

# **Påvisning av tilbakefall og overlevelse ved akutt lymfatisk leukemi hos barn i Norge i perioden 1992-2016, en kohortstudie**

---

**Mathilde Næss**

*MED-3950 Masteroppgave / Kull 2015. Profesjonsstudiet i medisin. August 2020*



## Forord

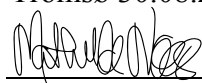
Jeg bestemte meg på et tidlig tidspunkt i studiet for at masteroppgaven min skulle omhandle et pediatriemne. Ved starten av 2018 kontaktet jeg Dr. Trond Flægstad ved Barneavdelingen UNN for å finne et aktuelt tema og prosjekt, da jeg hadde kjennskap til at Dr. Flægstad har riktig kompetanse og kunnskap, samt at han driver med barneonkologisk forskning. Dr. Flægstad var på dette tidspunktet akkurat i gang med et nordisk forskningsprosjekt i regi av Nordisk Forening for Pediatrisk Hematologi og Onkologi (NOPHO). Han var ansvarlig for innsamling av datamateriale for den norske populasjonen. Prosjektet omhandlet residiv av akutt lymfatisk leukemi (ALL) hos barn i Norden. Dr. Flægstad var positiv til å ha meg med i prosjektet og det ble besluttet at jeg kunne gjennomføre datainnsamlingen og skrive masteroppgave basert på det norske datamaterialet.

Prosjektet tar utgangspunkt i data fra NOPHO sin database. Det er i tillegg blitt gjennomført datainnsamling ved de fire universitetssykehusene i Norge. Datamaterialet er forvaltet via en sikker database kalt RedCap, statistiske analyser er gjennomført i den statistiske plattformen SPSS og analysert av undertegnede med hjelp av Dr. Flægstad. Pediatrisk forskningsgruppe har finansiert reiser og annet i forbindelse med studien.

Arbeidet med denne oppgaven har vært lærerikt. Jeg har gjennomført innsamling og behandling av datamateriale, og fått en bedre forståelse av gjennomføring av studier. Jeg har lært mye om diagnostikk og behandling av ALL hos barn, samt oppdaget viktigheten av internasjonalt samarbeid. Jeg ønsker å takke Dr. Trond Flægstad for veiledning og faglig støtte under fremstilling av masteroppgaven.

For meg har pediatri alltid virket spennende og interessant, samtidig med at interessen for onkologi har økt underveis i studietiden. Min lillesøster ble kreftsyk da jeg var i tenårene og hun gikk gjennom flere år med tøff behandling. I dag er hun heldigvis en frisk ungdom! Hennes sykdom har helt klart vært medvirkende på å forme min legedrøm, og min særlige interesse for barneonkologi. Derfor takk til Lydia for inspirasjon og erfaring.

Tromsø 30.08.2020



---

Mathilde Næss

# Innholdsfortegnelse

Forord.....	I
Sammendrag.....	IV
1 Definisjoner.....	V
2 Innledning.....	1
2.1 Utvikling av ALL og symptomer ved ALL.....	2
2.2 Diagnose av ALL.....	3
2.3 NOPHOs behandlingsprotokoller og risikostratifisering.....	4
2.3.1 NOPHO ALL-1992.....	5
2.3.2 NOPHO ALL-2000.....	6
2.3.3 NOPHO ALL-2008.....	6
2.3.4 NOPHO ALLTogether.....	8
2.4 Rutinekontroller etter seponert vedlikeholdsterapi for ALL.....	9
2.5 Overlevelse og residiv av ALL.....	11
2.6 Studiens formål.....	12
3 Materiale og metode.....	12
3.1 Studiepopulasjon.....	12
3.2 NOPHOs database.....	13
3.3 Innsamling og behandling av datamateriale.....	13
3.4 Godkjenning Regional Etisk Komité og Personvernombud.....	14
3.5 Variabler.....	15
4 Resultater.....	15
4.1 Pasientkarakteristika.....	15
4.2 Diagnostikk av residiv.....	16
4.3 Hendelser hos pasienter med residiv av ALL.....	18
4.4 Overlevelse ved residiv av ALL.....	19
5 Diskusjon.....	20

