av irritabilitet, slapphet eller passivitet (15-17). Symptomer som hjernenerveforstyrrelser, påvirkning av lillehjernen (ataksi, dysmetri, svimmelhet), motoriske og sensoriske utfall, epilepsi, adferds- og personlighetsendringer og hormonforstyrrelser skrives seg som oftest fra området av CNS som svulsten rammer (4, 8, 10, 14, 18). Ved spinale svulster kan pasienten også oppleve lokaliserte ryggsmarter, myelopati og/eller utstrålende rotsmerter, og eventuelt affeksjon av conus medullaris med påvirkning av bekkenbunnsfunksjoner (3).

### 3.3: Klassifisering

Klassifisering av svulster i CNS hos barn har vært i endring gjennom årene. Vi har benyttet histopatologisk klassifisering ut i fra WHO 2007 (19), og inndelingen av svulstene er basert på det mest brukte klassifiseringssystemet ICC-3 (*International classification of children cancer*)(20), der CNS-svulstene utgjør gruppe III. Tabellen inneholder noen enkle modifiseringer.

Hovedgruppe:	Undergruppe:
<b>IIIa:</b> Ependymer og choroid plexus tumorer	
<b>IIIb:</b> Astrocytomer	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lavgradig gliom</li> <li>- Høygradig gliom</li> <li>- Chiasma/opticus gliom</li> </ul>
<b>IIIc:</b> intrakraniale og intraspinale embryonale tumorer	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medulloblastom</li> <li>- PNET</li> <li>- AT/RT</li> </ul>
<b>IIId:</b> Andre gliomer	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oligodendrogliomer</li> <li>- Nevroepiteliale gliale tumorer av usikkert opphav</li> </ul>
<b>IIIe:</b> Andre spesifiserte intrakraniale og intraspinale tumorer	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kraniofaryngomer</li> <li>- Hypofyseadenomer</li> <li>- Pineal parenchymale tumorer</li> <li>- Nevronale og blandet nevronale - gliale tumorer (DNET, gangliogliomer)</li> <li>- Meningeomer</li> </ul>

### IIIb: Astrocytomer

Astrocytomer er nevroepiteliale svulster (gliomer), og de utgår fra primitivt nevroepitel. Dette utgjør den største gruppen intrakraniale svulster hos barn (7). I denne hovedgruppen inngår fire sentrale undergrupper: Pilocytisk astrocytom (WHO grad I), fibrillært/diffust astrocytom (WHO grad II), anaplastisk astrocytom (WHO grad III) og glioblastom (WHO grad IV)(19). Grad I-II regnes som lavgradige gliomer og er vanligere hos barn enn hos voksne (8). I tillegg viser en rekke epidemiologiske studier at pilocytisk astrocytom er den hyppigst forekommende svulsten hos barn (8, 21-25). Den er helt dominerende i cerebellum, chiasma/nervus opticus og hypotalamus, men utgjør også den hyppigste formen i andre lokalisasjoner i CNS (24). Total 5-års overlevelse for lavgradige gliomer ligger på 95 % (26). Grad III-IV regnes som høygradige gliomer. Disse har dårligere prognose med total 5-års overlevelse på ca. 30 % (14). 75-80 % av hjernestammesvulstene hos barn er diffust infiltrerende ponggliomer (DIPG) (18, 27). Disse har svært dårlig prognose, med median overlevelse < 1 år (6, 8, 18, 27).

Behandlingen for lavgradige gliomer er total reseksjon når dette er mulig. Det anbefales ikke bruk av stråling eller kjemoterapi når total reseksjon oppnås (7, 28, 29).

Opticus/chiasma/hypotalamus-svulstene er ofte en behandlingsmessig utfordring. Tiltak vil kunne variere mellom ingen behandling (kun monitorering), kjemoterapi, biopsi eller kirurgi hvor det anes nødvendig(8), men kirurgi er ikke alltid førstevalg på grunn av faren for blindhet og påvirkning av hypothalamus (4). Ved høygradige astrocytomer er målet oftest «maksimal safe reseksjon», det vil si så radikal operasjon som mulig, uten å påføre pasienten alvorlige nevrologiske sekveler, etterfulgt av stråling og kjemoterapi (7). Diffuse ponggliomer infiltrerer vitale funksjoner i hjernestammen, noe som gjør dem utilgjengelig for kirurgi. Biopsi har tradisjonelt heller ikke vært anbefalt, dog er nye anbefalinger og behandlingsprotokoller under utarbeidelse som i fremtiden vil fordre vevsprøvetaking. De er per i dag ikke-kurative, men stråling brukes i livsforlengende hensikt (8, 18, 27).

Av alle CNS-svulstene hos barn er det høygradige gliomer og diffuse ponggliomer som har dårligst overlevelse (6).



### IIIa: Ependymomer

Ependymomer stammer fra ependymceller i ventrikkelsystemet og ryggmargen, og vi finner dem ofte i bakre skalleghrop. De er også nevroepiteliale svulster, og kan være både lavgradig og høygradig (7, 19). Behandlingen er primært kirurgi, og total reseksjon tilstrebes. Oppnås ikke dette kan det være aktuelt med ny operasjon og/eller stråling (6, 8). 5-års overlevelse ved tumor i bakre skalleghrop angis i litteraturen på 35 – 50% (7).

### IIIc: Embryonale tumorer

Blant de embryonale svulstene inngår såkalte «PNET» (Primitive Neuro-Ectodermal Tumor) som inkluderer medulloblastomer, nevroblastomer (synonym for supratentoriell PNET) og pineoblastomer (7). Dette er høygradige svulster (WHO grad IV) (19). Medulloblastom er den vanligste maligne hjernesvulsten hos barn (6, 30), den er lokalisert til lillehjernen og har 5-års overlevelse på ca. 63 % i Norge(5). Behandlingen for medulloblastom/PNET er radikal kirurgi, kraniospinal stråling, som vil si stråling av tumor, hjerne og ryggmarg grunnet høy risiko for spredning via hjernevæsken til det kraniospinale rom, og kjemoterapi (7, 8, 30, 31). AT/RT, som de siste årene har blitt regnet som en selvstendig embryonal svulst, har dårligere prognose enn de andre i gruppen (6). Den rammer særlig de aller minste, i studien til Rickert og kolleger var den eksklusivt å finne i gruppen 0-5 år (21).

### IIIe: Andre spesifiserte intrakraniale og intraspinal tumorer

Her inngår nevronale og blandede nevronale-gliale svulster. Dysembryoplastisk nevroepitelial tumor (DNET) er en av disse (WHO grad I). Svulsten rammer oftest barn og unge voksne, og pasientene har typisk medikamentell resistent epilepsi før svulsten oppdages (7, 19).

Eksempelvis ble det hos 20 % av pasientene behandlet kirurgisk for medikamentell resistent epilepsi i studien til Suh og kolleger funnet DNET som årsak (32). Temorallappen er vanlig lokalisasjon, og behandling er total reseksjon. Dette er oftest kurativt (32).

Kraniofaryngom (WHO grad I) utgår fra «Rathkes gang». Svulsten infiltrerer omgivende vev og strukturer i den supratentorielle midtlinje (7, 19), og dette medfører for mange pasienter livslang hormonsubstitusjon etter behandlingen på grunn av påvirkning av hypofyse-hypotalamus akselen, som ligger i dette området (8). De nyeste retningslinjene for behandling anbefaler å operere bort svulsten i området rundt hypotalamus, og (eventuelt) stråling mot hypotalamus i ettertid (33).

#### Generelt for intraspinale svulster hos barn

Hos barn forekommer oftest intramedullære svulster i form av lavgradige astrocytomer og ependymomer. Astrocytomene vokser typisk diffust infiltrerende i ryggmargen, og av den grunn kan man sjeldent gjøre total reseksjon. Etter kirurgi observeres derfor pasienten over tid for å oppdage eventuell progresjon av restsvulst. Høygradige spinale gliomer regnes i likhet med diffuse hjernestammegliomer som ikke-kurative, men disse er vel og merke sjeldne hos barn (3).

### 3.4: Diagnose og behandling

#### Utredning

MR er gullstandard for diagnostikk, da CT i mindre grad avdekker svulster i lillehjerne, hjernestamme og spinalkanal, samt ikke-kontrastoppladde svulster (7, 8, 10). Histologisk verifisering ved biopsi utføres i de tilfeller det lar seg gjøre. Vevsbiten kan enten hentes ut ved åpen kirurgi eller ved stereotaktisk nålebiopsi (2, 34). Unntakene er diffuse ponggliomer, hvor diagnosen i dag primært baseres på MR-bilder (6, 27), og det tas ikke alltid biopsi av chiasma/opticus gliomer.

#### Trykkavlastning

Avlastning av trykk i form av ventriculo-peritoneal shunt (VP shunt) / tredjeventrikelstomi/ventrikkeldren er aktuelt dersom pasienten har sekundær hydrocephalus (4, 34).

#### Kirurgi

Kirurgi er første del av behandlingen for de fleste pasientene. Målet er reseksjon av tumor, vevsbit til diagnose og/ eller å fjerne økt trykk (4). Hvor mye av svulsten som skal fjernes, avhenger av lokalisasjon, histologi og prognose. Der prognosen avhenger av så stor reseksjonsgrad som mulig, og forholdene tillater dette, prøver man å oppnå total reseksjon (4, 6, 8, 15, 23, 28, 30, 31). Dette gjelder særlig ved høygradige nevroepiteliale tumorer og PNET/medulloblastomer (1). I andre tilfeller er risikoen for morbiditet for stor til at man kan operere, eller man må etterlate tumorvev under operasjonen - bekostningen av kirurgi på omgivende hjernefunksjoner må alltid tas i betraktning (4, 34). Hos de fleste pasientene tas det MR postoperativt, vanligvis innen 72 timer, slik at en eventuell restsvulst kan påvises og fjernes der det er mulig og viktig for prognosen (8, 14, 34).

For å ta noen eksempel rapporterer Pollack (2011) at barn med ependymom, som fikk totalekspirert sin svulst, hadde overlevelse på 50-75 %, mens barn med subtotal reseksjon av svulsten kun hadde overlevelse på 30 % (6). Due-Tønnessen med kolleger så i sin studie vekst hos 27 % av pasientene med restsulst (benign cerebellært astrocytom hos barn) (28, 29). Når det kommer til blant annet kraniofaryngeomer med innvekst i hypothalamus, chiasma/opticus gliomer og infiltrerende hjernestammegliomer, er det derimot ikke anbefalt å gjøre radikal kirurgi for enhver pris.

#### Ikke-kirurgisk behandling

Indikasjon for ikke-kirurgisk behandling i form av stråling og kjemoterapi avhenger av histologi, grad av reseksjon, spredning av tumor og barnets alder (4, 8, 34).

Konvensjonell stråling er hovedsakelig indisert ved høygradige svulster(8), men kan for eksempel også ha god effekt på germinomer (lavgradig tumor)(7). Ved protonstråling konsentreres strålingen til svulsten, slik at vevet rundt i liten grad rammes. Denne teknikken brukes mer og mer innen behandling av CNS-svulster hos barn. Behandlingen finnes ikke i Norge, men flere av pasientene i vårt materiale fikk behandlingen i Sverige, Tyskland eller USA, særlig de med kraniofaryngeom (35). Gammakniv/strålekniv er en teknikk som tillater høyere stråledoser mot tumor, også den med kun lett affeksjon av friskt hjernevev. Indikasjonen er blant annet benigne, små svulster som grunnet risikoprofil ikke kan opereres. Haukland Universitetssykehus er de eneste i landet som tilbyr dette (7). Stråling må alltid vurderes opp mot bivirkningene, som særlig hos små barn kan bli alvorlige ettersom deres hjerner er i konstant utvikling (10, 15). Stråling gis i Norge derfor ikke til barn < 3 år (7, 31).

Kjemoterapi benyttes blant annet ved medulloblastom, høygradige gliomer og germinalcellesvulster (7, 34). Behandlingen kan også være aktuell ved lavgradige gliomer som grunnet risikoprofil ikke kan opereres, for eksempel ved chiasma/opticus gliomer (4, 6). Ulempen med kjemoterapi er at medikamentene penetrerer blod-hjerne barrieren dårlig (4, 34). Fordelen med behandlingen er at den gir færre langtidsbivirkninger enn stråling (2).

### Seinfølger

Følgetilstander av tumor, kirurgi, kjemoterapi og særlig stråleterapi vil kunne bli betydelige, og de kan oppstå måneder til år etter avsluttet behandling (4). De omfavner en rekke tilstander som kognitiv svikt, nedsatt læreevne og hukommelse, fokalnevrologiske forstyrrelser, epilepsi, skade på syn/hørsel, endokrin dysfunksjon, sekundær malignitet, økt risiko for nevrovaskulær sykdom og økt risiko for psykososiale problemer (2, 4, 6, 10, 14, 31, 36).

### Biologiske agenter

Det pågår omfattende forskning på molekylært nivå tilknyttet CNS-svulster hos både barn og voksne. Man leter etter ulike signalbaner, reseptorer og mutasjoner som bidrar til å trigge cellevekst, og ved å konstruere legemidler som angriper disse, kan man oppnå ny og mer skreddersydd behandling som gir færre bivirkninger (4, 6, 34).

## 3.5. Problemstilling

Primært endepunkt for studien er 5 og 10-års overlevelse etter behandling av svulst i CNS hos barn i Nord-Norge.

Et mål på langtidsoverlevelse vil være en god indikator på kvaliteten av behandlingen ved Universitetssykehuset Nord-Norge. Man skal også se på forskjell i overlevelse mellom lagradig og høygradig tumorgruppe, samt kartlegge om det finnes eventuelle faktorer som påvirker overlevelsen signifikant.

I tillegg ønsker vi å:

- Drøfte noen av utfordringene rundt behandling av CNS-svulster hos barn. Dette fordi det til tross for høy overlevelse i Norden og flere land i verden fremdeles er stor dødelighet hos pasientgruppen.
- Gi en enkel, epidemiologisk fremstilling av tumorgruppen i Nord-Norge.

Resultatene vil sees i sammenheng med nasjonal og internasjonal litteratur.

## 4. Materiale og metode

### 4.1. Arbeidsforløpet

Prosjektet ble etablert i november 2014. Nevrokirurgisk avdeling hadde lenge hatt et ønske om å se på langtidsoverlevelse hos barnekreftpasientene med svulst i CNS.

Prosjektbeskrivelsen ble utarbeidet i januar 2015. Tilgang til pasientene fikk jeg i august, og jeg brukte 3 uker før 5.årspraksis til datainnsamling. I forkant av datainnsamlingen hadde jeg møte med veiledere der vi bestemte inklusjon/eksklusjons kriterier og hvilke datavariabler man skulle ta med.

Høsten gikk med til litteraturgjennomgang. Informasjon hentet jeg hovedsakelig fra artikler fra søkemotoren «pubmed» og lærebøker på feltet. De første tre ukene i mars 2016 gikk med til registrering av papirjournaler (pasienter med diagnose på 1990-tallet) fra det gamle journalarkivet på UNN. Kristin Sjøvik kvalitetssikret arbeidet jeg hadde gjort ved å gå over MR-bilder, kontrollere histologisk diagnose mm. Tore Stokland kontrollerte sammen med oss at alle aktuelle pasienter var inkludert, med korrekt histologisk diagnose.

Tiden etter påske gikk med til å analysere epidemiologiske frekvenser og overlevelsen. Til overlevelsesanalysen fikk jeg innføring av statistiker Tormod Brenn ved UiT. Resultatdel og drøftinga ble så uformet.

Vi har i løpet av prosessen endret sekundært endepunktet fra fokus på komplikasjoner og reseksjonsgrad, til å analysere for et utvalg faktorer (vel og merke inngår reseksjonsgrad) på overlevelsen. Vi gikk bort fra komplikasjoner da vi så at andelen var lav i utvalget. I tillegg har jeg lagt til et punkt under problemstillingen som omhandler utfordringer vedrørende behandling av CNS-svulster hos barn, da jeg under arbeidet så at dette er med å forklare hvorfor enkelte pasienter dør av sin CNS svulst. Vi har også valgt å gi ei enkel, epidemiologisk fremstilling av tumorgruppen i Nord-Norge for å presentere pasientgruppen, samt inkluderes dette i de fleste studier som publiseres på emnet.

## 4.2. Studien

### Studiedesign

Dette er en retrospektiv studie. Studien er også å regne som deskriptiv, da den beskriver forekomster i den populasjonen vi har undersøkt for (37).

### Pasientgruppen

Studien inkluderer barn < 15 år med bostedsadresse i Finnmark, Troms eller Nordland, og/eller som har fått behandling ved nevrokirurgisk avdeling og/eller barneavdelingen ved UNN, med diagnosetidspunkt i perioden 01.01. 1993 – 31.12.2012.

### Inklusjon

I studien inngår primære intrakraniale og intraspinale svulster. Vi har tatt med både benigne og maligne svulster. Vi har videre valgt å inkludere germinalcelletumor selv om de ikke inngår i CNS-gruppen i ICC-3. Utover dette baserer vi oss på klassifiseringen til ICC-3.

### Eksklusjon

Vi har ikke inkludert metastaser til CNS. Videre har vi ekskludert hemangioblastomer, hamartomer og intraspinale cyster i CNS da de ikke inngår i ICC-3.

### Datainnhenting

Pasientene er identifisert ved hjelp av diagnosekoder i EPJ (Elektronisk pasientjournal i DIPS) og operasjonsprotokoller. Informasjon er videre hentet ut fra EPJ. For pasienter med diagnose på tidlig 90-tall er det benyttet papirjournal fra arkivet. Operasjonsbeskrivelser, histologisvar og MR-bilder har vært sentrale informasjonskilder.

### Datavariabler:

Vi har samlet inn ca. 30 variabler per pasient. Disse kan deles inn i 4 hovedgrupper:

1. Pasientdata ved diagnosetidspunkt (alder, kjønn, bosted ved diagnose, symptomer, diagnosedato, tid fra symptomer til diagnose, disponerende faktorer, sykehus operert ved)
2. Tumor (histologi, størrelse, hydrocephalus/ødem, beliggenhet, metastase i CNS)
3. Behandling. Kirurgi (Bruk av shunter, postoperativ MR, reseksjonsgrad, per og postoperative komplikasjoner) og annen behandling (cytostatika, stråling)
4. Forløp (Residiv/progresjon, død/overlevelse, dato ved avsluttet oppfølging)

#### Definisjon av variabler:

Diagnosetidspunkt er definert som tidspunktet første MR eller CT-bilde av tumor foreligger. Av disponerende faktorer har jeg registrert NF-1 og tuberøs sklerose.

Tumorstørrelse, lokalisasjon i CNS og resttumor/residiv er vurdert av nevrokirurg og radiolog ved hjelp av MR-bilder. Lokalisasjon er registrert under 6 hovedgrupper: Supratentoriell hemisfære, supratentoriell midtlinje, corpus pineale/tecum, hjernestamme, spinalt, og «andre».

Postoperative komplikasjoner er definert som komplikasjoner oppstått i løpet av de 30 første postoperative døgner, og de er delt inn i kirurgiske og medisinske ut i fra Ibanez (38). I tillegg har jeg registrert nye eller forverrede nevrologiske utfall postoperativt, definert som nevrologiske komplikasjoner oppstått i løpet av de første 30 postoperative døgner som vedvarer.

Av kirurgiske detaljer har jeg registrert operasjonstid, peroperativ blødning, samt bruk av trykkavlastning. Vedrørende ikke-kirurgisk behandling er det registrert kjemoterapi-protokoll, strålingstype og dose.

Observasjonstid er regnet fra diagnosetidspunkt, og går frem til 13. april 2016 (overlevende) og dødstidspunkt (døde). Med det har vi fulgt opp pasientene i tre år etter at de siste ble inkludert i studien.

#### Bemerkninger vedrørende histologi og klassifisering

Når det gjelder chiasma/opticus gliomer har vi regnet pilocytisk astrocytom som histologisk diagnose, da det er internasjonal enighet om dette. (8, 20) Diffuse ponsgliomer diagnostiseres tilnærmet kun ved radiologi og klinikk, og er dermed ikke biopsert (6, 27).