5.1	Pasientkarakteristika.....	20
5.2	Diagnostikk av residiv.....	20
5.3	Overlevelse ved residiv av ALL.....	21
5.4	Metodologiske vurderinger .....	23
6	Konklusjon .....	24
	Referanseliste .....	25
	Tabeller.....	27
	Figurer .....	31
	Vedlegg .....	35
	Grade .....	37

## Sammendrag

**Innledning:** Akutt lymfatisk leukemi (ALL) er den vanligste kreftsykdommen hos barn. Det nordiske samarbeidet NOPHO utarbeider behandlingsstrategier mot kreftsykdommer hos barn og gjennom de siste tiårene har forbedret antileukemisk behandling gitt økt overlevelse av ALL. Barn behandlet for ALL følges med jevnlig rutinekontroller. Det er lite forskning som har vurdert rutinekontrollenes betydning ved tilbakefall av ALL.

Formål: undersøke hvordan tilbakefall av ALL fanges opp i Norge, enten ved rutinekontroll eller ved ikke-planlagt kontroll/blodprøver og vurdere utfall knyttet til deteksjonsmetode, samt vurdere symptomer og avvik i blodprøver ved tilbakefall av ALL.

**Materiale og metode:** Studien inkluderer norske barn (n=63) behandlet etter NOPHOs ALL-protokoller, diagnostisert med residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling for ALL. NOPHOs ALL-database har blitt benyttet for å identifisere populasjonen og for å tilgang på registerdata. Medisinske journaler og blodprøvesvar har vært gjennomgått og vurdert.

**Resultater:** Det var 35 (56%) pasienter som fikk residiv oppdaget på rutinekontroll, imens 28 (44%) pasienter fikk oppdaget residiv ved ikke-planlagt legekontakt eller blodprøver, i sistnevnte gruppe hadde alle symptomer på leukemi. Totalt hadde 55 (87%) av barna symptomer på residiv som førte til videre utredning. Det var 49 (78%) barn med avvikende blodprøver i perioden før eller ved diagnosetidspunkt for residiv. Total 5-årsoverlevelse var 40% (KI 95%: 31-49) for pasienter hvis residiv av ALL ble oppdaget ved rutinekontroll og 62% (KI 95%: 52-72) for pasienter hvis residiv ble oppdaget ved en ikke-planlagt legekontakt (p=0,12).

**Konklusjon:** Resultatene fra denne kohortstudien viser at over 40% av residiv ikke fanges opp ved rutinekontroll og at majoriteten av populasjonen hadde symptomer på leukemi ved residiv av ALL. Dette kan stille spørsmål ved rutinekontrollenes verdi for tidlig diagnostisering av tilbakefall av ALL, og bør tas med i betraktning ved utvikling av oppfølgingsprogrammer for barn behandlet for ALL.

# 1 Definisjoner

ALL	Akutt lymfatisk leukemi
AML	Akutt myelogen leukemi
CNS	Central nervous system, sentralnervesystemet
CRP	C-reaktivt protein, inflammasjonsmarkør
CSF	Cerebral spinal fluid, cerebrospinalvæske
GVHD	Graft versus host disease, transplantat mot vert sykdom
Hematom	Blåmerke
HR	High risk, høy risiko
IR	Intermediate risk, intermediær risiko
KI	Konfidensintervall 95%
LPK	Leukocytter, hvite blodlegemer
M1	Benmargsstatus, <5% blaster i benmargen, vurderes som remisjon
M2	Benmargsstatus, <25% og >5% blaster i benmargen
M3	Benmargsstatus, >25% blaster i benmargen
MRD	Minimal residual disease, minimal residual sykdom
MTX	Metotrexat
NK celler	Natural-killer cells, natural-killer celler
NOPHO	Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology, Nordisk Forening for Pediatrisk Hematologi og Onkologi
Petekkier	Små punktformige hudblødninger
Precursor	Forstadium
PVO	Personvernombudet
REK	Regional etisk komité
SCT	Stamcelletransplantasjon
SMN	Secondary malignant neoplasm, sekundær malign neoplasme
SR	Standard risk, standard risiko