Vi har klassifisert pilocytisk astrocytom, diffust/fibrillært astrocytom, ependymom grad I-II, gangliogliom, kraniofaryngeom, DNET og pineocytom som lavgradige svulster. Anaplastisk astrocytom, medulloblastom, pineoblastom, sPNET og AT/RT er klassifisert som høygradige svulster. Dette ut i fra WHO 2007 (19).

#### Analysemetoder:

SPSS versjon 23 er benyttet til analysen. Overlevelsesanalyse er utført ved hjelp av Kaplan-Meier metode. Faktorens innvirkning på overlevelse er analysert ved Cox – regresjonsanalyse. Vi analyserte for kjønn, symptomvarighet, histologi og resttumor.

Signifikant forskjell mellom to undergrupper tumor er beregnet ved hjelp av log-rank test. Frekvenser (epidemiologisk fremstilling) er regnet ut i SPSS og fremstilt i tabeller laget i Word. Signifikansnivået er satt til  $p < 0.05$ . 95 % konfidensintervall KI er benyttet (39).

#### Etikk/godkjenning

Prosjektet går under kvalitetssikringsarbeid (kvalitetsstudie) ved nevrokirurgisk avdeling UNN, godkjent av avdelingsoverlege Roar Kloster. Videre er godkjenning fra personvernombudet ved UNN gitt med registreringsnummer 0582. Jeg viser i tillegg til artikkel i tidsskriftet ved Lekven og kolleger, som definerer kvalitetssikringsarbeid som: *«Prosjekter, undersøkelser, evalueringer o.l. som har til formål å kontrollere at diagnostikk og behandling faktisk gir de intenderte resultater. Prosjekter som har et slikt formål, faller i utgangspunktet utenfor helseforskningslovens virkeområde, dvs. at godkjenning fra regional etisk komité ikke kreves.»*(40).

Pasient-id er omformet til PID-nummer (anonymisert i datasettet). Koblingsnøkkel mellom PID-nummer og pasientidentitet finnes kun i perm på veileders kontor hvor den oppbevares innelåst, og som skal destrueres etter at arbeidet med oppgaven er ferdig.



## 5. Resultater

### 5.1. Inklusjon

Vi inkluderte totalt 73 pasienter i studien. Vi ekskluderte 13 pasienter der tumorhistologien ikke inngikk i ICC-3. En pasient med bostedsadresse i Sør-Trøndelag og operert ved St. Olavs valgte vi å inkludere ettersom han fikk betydelig oppfølging og behandling i form av stamcellestøtte ved UNN, samt har vi inkludert en pasient operert ved Rikshospitalet, men med tett oppfølging fra UNN og bostedsadresse i Troms.

### 5.2. Kjønn og risikofaktorer

Fordelingen jenter/gutter var lik 37/36, med forholdstall 1.03 (figur 1).

Fire av pasientene hadde nevrofibromatose type-1, mens en pasient hadde tuberøs sklerose.

### 5.3. Lokalisasjon

Andelen supratentorielle/infratentorielle svulster var lik 43/30, det vil si 58.9 % lokalisert supratentorielt og 41.1 % lokalisert infratentorielt.

3 av pasientene hadde svulst lokalisert spinalt, mens 8 hadde hjernestammelokalisasjon. Da gjenstår det 62 med svulst kun i hjernen. Spinal lokalisasjon alene utgjør 4.1 %, samlet spinal/hjernestamme lokalisasjon utgjør 15.1 %, og 84.9 % av svulstene er lokalisert til hjernen (figur 2).

### 5.4. Histologi

42.5 % av svulstene var astrocytomer (IIIb), hvor pilocytisk astrocytom utgjorde 31.5 %, fibrillært astrocytom 9.6 % og høygradig gliom 1.4 %. DIPG utgjorde 5.5 %. Ependymer (IIIa) utgjorde 5.5 %. Embryonale tumorer (IIIc) utgjorde 16.4 %, derav 8.2 % medulloblastomer, 4.1 % AT/RT, 2.7 % supratentorielle PNET, og 1.4 % pineoblastom. Gruppen «andre spesifiserte tumorer» (IIIe) utgjorde i dette materialet kraniofaryngeomer, DNET og gangliogliomer, med respektive 8.2 %, 4.1 %, og 2.7 %, totalt 15.0 %. «Andre tumorer», det vil si svulster med histologisk diagnose, men som vi ikke kunne plassere i en av våre 15 grupper, utgjorde 6.9 %, og i denne gruppen finner vi germinalcelletumor på 1.4 %. Hos 6 (8.2 %) av svulstene manglet vi entydig histologisk diagnose (figur 3).

### 5.5 Overlevelse

#### Langtidsoverlevelse

Total 5-års overlevelse: 86.2 % (95 % konfidensintervall KI 78-94). Total 10-års overlevelse: 84.2 % (KI 76-93), se figur 4a.

13 av 73 pasienter døde i løpet av hele 20-års perioden, det gir en overall survival på 82.2 % (KI 73-91).

#### Undergruppe-analyse

5 og 10-års overlevelse lavgradig tumor: 96.2% (KI 92-101) og 93.5 % (KI 88-99), se figur 4b.

5 og 10 -års overlevelse høygradig tumor: 55.6 % og 55.6 %. (KI 44-67), se figur 4b.

Forskjell i overlevelse lavgradig/høygradig tumorgruppe:  $p = 0.0001$  (log rank test)

#### Faktorer analysert mot overlevelse

Kjønn  $p = 0.51$  histologi  $p = 0.002$  resttumor  $p = 0.104$  symptomvarighet  $p = 0.264$  (cox-regresjon).

#### Histologi ved død

En pasient døde av medulloblastom, en av supratentoriell PNET, en av pineoblastom, to av AT/RT, fire av diffust ponggliom (DIPG), to av astrocytom WHO grad II, en av et pilocytisk astrocytom (opticusgliom) som maligniserte, og en av ependymom WHO grad II.

#### 5.6. Behandling

61 pasienter ble operert/biopsi (84%), mens 12 stykker (16%) ikke fikk kirurgisk behandling (figur 5a). Av de ikke-opererte var det fire chiasma/opticus gliomer, en DNET, fem hjernestammesvulster og to pineocytomer.

Fire pasienter ble behandlet ved andre sykehus enn UNN, henholdsvis Rikshospitalet (3 pasienter) og St. Olavs hospital (1 pasient) (figur 5b).

28 pasienter (38.4 %) fikk kjemoterapi, 32 stykker gjennomgikk strålebehandling (43.8 %), mens 18 pasienter (24.7 %) mottok begge deler (figur 6-8).

## 6. Diskusjon

### 6.1 Kjønn og risikofaktorer

Flere internasjonale studier kan vise til at en liten overvekt gutter rammes av CNS-svulster (9, 16, 21, 22, 24, 25, 41-44). Vår studie har tilnærmet lik fordeling mellom kjønnene.

6,8 % (beregnet for hele materialet) hadde genetisk predisposisjon. Til sammenlikning rapporterer Stokland med kolleger genetisk predisposisjon hos pasienter med lavgradig gliom på 15.9 % (2010) (26), og en tysk studie (2010) viser 10.4 % (45). Vi har kun 30 lavgradige gliomer inkludert i vårt materiale, slik at vår forekomst av NF-1/tuberøs sklerose i denne gruppen (16.7%) samsvarer godt med disse studienes funn.

### 6.2 Lokalisasjon

Vi finner supratentoriell dominans i vårt materiale, noe som rapporteres i flere studier (11, 16, 21, 24, 46). Litteraturen viser også til infratentoriell overvekt (15, 23, 43), slik at dette vil kunne variere mellom studier.

Vår fordeling i spinalkanalen, hjernestamme og hjerne samsvarer også med internasjonal litteratur. En overvekt cerebrale svulster på om lag 90 % er vanlig, men vår andel spinale svulster er noe lavere enn hva som rapporteres i andre studier (11, 16, 21, 22, 24, 44, 46), Rosemberg og kolleger finner for eksempel en forekomst på 10 % (24). Det må understrekes at vi har et lite studiemateriale, slik at forskjeller som dette må vi forvente å finne og er lite trolig signifikante.

### 6.3 Histologi

Vi kan rapportere samme histologiske rangering som Lannering og kolleger (svensk studie fra 2009) i rekkefølgen astrocytomer (vi: 42.5 %, svensk: 44.6%), embryonale tumorer (16.4%/18.8%), kraniofaryngom/DNET/gangliogliom (15.0%/13.5%) og ependymom (5.5%/10.5 %). Andelen er også tilnærmet lik i gruppene (47). Innen det meste av epidemiologisk litteratur som jeg har lest utgjør astrocytomer den største gruppen, med medulloblastomer/PNET som nummer to (9, 21-23, 25, 44, 46, 47), altså tilsvarende våre resultater. Videre varierer gruppe tre og fire mellom ependymom/choroid plexus tumorer (gruppe IIIa) og kraniofaryngom/gangliogliom/DNET (gruppe IIIe), der enkelte studier finner gruppe IIIa til å være den tredje største (21-23, 25), mens andre speiler våre resultater med gruppe IIIe som nummer tre (24, 43, 44, 46, 47).

De to avvikene jeg finner i vårt materiale er lavere forekomst ependymomer, ettersom det i litteraturen oppgis gjennomsnittsverdi på ca. 8 %. Med andre ord er det ikke å regne som et stort avvik, og det er trolig, som nevnt tidligere om andelen spinale svulster, et resultat av det begrensede studiematerialet. Derimot viser studien til Rickert og kolleger forekomst av høygradige gliomer lik 14.4 % (21), og Narasimhaiah med kolleger kan vise til 17 % (46). Vi har kun ett tilfelle i vårt materiale (1.4 %), altså er dette en større forskjell. På den andre siden viser en fransk studie (2009) forekomst av høygradig gliom på 3.5 % (43). Man kan likevel ikke se bort ifra at noen av våre astrocytomer grad II (lavgradig form) egentlig er høygradige gliomer. For det første kan det være vanskelig å skille grad II og III histologisk. For det andre døde to av pasientene i materialet av et antatt astrocytom grad II, noe som kan tyde på malign natur.

## 6.4 Overlevelse

### Nasjonal og nordisk sammenlikning

Vår totale 5 og 10-års overlevelse på henholdsvis 86.2 % og 84.2 % er høy. Solheim og kolleger sammenliknet overlevelse etter kirurgi utført på CNS-svulster hos barn < 16 år (perioden 1988 – 2008) mellom sentrene med begrenset volum (Tromsø, Trondheim, Bergen) og Rikshospitalet i 2011. Der kom de to gruppene like godt ut med total 5-års overlevelse på 79 % (1). Barnekreftregistrets rapport fra 2014 inkluderer 5 og 10-års overlevelse for CNS-svulster hos barn < 15 år. Analysert for hele landet hadde Norge total 5 og 10-års overlevelse (perioden 2000-2009) på respektive 78.9 % og 76.4 % (5). I Sverige rapporterer Lannering og kolleger total 5 og 10-års overlevelse på henholdsvis 76 % og 72 % for samme pasientgruppe (perioden 1984 – 2005) (47). Sammenliknet med disse tallene ser vi at vi ligger høyere enn resten av Norge og Sverige.

Barnekreftregistret har videre analysert regionene i landet for seg, og her kommer Nord-Norge ut med høyest overlevelse: 5-års overlevelse på 86.7 % med påfølgende 10-års overlevelse på 80.6 % (5). Vi finner en litt høyere 10-års overlevelse enn barnekreftregistret for Nord-Norge, men ellers samsvarer våre og deres funn. En av årsaken til at vi ligger noe høyere kan være at vi har beregnet overlevelse for en 20-års periode, mens barnekreftregistrets tall er fra en 10-års periode. Med det har vi lengre observasjonstid, med flere svulster inkludert.

Det må samtidig understrekes at vi analyserer en liten gruppe pasienter, slik at overlevelsesfunksjon alltid vil ha stor usikkerhet tilknyttet seg, og disse nevnte observerte forskjellene – innad i Norge og sammenliknet med Sverige - er lite trolig signifikante (48).

#### Internasjonal sammenlikning

Kaatsch, som i 2010 publiserte en oversiktsrapport på kreft hos barn < 15 år i Europa (blant annet basert på EUROCARE-prosjektet; et kreftregistreringsprosjekt i Europa) viste total 5-års overlevelse på 64 % (49). Vi ligger nærmere 20 % høyere enn Europa. USA rapporterer total 5-års overlevelse på 77 % (primære CNS-svulster i gruppen 0-19 år, perioden 1985-2005) (50). Dette samsvarer med overlevelsen fra Sverige og Norge. En institusjon i Sør-India viser kontrastene i verden med sin studie fra 2011 (perioden 1990-2004). De rapporterer total 5-års overlevelse på 25 % (46).

#### Signifikant forskjell mellom lavgradig og høygradig tumorgruppe

Forskjellen i overlevelse mellom lavgradig og høygradig tumorgruppe i vår studie er på nærmere 40 %, og den er statistisk høysignifikant ( $p = 0,0001$ , log-rank test). Vi ser altså fallende overlevelse ved økende malignitetsgrad, noe som er kjent for pediatriske CNS-svulster og vist i en rekke studier (1, 9, 23, 47, 51). 10 av 13 pasienter som døde i vår studie (77 %) hadde sikker malign histologi. Dette viser at det er de maligne svulstene som tar flest liv.

#### Høygradig gruppe

Vår 5-års overlevelse for maligne svulster (55.6 %) samsvarer med Europas 5-års overlevelse for maligne svulster på 57 % (EUROCARE sin siste studie fra 2014). Her kom likevel Norden best ut med 65 % (52). Det at vi ligger 10 % i underkant av Norden har jeg ingen god forklaring på. Det kan kanskje skyldes at Gatta med kolleger kun har analysert for perioden 1999-2007, altså en nyere tidsperiode der man kan anta at forbedrede behandlingsmetoder har kommet til og med det økt overlevelsen, mens vi har analysert for et 20-års materiale tilbake til 1993. Solheim og kolleger finner 5-års overlevelse for medulloblastomer/PNET (høygradig undergruppe) på 65 % for Tromsø, Trondheim og Bergen samlet (1). Vi har ikke analysert for denne undergruppen alene, men det er grunn til å tro at vi ville fått et tilsvarende resultat ettersom UNN sine pasienter inngår i dette materialet.

### Hva påvirker overlevelsen?

Verken kjønn, resttumor eller symptomvarighet var signifikante innvirkende faktorer på overlevelsen (analysert samlet med cox-regresjonsanalyse). Det er ikke kjent fra litteraturen å være forskjell i overlevelse mellom kjønnene (23). Heller ikke resttumor er bekreftet som signifikant risikofaktor, noe blant annet Hankinson med kolleger viser i sin studie (51). Tumorhistologi var derimot en signifikant faktor ( $p = 0.002$ ). Dette samsvarer med den signifikante forskjellen i overlevelse som vi fant mellom lavgradig og høygradig gruppe. Dersom symptomvarighet analyseres alene (det vil si som eneste innvirkende faktor) påvirkes overlevelsen signifikant ( $p = 0.015$ ). Trolig er tumorhistologi en konfunderende faktor ved at kortere symptomvarighet er assosiert med mer aggressiv (malign) tumor og med det lavere overlevelse (53).

### 6.5 Behandling

Nevrokirurgisk avdeling og barneavdelingen ved UNN behandlet 94.5 % av pasientene selv (69 stykker). Av de fire pasientene som ble behandlet ved andre sykehus i Norge, hadde tre pasienter ikke-medisinsk årsak til dette. (UNN manglet kirurgisk utstyr i ett tilfelle, bostedsadresse i Trøndelag ved et annet tilfelle, og foreldrenes ønske i det siste tilfellet).

Av de tolv ikke-opererte svulstene hadde samtlige vanskelig lokalisasjon som årsak til at det ikke ble gjort inngrep.

Totalt 42 av 73 pasienter mottok ikke-kirurgisk behandling, enten i form av kjemoterapi, stråling eller begge. Det tilsvarer 57.5 %, og ble primært benyttet ved maligne svulster, svulster som ikke kunne behandles kirurgisk på grunn av risiko for skade på viktige hjernestrukturer (derav diffuse ponsgliomer, chiasma/opticus gliomer, kraniofaryngomer og pineocytomer i vårt materiale) og benigne svulster som residiverte/progredierte (bla. lavgradige astrocytomer og myxopapillære ependymer).

Over halvparten av pasientene mottok altså tilleggsbehandling til kirurgi.

### 6.6 Drøfting av årsaksfaktorer til den høye overlevelsen

Hva skyldes den høye overlevelsen som vi finner i vårt materiale? Svaret er trolig sammensatt. Gjennom arbeidsprosessen har jeg likevel kommet frem til noen faktorer jeg mener representerer årsaksforholdene godt:

1. Vi har et offentlig helsevesen som er likt for alle i Norge, med en dekkende fastlegeordning der fastlegen kan henvise direkte som ø-hjelp til sykehuset ved mistanke om alvorlig sykdom. På denne måten får mange hjelp tidlig i sykdomsforløpet. Dette trekkes også fram av Peris-Bonet med kolleger (EUROCARE 2006) som en årsak til høy overlevelse i deres studie (54).

2. Tett samarbeid mellom barnekreftlege, nevrokirurg, nevropatolog, radiolog og stråleeksperter bidrar til bedre behandling og oppfølging av pasienten. I Tromsø gjøres det alltid tverrfaglig møte i forkant av operasjon med disse spesialistene tilstede. I tillegg har det siden 1998 vært jevnlig nasjonale møter (*Faggruppen for CNS-svulster hos barn*, tidligere ledet av barneonkolog Tore Stokland ved UNN) med blant annet nevropatolog, nevrokirurg og barnekreftlege til stede, hvor utveksling av kunnskap finner sted (1, 14).

3. Det er i all hovedsak tre nevropatologer ved UNN som har analysert vevsmaterialet fra CNS siden 1993. De har hele veien fulgt oppdaterte protokoller fra WHO for klassifisering. Få leger med spisskompetanse gir mindre risiko for feildiagnosering. Nevropatologene har i tillegg en egen nasjonal konsensusgruppe som utgjør en del av faggruppen for CNS-svulster, og som sikrer god kvalitet i diagnostikk og behandling.

4. Utvikling innen behandling:

Forbedringer innen moderne nevronavigasjon (kirurgisk operasjonsutstyr) har gitt bedre forutsetning for høypresis tumorkirurgi (7). I tillegg benyttes operasjonsmikroskopi, peroperativ ultralyd og høyteknologisk utstyr (31, 34). Disse verktøyene er alle tilgjengelige ved UNN, og flere artikkelforfattere viser til disse nyvinningen som mulig årsak til økt overlevelse hos pasientgruppen (29, 31, 42). Nevrokirurgene ved UNN opererer både barn og voksne, og får med det erfaring i å håndtere varierte nevrokirurgiske problemstillinger som kommer til nytte i behandlingen av en så heterogen gruppe tumor som barnesvulstene.

Sykehuset følger internasjonale behandlingsprotokoller for stråling og kjemoterapi, og med det tilbys pasientene til enhver tid den nyeste og mest oppdaterte behandlingen tilgjengelig på feltet. Et eksempel er SIOP-LGG 2004-protokollen, som benyttes der det er indikasjon ved lavgradige gliomer (55).

5. Vi har fått bedre intensivbehandling de siste årene, slik at komplikasjoner som oppstår under og etter kirurgi, akutte infeksjoner som oppstår under kjemoterapi o.l., håndteres bedre (56). Vi hadde for eksempel ingen peroperative dødsfall i vår studie.

6. Godt internasjonalt samarbeid: Når leger involvert i behandlingen av disse barna står ovenfor vanskelige behandlingsvalg, tar de kontakt med kolleger innad i Norge eller andre steder i verden. Fagmiljøet er relativt lite, og flere felles plattformer gjør at terskelen for å diskutere pasienter med utfordrende svulster sentre imellom er lav. Dette er også med på å sikre at UNN tilbyr behandling med høy kvalitet.