TPK	Trombocytter, blodplater
VCR	Vinkristin
VHR	Very high risk, veldig høy risiko
WBC	White blood cells, hvite blodceller

## 2 Innledning

Leukemi er den vanligste krefttypen hos barn og det diagnostiseres årlig cirka 35-40 nye tilfeller av leukemi hos barn under 15 år i Norge (1, 2). Leukemi deles opp i to hovedtyper, der cirka 80% er akutt lymfatisk leukemi (ALL) og 15% er akutt myeloblastisk leukemi (AML), de resterende prosentene utgjøres av sjeldne leukemityper.

ALL er en malign kreftsykdom som oppstår som et resultat av celleproliferasjon av forstadier til B- eller T-lymfocytter, såkalte lymfoide precursorceller (3). I sjeldne tilfeller kan sykdommen utvikles fra modne B-lymfocytter. En slik proliferasjon av celler fører til unormal modning av cellene (3). Sykdommen utvikles av lymfoide celler av ulike cellerrekker og kan dermed gi opphav til B- og T-celle leukemi.

Det nordiske samarbeidet Nordisk Forening for Pediatrisk Hematologi og Onkologi (Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology, NOPHO) startet i 1981 en felles registrering av alle barn under 15 år med ALL i Norden (Norge, Sverige, Danmark, Finland og Island) (4). Denne registreringen gjøres i en stor internasjonal database som tilhører NOPHO. Fra 1981 ble en felles behandlingsprotokoll for ALL utarbeidet og siden 1992 har nordiske barn mellom 1,0 og 14,99 år blitt behandlet etter en felles nordisk protokoll. I dag behandles alle barn med ALL i alderen 1,0-17,99 år etter ALL-2008 protokollen. Protokollen er utarbeidet etter de tidligere ALL-1992 og ALL-2000 protokollene (5).