7. Det er barnekreftlegene ved UNN som melder krefttilfellene til kreftregistret. De har gode rutiner for dette, slik at vi med stor sannsynlighet kan gå ut i fra at alle tilfeller rapporteres. Det gir et godt grunnlag for en mest mulig korrekt overlevelsesanalyse som den vi har utført.

8. Pasientene følges opp med regelmessige MR-kontroller og undersøkelse hos barneavdelingen etter endt behandling, og overføres til nevrokirurgisk avdeling når de passerer 18 år og fremdeles skal ha oppfølging. Det er her snakk om langvarig oppfølging for både benigne og maligne svulster. Slik kan residiv bli fanget opp tidlig.

Det er med andre ord flere aktører og faktorer som inngår i behandlingen av CNS-svulster hos barn, noe som også poengteres av Solheim og kolleger (1). Tett samarbeid mellom spesialistene, i tillegg til at spesialistene er sterke på sine felt – barneonkologene i valg av behandlingsprotokoller, oppfølging og innrapportering, kirurgene på operasjonsstua, og nevropatologene i diagnosesetting – kan trolig forklare mye av de gode resultatene. Det at UNN følger internasjonale behandlingsprotokoller er ikke minst av betydning, samt et godt helsetilbud i landet forøvrig.

### 6.7 utfordringer tilknyttet behandlingen

Totalt 17,8 % av pasientene i vårt 20-års materiale dør. Ingen med diffust ponsgliom overlever, og den store overvekten av mortalitet skyldes høygradige CNS-svulster. Dette er kjent fra litteraturen (6, 18, 27), og ifølge Pollack har det skjedd lite, om ingen, utvikling innen behandling av DIPG og høymaligne gliomer(6). Dette gjelder altså internasjonalt for pasientgruppen, og ikke kun for UNN. Hva er likevel årsaken til mortaliteten?



### Vanskelig lokalisasjon og kompleks tumorhistologi

En av utfordringene med behandlingen av svulster i CNS hos barn er at de kan ligge utilgjengelig til, noe som blant annet er tilfellet ved diffuse ponsgliomer. Dermed får man ikke alltid tatt biopsi. Uten histologisvar er det vanskeligere å optimalisere behandlingen, og uten best tilpasset behandling synker tilsvarende overlevelsen (54). I tillegg har CNS svulstene et mangfold av undergrupper, som tidligere nevnt, og innen de enkelte gruppene finne man igjen kompleks natur. Ta for eksempel astrocytomene som spenner fra den svært snille pilocytisk astrocytom med utmerket overlevelse, til det aggressive, høymaligne glioblastomet. Behandlingen blir derfor i mange tilfeller krevende nettopp fordi den må tilpasses så kompleks histologi, som ikke engang alltid foreligger.

### Sårbar pasientgruppe

Et annet problem ved pediatrik CNS-svulst er at det nettopp er barn som er pasientgruppen. Barn er sårbar for behandlingen som gis i form av kirurgi, stråling og kjemoterapi da sentralnervesystemet deres er under utvikling. I tillegg er barn (og da særlig de yngste) ofte utfordrende å operere, noe som trekkes fram av Hankinson med kolleger (51). Videre kan som kjent ikke barn < 3 år motta stråling, som jo er en viktig del av dagens behandling ved flere maligne svulster.

### Seinfølger på bekostning av kurasjon

Helbredelse av CNS-svulst kommer med seinfølger som pris (6). Det bekrefter Helseth med kolleger som i 1999 viste at 61 % av de overlevende etter behandling for medulloblastom ved Rikshospitalet hadde en til flere sekveler ved oppfølgingsslutt, og at hovedårsaken til dette i tilnærmet alle tilfellene skyldtes den kraniospinal strålingen. «*During our followup we met patients who had been cured of their tumores, but destroyed by the treatment*» (31). Også Lote med kolleger (studie fra 2000 på langtidsoverlevelse etter kirurgi og strålebehandling av hjernesvulster hos barn) skriver at: «*Det er grunn til å tro at mange, kanskje de aller fleste av våre langtidsoverlevende pasienter, sliter med plagsomme følgetilstander etter sykdom og behandling, og særlig da etter strålebehandlingen*» (42).

Seinfølgene skyldes altså kurasjonen vi gir pasientene for deres kreftsykdom. Samtidig kan vi ikke alltid la være å behandle da enkelte svulster krever så intenst regime som mulig for at pasienten skal overleve. Dette er behandlingen av CNS-svulst hos barn sitt store dilemma, og er med på å gjøre den utfordrende.

### Barnekreftlegene mangler tid og ressurser til forskning

Jeg nevner samarbeidet mellom barnekreftlegene, kirurgene, stråleekspertene m. flere i et tidligere avsnitt. Barnekreftlegene er ofte limet i behandlingsskjeden, da det gjerne er de som stiller diagnosen, bestemmer behandlingsprotokoll for kjemoterapi/stråling(1), og følger opp pasientene til de blir voksne. En utredningsgruppe bestående av barneonkologer underlagt barnekreftforeningen ga i mars i år ut en rapport med urovekkende budskap. De skriver at Norge ligger langt etter i forskningsaktivitet på barneonkologisk behandling sammenliknet med de øvrige nordiske landene, og at dette skyldes mangel på tid og ressurser. Den høye overlevelsen blant kreftrammede barn i Norge (totalt) antas og skyldes at vi tar del i og følger internasjonale protokoller for standardisert behandling. Derfor er det naturlig at vi også stiller med bidrag. Utredningsgruppen understreker at for å få til dette, trenger vi et aktivt barneonkologisk forskningsmiljø. Slik kan vi delta i større internasjonale miljøer for drive fram ny forskning – et samarbeid vi er avhengige av når pasientgruppen er så liten som ved barnekraft (57, 58).

### Nyeste forskning bekrefter utfordringene

Den siste EUROCORE-studien (2014) viser at det ikke har vært noen økning i overlevelse hos pasientgruppen for perioden 1999 -2007 sammenliknet med resultatene fra den foregående undersøkelsen for perioden 1978-1997 (EUROCORE 2006). Artikkelforfatterne mener dette bekrefter bekymringen til enkelte pediatere, om at det kreves mer forskning og mer internasjonalt samarbeid (52).

## 7. Styrker og svakheter ved studien

### 7.1 Styrker

Materialet består av en uselektert gruppe, da vi har inkludert alle primære CNS-svulster i regionen, tidsrommet og aldersgruppen vi har undersøkt for. Dermed unngår vi seleksjonsbias.

Vi har lang observasjonstid (inntil 20 år), og dekker med det tilnærmet hele tidsrommet pediatrike CNS-svulster har blitt operert ved UNN. Dette er med på å gi et mer nøyaktig overlevelsesestimat for studien.

Det er hovedsakelig kun tre nevropatologer ved UNN som har vurdert vevsmateriale i løpet av 20-års perioden, noe som gir mindre risiko for metodefeil (bias). De har hele veien fulgt oppdaterte protokoller fra WHO. Videre har jeg har lest gjennom journalen til hver enkelt pasient fra aktuell innkost til dags dato, og dermed fått med meg endringer i histologisk diagnose. Dette er et poeng da den i enkelte tilfeller endres i sykdomsforløpet.

Vi har benyttet ICCC-3 til klassifisering, og med det ekskludert svulster som ikke regnes som CNS-tumor.

Data er samlet inn av én person, og kvalitetssikret av én person, noe som også gir mindre risiko for metodefeil (bias).

### 7.2 Svakheter

Det er kun 73 pasienter inkludert i studien. Dette er et lite materiale, slik at type II-statistiske feil kan oppstå. Det vil blant annet si at det foreligger statistiske signifikante forskjeller i den undersøkte gruppen til tross for at vi ikke klarer å påvise det (59). Det bidrar også til stor usikkerhet tilknyttet overlevelsesanalysen som nevnt tidligere.

Vedrørende histologisk klassifisering var det 6-7 preparater uten entydig tumorhistologi. I tillegg kan vi ikke utelukke at noen av svulstene klassifisert som fibrillært astrocytom (gruppe II), egentlig utgjør anaplastisk astrocytom (gruppe III). Dette mistenkes fordi vi har en påfallende lav forekomst høygradige astrocytomer i materialet, samt at det kan være vanskelig for patologene å skille mellom fibrillært og anaplastisk astrocytom. Det var også enkelte svulster som ikke var tilgjengelige for biopsi, og da baseres diagnosen kun på klinikk og radiologiske bilder. Samlet kan dette ha påvirket den histologiske fordelingen.

## 8. Konklusjon

Studien viser at behandlingen ved Universitetssykehuset Nord-Norge holder høy kvalitet da de oppnår høy total overlevelse hos pasientgruppen. Den er i toppklasse sammenliknet med studier gjort i Norge og kreftregistrets siste årsrapport, blant de nordiske landene, og i Europa forøvrig. Trolig står tett samarbeid mellom spesialister, det at vi følger oppdaterte, internasjonale protokoller for behandling, samt et godt og tilgjengelig helsetilbud i landet for øvrig, som sentrale årsaksfaktorer. utfordringer vedrørende behandling av pasientgruppen er likevel tilstede, især ved den høygradige tumorgruppen da studien viser at det er disse svulstene som gir mortaliteten. Det må derfor ytterligere forskning til for å utarbeide bedre behandlingsalternativer, noe som er i tråd med øvrig litteratur. CNS-svulster hos barn i Nord-Norge har videre epidemiologi som samsvarer med internasjonal litteratur med tanke på kjønnsfordeling, lokalisasjon i CNS og histologisk forekomst.