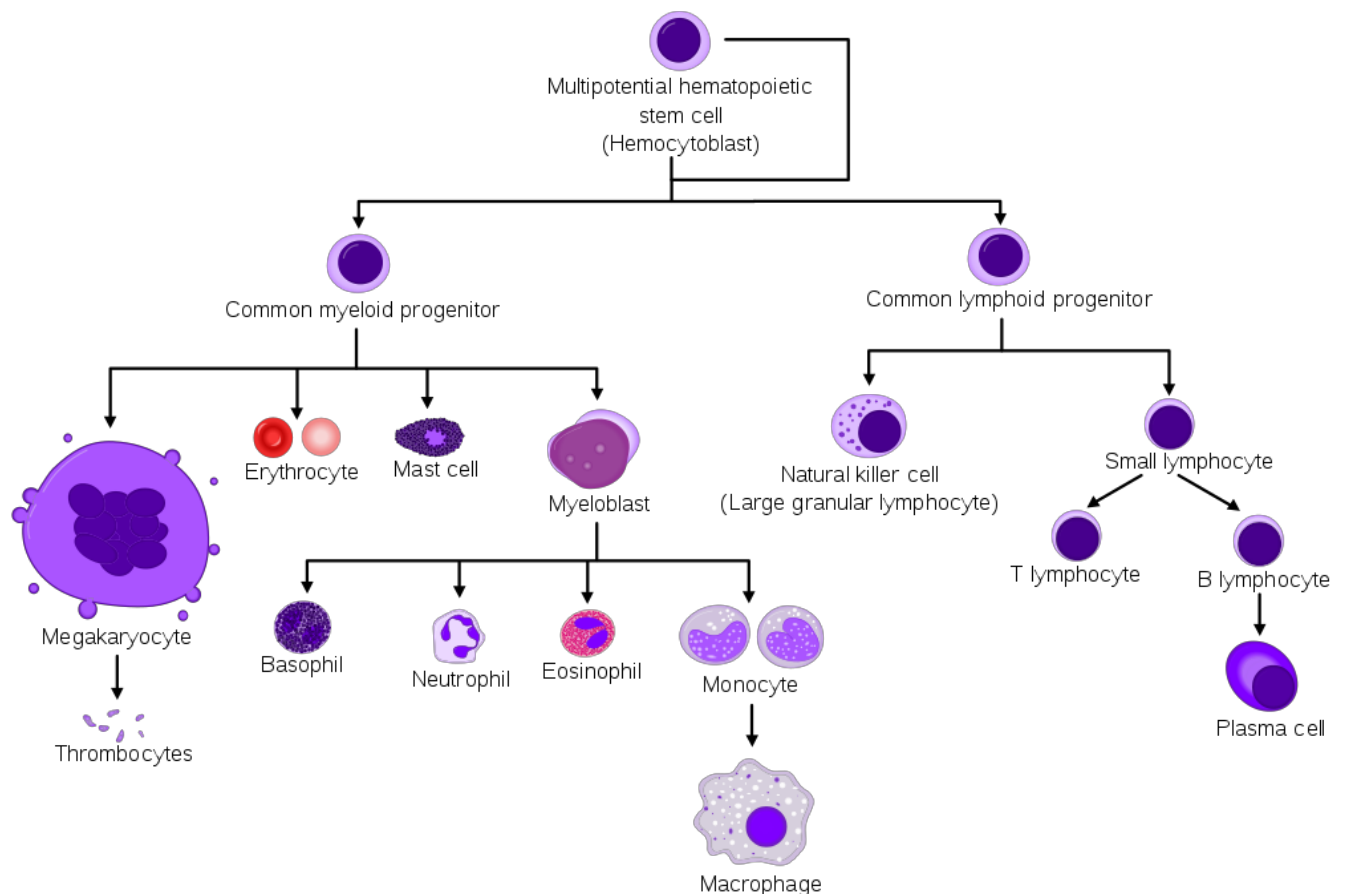
I løpet av årene 1985 til 2017 fikk 1083 norske barn i alderen 0 til 14 år ALL. Dette utgjorde 24% av krefttilfellene hos barn i alderen 0 til 14 år (1). Det tilsvarer et gjennomsnitt per diagnoseår på cirka 32 tilfeller. Forekomst av residiv hos pediatriske pasienter i Norden har blitt redusert fra 30% til 15-20% over de siste 30 årene takket være forbedret antileukemisk og risikostratifisert behandling (6, 7). Pediatriske pasienter behandlet for ALL kan også få sekundære maligne neoplasmer (SMN), disse oppstår hos ca 1% av pasientene og det er oftest snakk om maligne hematologiske sykdommer (7). Risiko for å få residiv eller SMN er størst de to første årene etter seponert vedlikeholdsbehandling for ALL. Noen pasienter får også residiv av ALL under pågående vedlikeholdsbehandling. I de fleste nordiske land er det rutine å gjennomføre månedlig poliklinisk oppfølging etter avsluttet behandling for ALL, med formål i å detektere residiv av sykdom eller seneffekter som følge av hard kreftbehandling (2).



## 2.1 Utvikling av ALL og symptomer ved ALL

Blodceller er høyt spesialiserte celler med begrenset levetid. Alle kroppens celler har opphav etter stamceller og viktige egenskaper til en stamcelle er selvregenerasjon, differensiering og proliferasjon. Stamcellens vekst reguleres av hematopoietiske vekstfaktorer. Progenitorceller, som er mer differensierte datterceller av stamcellen, er unipotente, selvfornyende og uttrykker en differensieringsvei. Myelopoiesen, B-lymfopoiesen og produksjon av NK-celler (natural killer celler) skjer i benmargen, avhengig av progenitorcellens differensieringsvei (8).

Differensieringsveien avhenger av cytokiner som påvirker progenitorcellen. Unipotente stamceller kan utvikles til proerythroblaster, myeloblaster, monoblaster, megakaryoblaster, lymfoblaster og benmargens bindevevsceller (9, 10). Ved ALL skjer en ekspansjon av en felles lymfoid progenitorcelle, som igjen gir klonal ekspansjon av umodne lymfatiske celler. Dette gir opphav til såkalte lymfoblaster som finnes i benmargen ved ALL. Cellene modnes unormalt og kan fortrenge eller hemme vekst og modning av andre celler i benmargen (11).



**Illustrasjon 1:** Hematopoiesen, utvikling og produksjon av blodceller hos mennesket.

([https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f0/Hematopoiesis\\_simple.svg/1024px-](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f0/Hematopoiesis_simple.svg/1024px-Hematopoiesis_simple.svg.png)

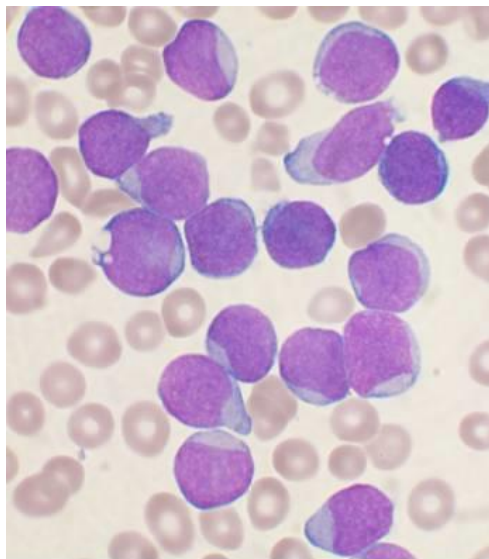
[Hematopoiesis\\_simple.svg.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f0/Hematopoiesis_simple.svg/1024px-Hematopoiesis_simple.svg.png))

De vanligste funn og symptomer på ALL hos barn er vekttap, feber, hudblødninger (blåmerker/petekkier), infeksjoner, anemisyntomer (slapphet, blekhet), testikkelhevelse, hovne lymfeknuter, forstørret milt og/eller lever, testikkelhevelse og hodepine (12, 13).

Et annet viktig symptom er at barnet kan presenterer seg med skjelettsmerter. Disse smertene oppstår fordi det produseres et stort antall umodne celler i benmargen. Det skjer også en unormal modning av hvite blodceller som kan gi mangel på leukocytter. Et unormalt antall leukocytter kan føre til at barnet får infeksjoner, og derfor kan mange barn ha hyppige infeksjoner i tiden før diagnostisert ALL (12). En av celletypene som også kan bli rammet er de røde blodlegemene, erytrocyttene. Mangel på erytrocytter gir anemi og symptomene blekhet og slapphet. Ved mangel på trombocytter kan barnet få symptomer som blødninger, presentert som hematomer, petekkier eller slimhinneblødning.

## 2.2 Diagnose av ALL

ALL er en akutt tilstand og ved mistenkt ALL må barnet gjennomgå generell klinisk undersøkelse med anamnese. Videre undersøkes barnet med blodprøvetaking, mikroskopi av blodutstryk og benmargsundersøkelse ved hjelp av biopsi (2, 5, 13, 14). Undersøkelse av cerebrospinalvæske (CSF) gjennomføres for å vurdere om det er spredning av leukemiceller til sentralnervesystemet (CNS). Videre undersøkes aktuelle organsystemer etter indikasjon ved symptomer for å avdekke eventuell ekstramedullær sykdom. Vedlegg 1 beskriver utredning og diagnostikk ved ALL i henhold til protokollen NOPHO ALL-2008.



*Illustrasjon 2: Benmargsutstryk fra en pasient med akutt lymfatisk leukemi, her presentert med et økt antall lymfoblaster. ([https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0e/Acute\\_leukemia-ALL.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0e/Acute_leukemia-ALL.jpg))*

Benmargsundersøkelse er nødvendig for å stille diagnosen ALL. Benmargspiratet undersøkes med mikroskopi hvor man teller de ulike typer blodceller, vurderer modenhetsgraden av de ulike cellene og registrerer eventuelle andre avvik. Det gjennomføres også en typebestemmelse av leukemicellene, denne kalles immunfenotyping. Cytogenetisk undersøkelse utføres for å oppdage eventuelle kromosomale avvik av cellene i den leukemiske klon. Andre molekylærbiologiske undersøkelser gjøres ved indikasjon. Spinalpunksjon for undersøkelse av CSF gjøres som nevnt tidligere for å se etter leukemiceller i CNS (5). Spinalpunksjon utføres kun når diagnosen er sikker og det er besluttet å behandle barnet med intratekal kjemoterapi. Man ønsker å vente med gjennomføringen av spinalpunksjon til injeksjon av cellegift skal utføres for å redusere risiko for spredning av leukemiske blaster i CSF ved undersøkelsen.