## 9. Referanseliste

1. Solheim O, Salvesen O, Cappelen J, et al. The impact of provider surgical volumes on survival in children with primary tumors of the central nervous system--a population-based study. *Acta neurochirurgica*. 2011;153(6):1219-29; discussion 29.
2. Bernward Z. Hjernesvulst hos barn: Oslo Universitetssykehus 12.10. 2011 [cited 2016 10. mars]. Available from: <http://www.oslo-universitetssykehus.no/pasient/diagnoser-og-sykdommer/hjernesvulst-hos-barn>
3. Gjerstad L, Helseth E, Rootwelt T. *Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen* 6. ed. Norge: Vett og viten AS. ; 2014. 597-606 p.
4. Fischer C, Petriccione M, Donzelli M, et al. Improving Care in Pediatric Neuro-oncology Patients: An Overview of the Unique Needs of Children With Brain Tumors. *Journal of child neurology*. 2016;31(4):488-505.
5. Widing E, Wesenberg F, Nygård JF. Årsrapport 1985-2014. Krefregistret; Nasjonalt kvalitetsregister for barnekraft, Norge. 2014:11-36.
6. Pollack IF. Multidisciplinary management of childhood brain tumors: a review of outcomes, recent advances, and challenges. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2011;8(2):135-48.
7. Gjerstad L, Helseth E, Rootwelt T. *Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen*. 6. ed. Norge: Vett og viten; 2014. 573-95 p.
8. Helseth E, Due-Tonnessen BJ, Lundar T, et al. [Intracranial tumors in children]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. 2003;123(4):451-5.
9. Bleyer WA. Epidemiologic impact of children with brain tumors. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 1999;15(11-12):758-63.
10. Wilne SH, Dineen RA, Domett RM, et al. Identifying brain tumours in children and young adults. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;347:f5844.
11. Ching L, Wan YT. Epidemiology of central nervous system tumors in children: UpToDate; 07.12. 2015 [cited 2016 16.januar ]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-central-nervous-system-tumors-in-children>
12. Gupta V, Sabri K, Whelan KF, et al. Rare case of optic pathway glioma with extensive intra-ocular involvement in a child with neurofibromatosis type 1. *Middle East African journal of ophthalmology*. 2015;22(1):117-8.
13. *Nevrokirurgisk avdeling UNN. Kompedium i nevrokirurgi*. 1. ed: Universitetssykehuset NordNorge, Tromsø; 2002. 56-7 p.
14. Stokland T. *Svulster i sentralnervesystemet*: Helsebiblioteket, Norsk Barnelegeforening 2006 [cited 2015 22. november]. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/hematologi-og-onkologi/svulster-i-sentralnervesystemet>
15. Yu J, Shi WE, Zhao R, et al. Epidemiology of brain tumors in children aged two and under: A 10-year single-institute study. *Oncology letters*. 2015;9(4):1651-6.
16. Rickert CH, Probst-Cousin S, Gullotta F. Primary intracranial neoplasms of infancy and early childhood. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 1997;13(10):507-13.
17. Wilne SH, Dineen RA, Domett RM, et al. Identifying brain tumours in children and young adults. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;347:f5844.
18. Freeman CR, Farmer JP. Pediatric brain stem gliomas: a review. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1998;40(2):265-71.
19. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.
20. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, et al. *International Classification of Childhood Cancer*, third edition. Wiley InterScience. 2005;103(7):1457-67.

21. Rickert CH, Paulus W. Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2001;17(9):503-11.
22. Aghayan Golkashani H, Hatami H, Farzan A, et al. Tumors of the Central Nervous System: An 18-Year Retrospective Review in a Tertiary Pediatric Referral Center. *Iranian journal of child neurology*. 2015;9(3):24-33.
23. Gjerris F, Agerlin N, Borgesen SE, et al. Epidemiology and prognosis in children treated for intracranial tumours in Denmark 1960-1984. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 1998;14(7):302-11.
24. Rosemberg S, Fujiwara D. Epidemiology of pediatric tumors of the nervous system according to the WHO 2000 classification: a report of 1,195 cases from a single institution. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2005;21(11):940-4.
25. Karalexi MA, Papatoma P, Thomopoulos TP, et al. Childhood central nervous system tumour mortality and survival in Southern and Eastern Europe (1983-2014): Gaps persist across 14 cancer registries. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51(17):2665-77.
26. Stokland T, Liu JF, Ironside JW, et al. A multivariate analysis of factors determining tumor progression in childhood low-grade glioma: a population-based cohort study (CCLG CNS9702). *Neuro-oncology*. 2010;12(12):1257-68.
27. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Brain Stem Glioma Treatment (PDQ(R)): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. p. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65812/> (15.03.2016).
28. Bilginer B, Narin F, Oguz KK, et al. Benign cerebellar pilocytic astrocytomas in children. *Turkish neurosurgery*. 2011;21(1):22-6.
29. Due-Tonnessen BJ, Lundar T, Egge A, et al. Neurosurgical treatment of low-grade cerebellar astrocytoma in children and adolescents: a single consecutive institutional series of 100 patients. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2013;11(3):245-9.
30. Ning MS, Perkins SM, Dewees T, et al. Evidence of high mortality in long term survivors of childhood medulloblastoma. *Journal of neuro-oncology*. 2015;122(2):321-7.
31. Helseth E, Due-Tonnessen B, Wesenberg F, et al. Posterior fossa medulloblastoma in children and young adults (0-19 years): survival and performance. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 1999;15(9):451-5; discussion 6.
32. Suh YL. Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumors. *Journal of pathology and translational medicine*. 2015;49(6):438-49.
33. Alli S, Isik S, Rutka JT. Microsurgical removal of craniopharyngioma: endoscopic and transcranial techniques for complication avoidance. *J Neurooncol* [Internet]. 2016 May 19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Microsurgical+removal+of+craniopharyngioma%3A+endoscopic+and+transcranial+techniques+for+complication+avoidance> (25.05.2016).
34. Ching L, Wan YT. Overview of the management of central nervous system tumors in children: UpToDate; 18.02.2016 [cited 2016 03. mars]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-central-nervous-system-tumors-in-children#>
35. Waldeland E. Protonterapi i Norge? *Tidsskrift for Den Norske legeforening*. 2010;130(8):850-2.
36. Syndikus I, Tait D, Ashley S, et al. Long-term follow-up of young children with brain tumors after irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1994;30(4):781-7.
37. Fugleseth K., Skogen K. Masteroppgaven i pedagogikk og spesialpedagogikk Oslo Cappelen Akademiske Forlag 2006. 184-207 p.
38. Schiavolin S, Broggi M, Acerbi F, et al. The Impact of Neurosurgical Complications on Patients' Health Status: A Comparison Between Different Grades of Complications. *World neurosurgery*. 2015;84(1):36-40.

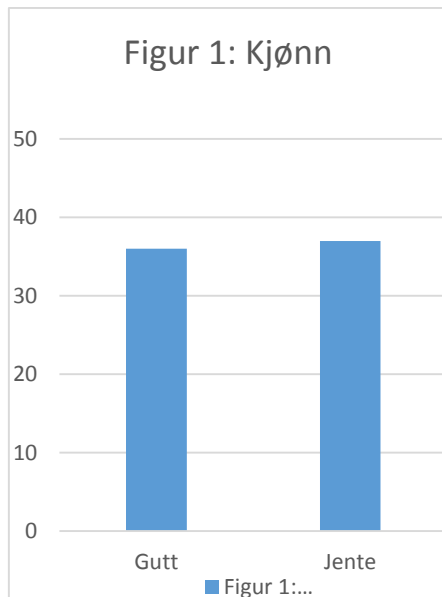
39. McCallum Layton agency. Confidence Interval Calculator for Proportions: McCallum Layton & CO; 2016 [cited 2016 12.05]. Available from: <https://www.mccallum-layton.co.uk/tools/statistic-calculators/confidence-interval-for-proportions-calculator/>.
40. Lekven J, Gisvold SE, Hardang J. [Which projects should be submitted to the regional ethics committee?]. Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raeke. 2012;132(21):2366-7.
41. Schmidt LS, Schmiegelow K, Lahteenmaki P, et al. Incidence of childhood central nervous system tumors in the Nordic countries. Pediatric blood & cancer. 2011;56(1):65-9.
42. Lote K, Hatlevoll R, Bakke SJ, et al. [Long-term survival following surgery and radiotherapy of brain tumors in childhood]. Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raeke. 2000;120(10):1142-5.
43. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daude H, et al. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. Journal of neuro-oncology. 2009;92(1):87-98.
44. Ezzat S, Kamal M, El-Khateeb N, et al. Pediatric brain tumors in a low/middle income country: does it differ from that in developed world? Journal of neuro-oncology. 2016;126(2):371-6.
45. Hernaiz Driever P, von Hornstein S, Pietsch T, et al. Natural history and management of low-grade glioma in NF-1 children. Journal of neuro-oncology. 2010;100(2):199-207.
46. Asirvatham JR, Deepti AN, Chyne R, et al. Pediatric tumors of the central nervous system: a retrospective study of 1,043 cases from a tertiary care center in South India. Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. 2011;27(8):1257-63.
47. Lannering B, Sandstrom PE, Holm S, et al. Classification, incidence and survival analyses of children with CNS tumours diagnosed in Sweden 1984-2005. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). 2009;98(10):1620-7.
48. Bjørndal A, Hofoss D. Statistikk for helse- og sosialfagene. 2. ed. Norge: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2010. 184-5 p.
49. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. Cancer Treatment Reviews, Elsevier Journals. 2010;36(4):277-85.
50. Porter KR, McCarthy BJ, Freels S, et al. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology. Neuro-oncology. 2010;12(6):520-7.
51. Hankinson TC, Dudley RW, Torok MR, et al. Short-term mortality following surgical procedures for the diagnosis of pediatric brain tumors: outcome analysis in 5533 children from SEER, 2004-2011. Journal of neurosurgery Pediatrics. 2016;17(3):289-97.
52. Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCARE-5--a population-based study. The Lancet Oncology. 2014;15(1):35-47.
53. Hem E. [Confounder in Norwegian]. Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raeke. 2013;133(21):2280.
54. Peris-Bonet R, Martinez-Garcia C, Lacour B, et al. Childhood central nervous system tumours--incidence and survival in Europe (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2006;42(13):2064-80.
55. Hellebostad M., Bjørnland K., Cappelen J., et al. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn Norge: Helsedirektoratet; 03.09.2015 [cited 2016 03.mai]. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/barnekreft/behandling-av-kreftsykdommer/svulster-i-sentralnervesystemet/lavgradig-gliom>.
56. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, et al. Childhood cancer survival trends in Europe: a EUROCARE Working Group study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(16):3742-51.
57. Hellebostad M, Ruud E, Stokland T, et al. Norsk barnekreftforskning henger etter - tiltak er nødvendig - nå! Barnekreftforeningen; rapport fra utredningsgruppe, Norge. 2016:3-9.
58. Finstad AI, Larsen G., Overlege slår alarm - forskning på barnekreft er ikke prioritert [Nyhetsartikkel]. NRK; 26.03. 2016 [cited 2016 10.04]. Available from: [http://www.nrk.no/norge/\\_forskning-pa-barnekreft-er-er-ikke-prioritert-1.12857562](http://www.nrk.no/norge/_forskning-pa-barnekreft-er-er-ikke-prioritert-1.12857562)

59. Bjørndal A, Hofoss D. Statistikk for helse- og sosialfagene. 2. ed. Norge: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2010. 80-3 p.