Ved diagnose av ALL skal behandling igangsettes raskt. Det finnes ulike behandlingsprotokoller for ALL, og den eksakte behandlingsprotokollen som igangsettes avgjøres av risikogruppen som barnet stratifiseres i. Risikogruppering gjøres rutinemessig etter nøye undersøkelser ved diagnose, og gruppering kan endres underveis i forløpet. Ved tidspunkt for diagnose av ALL stratifiseres pasientene inn i ulike behandlingsgrupper basert etter antall hvite blodceller og B- eller T-celletype ALL (5). Den endelige risikogrupperingen bestemmes etter minimal residual disease (MRD) på dag 29 i behandlingsforløpet.

### **2.3 NOPHOs behandlingsprotokoller og risikostratifisering**

Når diagnosen ALL er bekreftet behandles norske barn etter nordiske retningslinjer som innbefatter NOPHO-protokoller. NOPHOs behandlingsprotokoller deles inn i tre ulike faser; induksjonsfase, konsolideringsfase og vedlikeholdsfasen. Behandlingsprotokollen som benyttes i dag er NOPHO ALL-2008 og den totale behandlingstiden etter denne protokollen er 2,5 år (5). NOPHO ALL-1992 ble benyttet for barn diagnostisert med ALL i perioden 1992-2001, NOPHO ALL-2000 ble benyttet for barn diagnostisert med ALL i perioden 2002-2008.

NOPHO ALL-2008 blir benyttet for barn diagnostisert med ALL fra 2009 og det presiseres at NOPHO ALL-2008 er den gjeldende protokollen i dag. ALL-2008 vil i løpet av 2020 erstattes av en felles europeisk protokoll, ALLTogether (15).

Barn diagnostisert med ALL deles inn i risikogrupper, enten standard risiko (SR), intermediær risiko (IR), eller høyrisikogruppe (HR). Pasientene stratifiseres i de ulike

risikogruppene etter fastlagte risikofaktorer ved diagnosetidspunkt og respons på tidlig behandling (5). Risikofaktorene er besluttet av NOPHO. Protokollene ALL-1992, ALL-2000 og ALL-2008 har noe ulike kriterier for gruppeinndeling, men inndelingen er gjort på bakgrunn av samme retningslinjer (7). Behandlingstiden på 2,5 år er uavhengig av risikogruppe (5).

### **2.3.1 NOPHO ALL-1992**

For NOPHO ALL-1992 protokollen var risikogrupperingen gjennomført etter kriterierne alder, immunofenotype og antall hvite blodceller (WBC) ved diagnose. Som nevnt innledningsvis ble barna stratifisert inn i risikogruppene SR, IR og HR (7). Risikofaktorer for HR-gruppen var T-celle ALL, affeksjon av CNS eller testis, spesifikke translokasjoner, lymfo-ALL eller mediastinal lymfom, og/eller dårlig behandlingsrespons vurdert ved hjelp av MRD (M3 BM ved dag 15, eller M2/M3 ved dag 29).

Alle pasientene som ble behandlet etter ALL-1992 mottok i induksjonsfasen følgende medikamenter; prednisolon, vinkristin (VCR), doxorubicin, erwinia asparginase og intratekal metotrexat (MTX). Dosering og intervaller varierer mellom SR-, IR- og HR-gruppene (7). Tidlig intensiviseringsperiode for IR- og HR-gruppen bestod av syklofosamid, med lavdose cytarabin og oral 6-metacaptopurin (6-MP). Konsolideringsterapi bestod av høydose MTX og 6-MP, i tillegg leucovorin og cytarabin. Sen intensiviseringsperiode for IR- og HR-gruppen bestod av dexametason, VCR, anthracyclin, doxorubicin eller daunorubicin og erwinia asparginase, fulgt av syklofosamid, lavdose cytarabin og 6-thioguanin. Vedlikeholdsterapi med 6-MP og MTX. Terapien pågikk i 2 år (IR og HR) eller 2,5 år (SR) etter diagnose. For NOPHO ALL-1992 protokollen forelå ingen uniforme nordiske kriterier for stamcelletransplantasjon (SCT). En av de viktige komponentene i protokollen NOPHO ALL-1992 var å redusere kranial bestråling som tidligere var benyttet både profylaktisk og terapeutisk hos barn med ALL.

En norsk studie av NOPHO-1992 protokollen benyttet hos 289 norske barn i perioden 1992-2000 viser at 10-årsoverlevelse var 82% (16). Det fremkom også av resultatene at andelen norske barn som mottok kranial bestråling var redusert fra 60% (tidligere protokoller) til 10%, og at kun 2% fikk residiv av leukemi kun i sentralnervesystemet. Resultatene for overlevelse viste at 60% av barn med residiv døde.

### **2.3.2 NOPHO ALL-2000**

Risikogruppering for ALL-2000 var noe lik som ALL-1992 protokollen, men nytt i ALL-2000 var at alle barn i alderen 1,0-9,99 år ble plassert i SR-gruppen dersom følgende kriterier var oppfylt; WBC var  $<100 \times 10^9/L$  og det var fraværende risikofaktorer for HR-gruppen. HR-gruppen var igjen klassifisert i tre underkategorier, HR, VHR og ekstra HR etter cytogenetiske analyser og resultater (7).

NOPHO ALL-2000 behandlingsprotokoll var en modifisert utgave etter behandlingsstrategien i ALL-1992. ALL-2000 protokollen inneholdt samme medikamenter som ALL-1992, men med noe ulik dosering og intervaller. Det nye i ALL-2000 var at barn  $>5$  år i VHR-gruppen mottok 18-Gray kranial bestråling med intratekal MTX før vedlikeholdsbehandling. Det ble også gjennomført randomisering i ALL-2000 (17). Alle barn med ikke-favorable faktorer ble randomisert til daglig 6-MP og ukentlig MTX med eller uten pulsantil behandling med dexametason/vinkristin åtte ganger i løpet av vedlikeholdsfase 2 .

Barn i VHR-gruppen fikk tilbud om SCT i første remisjon. Vedlikeholdsterapi ble kontinuert til 2 år (HR og VHR) eller 2,5 år (SR og IR) fra diagnosetidspunkt.

Undersøkelser av ALL-1992 protokollen benyttet hos 1645 pasienter i Norden viser at 10-års hendelsesfri overlevelse var  $74,6 \pm 1,1\%$  og total overlevelse var  $84,7 \pm 0,9\%$  (7). Her er overlevelse presentert med  $\pm$  en standardfeil. For ALL-2000 protokollen med 1023 pasienter var 5-års hendelsesfri overlevelse  $79,4 \pm 1,5\%$  og total overlevelse  $89,1 \pm 1,1\%$ . ALL-1992 og ALL-2000 studiene har vist vei for behandling uten kranial bestråling (7).

### **2.3.3 NOPHO ALL-2008**

Alle norske barn behandles nå etter NOPHO ALL-2008 protokollen inntil en ny felles europeisk protokoll startes. Målet med ALL-2008 protokollen var å forbedre total og hendelsesfri overlevelse for barn med ALL. Dette gjøres ved å benytte et nytt stratifiseringssystem og en ny behandlingsprotokoll som ekskluderer profylaktisk og terapeutisk bestråling av CNS (5). Ved diagnosetidspunkt stratifiseres barna i ikke-HR-gruppe eller HR-gruppe med utgangspunkt i hvite blodceller (WBC)  $<100 \times 10^9/L$  eller  $\geq 100 \times 10^9$ , samt opphavet til leukemiens celletype som er B-celletype, T-celletype eller bilineær-type.