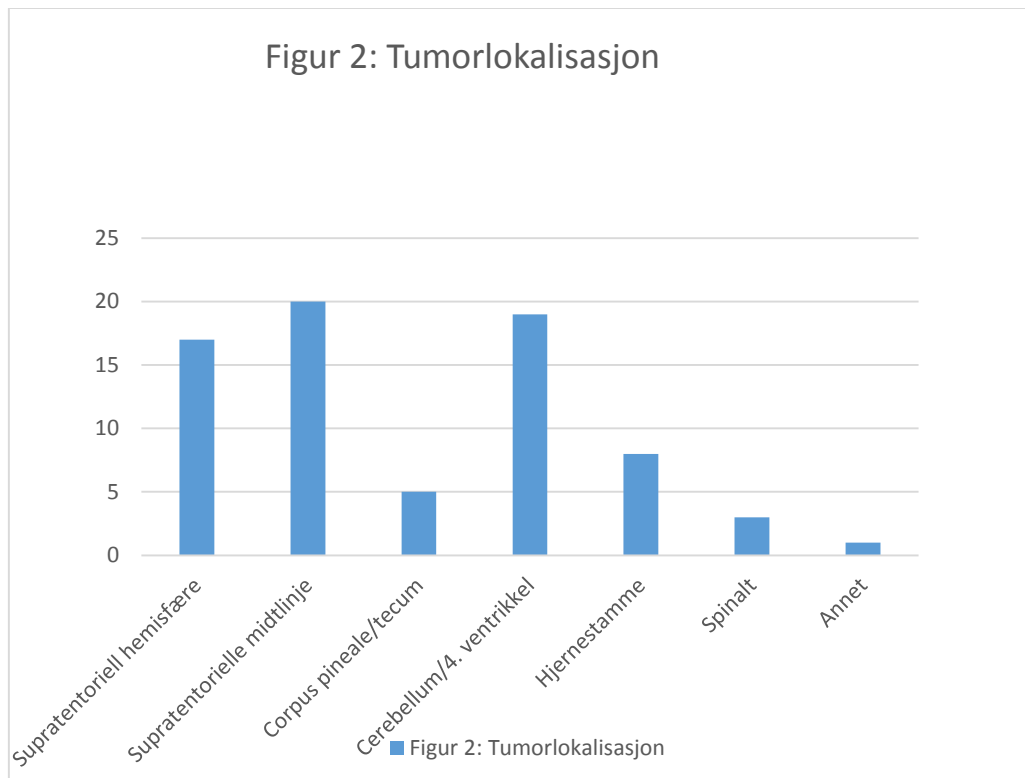


## 10. Vedlegg

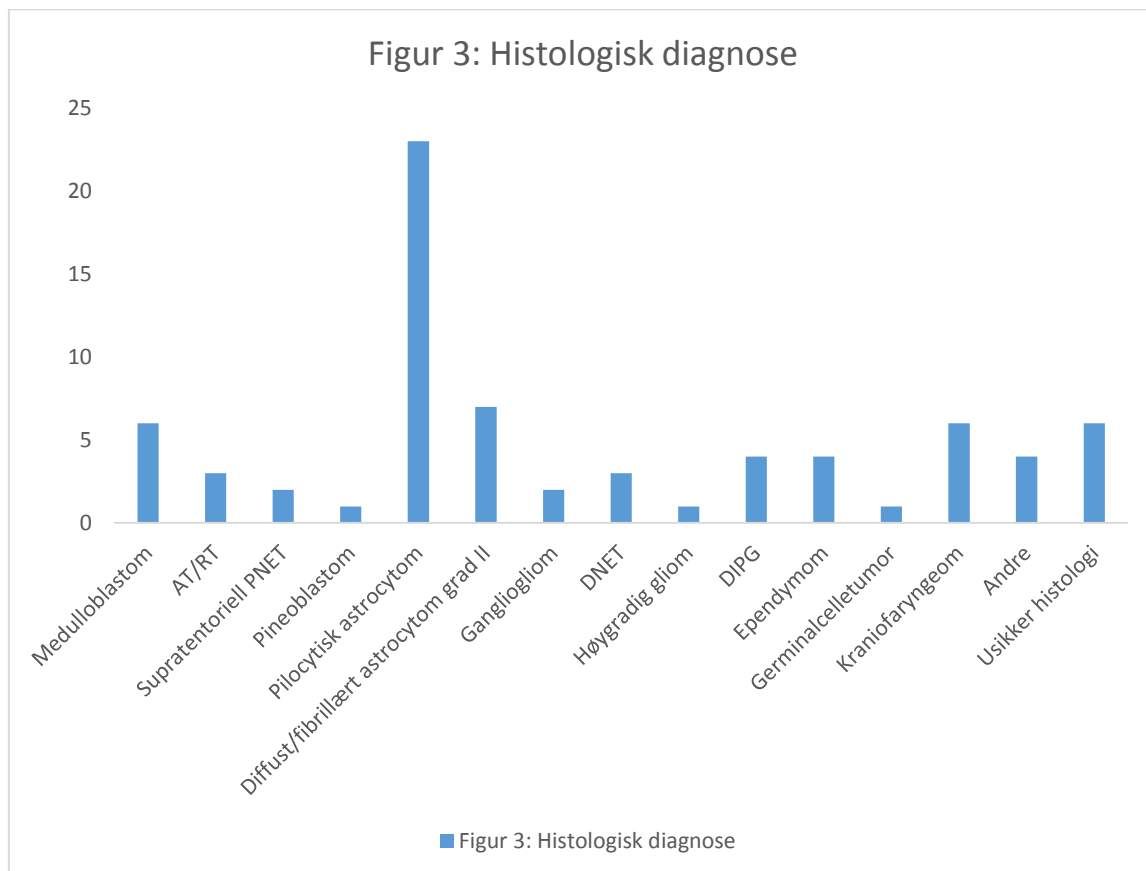
### Figurer/tabeller



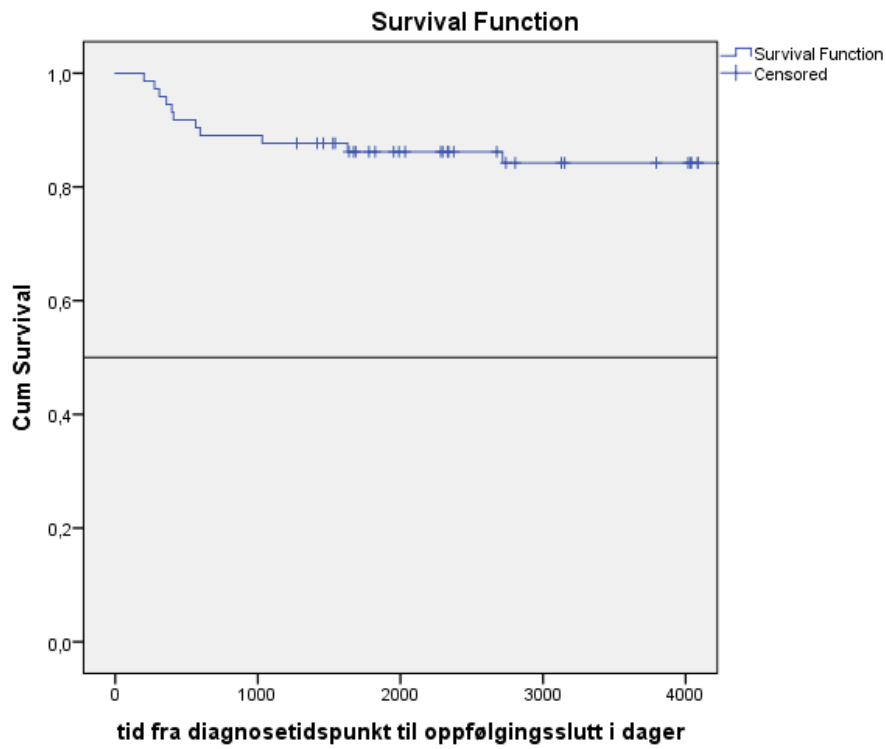
**Figur 1:** Fordeling gutt/jente. Det er tilnærmet lik fordeling mellom kjønnene.



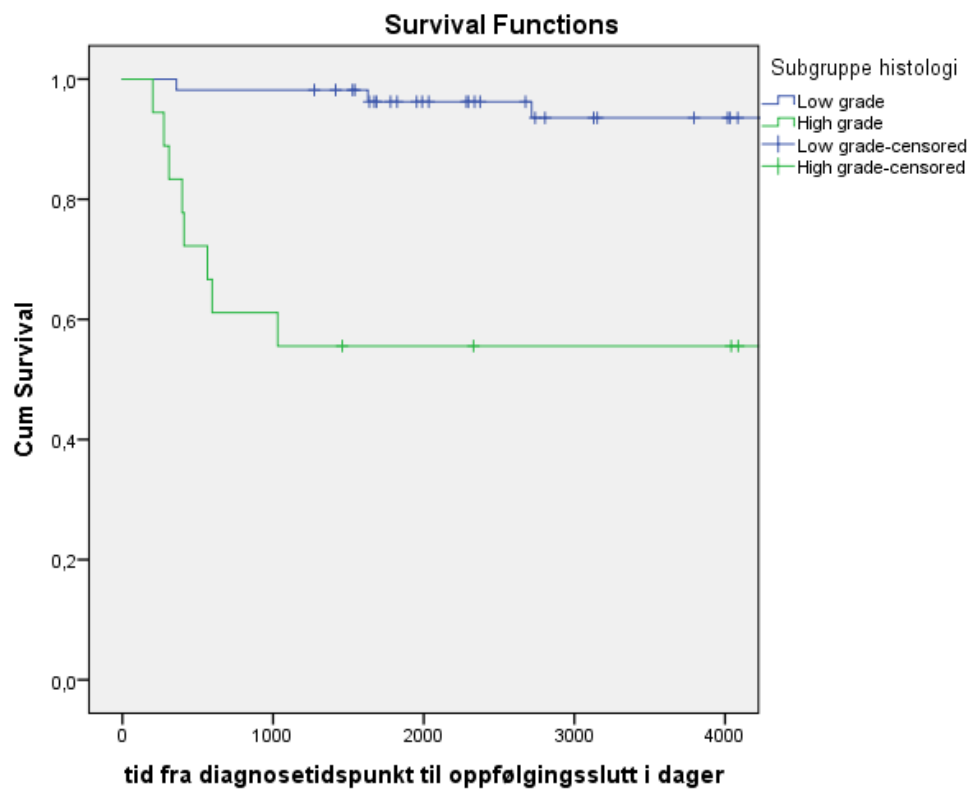
**Figur 2:** Tumorlokalisasjon. Supratentoriell lokalisasjon = Supratentoriell hemisfære, supratentoriell midtlinje og corpus pineale/tecum. Infratentoriell lokalisasjon = Cerebellum/4. ventrikkel, hjernestamme og spinal lokalisasjon. Supratentoriell lokalisasjon dominerer.



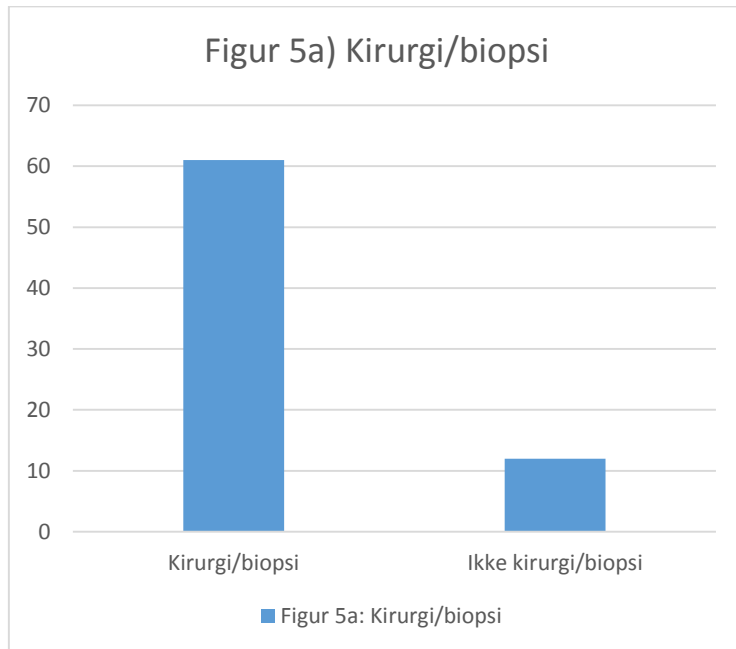
**Figur 3:** Histologisk diagnose. Vi ser at pilocytisk astrocytom er den klart dominerende enkelttumoren. De fire vanligste histologiske diagnosene er astrocytom, embryonale tumorer (medulloblastom, AT/RT, sPNET, pineoblastom), kraniofaryngeom/nevronale-gliale tumorer og ependymom.



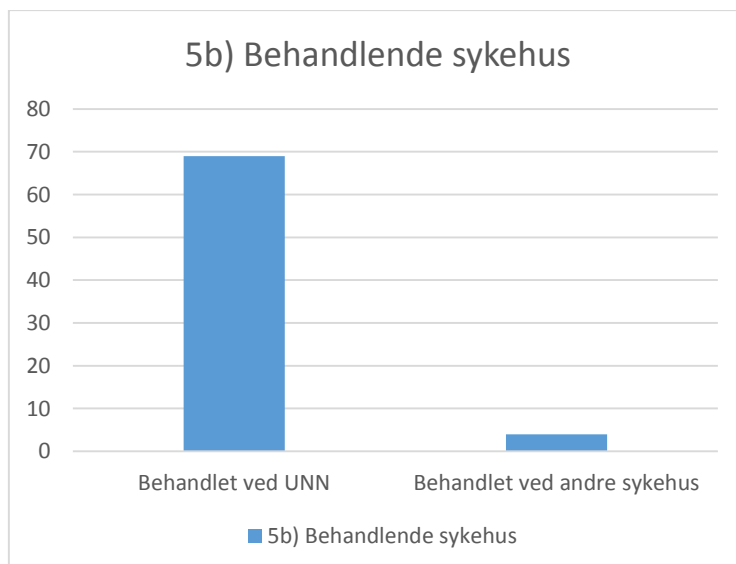
**Figur 4a)** Total 5 og 10-års overlevelse. Kurven viser fram til ca. 10 år (5 år = 1825 dager. 10 år = 3650 dager).



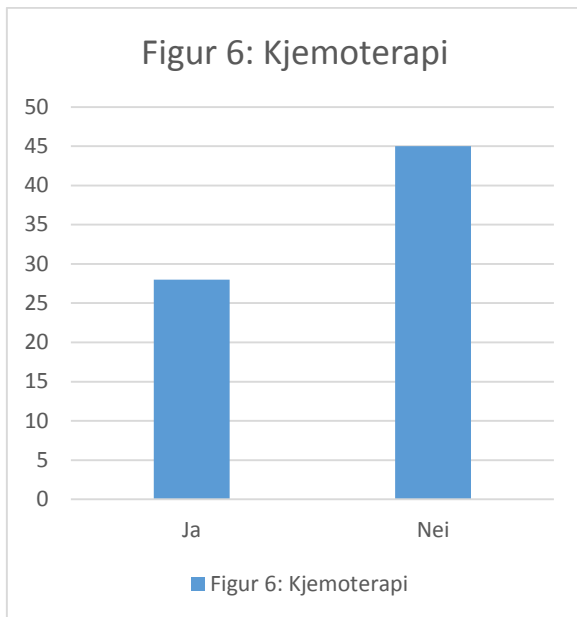
**Figur 4b)** 5 og 10-års overlevelse lavgradig og høygradig tumor. Forskjellen er signifikant. (Log-rank test  $p=0,0001$ ).



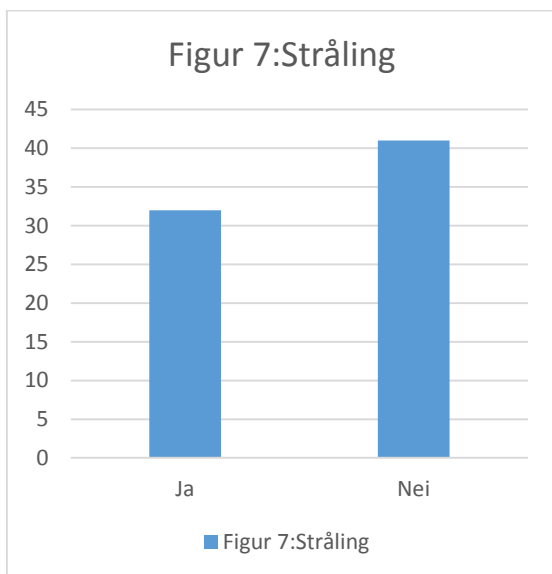
**Figur 5a):** Figuren illustrerer at majoriteten av pasientene ble operert. Av de ikke-opererte hadde samtlige svulster vanskelig lokalisasjon i CNS.



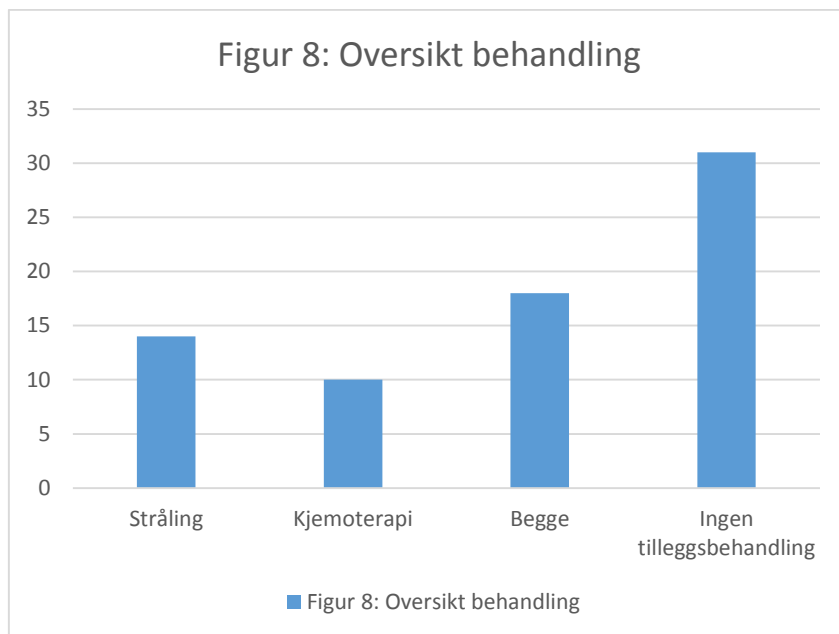
**Figur 5b):** Vi ser at de fleste pasientene behandles ved UNN.



**Figur 6:** Sammenlikning antall som mottok cellegift/ikke behandlet med cellegift. Det var primært pasienter med malign svulst, chiasma/opticus gliomer og andre benigne svulster der kirurgi var kontraindisert, som mottak cellegift.



**Figur 7:** Sammenlikning antall bestrålt/antall ikke-bestrålt. Stråling ble primært benyttet ved malign tumor, tumor med vanskelig lokalisasjon i CNS, samt svulster som residiverte/progredierte. I figuren inngår konvensjonell stråling, gammakniv og protonstråling samlet under stråling.



**Figur 8:** Figuren viser fordelingen mellom de som kun fikk stråling eller kjemoterapi, begge, samt ingen tilleggsbehandling.