Pasientene stratifiseres i risikogruppene SR, IR og HR basert på risikofaktorer ved diagnose og i de første tre måneder av terapien. Den første stratifiseringen gjøres allerede ved diagnose

og på samme tid igangsettes induksjonsbehandling med glukokortikoidene prednisolon eller dexametason på grunnlag av leukemiens celletype og WBC. Barn i HR-gruppen med T-celle-ALL og  $WBC \geq 100 \times 10^9/L$  i mottar dexametason. Barn gruppert til ikke-HR-gruppen med B-precursor-ALL og  $WBC < 100 \times 10^9/L$  mottar prednisolon (5). Barn med CNS-ALL ved diagnose får ekstra intratekal behandling i induksjonsfasen. Den andre stratifiseringen gjøres dag 29 etter diagnose. Vurderingen av risikogruppe gjøres etter leukemisk karyotype og post-induksjon MRD. For barna i HR-gruppen undersøkes også MRD på dag 15.

Flere parametre kan ekskludere barna fra SR gruppen; pre-behandling med glukokortikoider eller annen antileukemisk behandling i mer enn en uke, ALL-predisponerende syndrom (Mb. Down), Bi-celletype ALL, CNS3 ved diagnose, administrering av addisjonell kjemoterapi under induksjonsterapi for non-HR-ALL og til sist manglende eller sen MRD etter start av kjemoterapi (5). IR cytogenetiske aberrasjoner inkluderer dic(9;20), t(1;19), ic21amp. HR cytogenetiske aberrasjoner inkluderer MLL (11q23)-mutasjoner og hypodiploiditet ( $< 45$  kromosomer eller DNA-index  $< 0,85$ ). Den siste stratifiseringen gjøres dag 79 etter diagnose, non-HR pasienter flyttes til HR-gruppen dersom MRD dag 79 er  $\geq 10^{-3}$ . Det tilbys SCT til pasienter med ikke-tilfredsstillende MRD-nivå i benmarg dag 15, 29 og 79, andre kriterier for SCT er for pasienter med T-celletype og/eller  $WBC \geq 100 \times 10^9/L$ . Vedlegg 2 fremstiller kriterier ved risikogruppering for NOPHO ALL-2008 protokollen.

Induksjonsterapi ved ALL-2008 er identisk med induksjonsterapi ved ALL-2000 med unntak av pasienter med  $WBC \geq 100 \times 10^9/L$  eller T-linje ALL som mottar dexametason fremfor prednisolon. Det er også en valgfri prednisolon-prefase dersom  $WBC \geq 100 \times 10^9/L$  (5). I post-remisjonsfasen vil barna i ikke-HR-gruppen motta konvensjonell ALL terapi, imens barna i HR-gruppen mottar blokkbehandling. Total behandlingstid for alle pasienter er 2,5 år fra diagnosetidspunkt.

Behandlingen av de tre risikogruppene vil nå beskrives. For SR-gruppen består induksjonsterapi av prednisolon, konsolideringsterapi består av høydose metotrexat (HD-MTX), sen intensiveringsfase uten antrasykliner eller syklofosamid (5). SR-gruppen får 6MP/MTX som vedlikeholdsbehandling med HD-MTX og VCR/dexametason som reinduseres det første året. PEG-asparaginase gis i syv måneder i de intensive behandlingsperiodene.

IR-gruppen har induksjonsterapi med prednisolon, konsolideringsbehandling med HD-MTX, sen intensiveringsfase 1 med antrasykliner eller syklofosfamid(5). IR-gruppen får 6MP/MTX vedlikeholdsbehandling med HD-MTX og VCR/dexametason som reinduseres. Sen intensiveringsfase 2 med syklofosfamid, deretter 6MP/MTX vedlikeholdsbehandling med intratekal kjemoterapi i åtte-ukers intervaller. PEG-asparaginase gis i syv måneder i de intensive behandlingsperiodene.

HR- gruppen får valgfri prednisolon-prefase etterfulgt av induksjon med dexametason (5). Påfølgende er det syv eller ni intensive kjemoterapiblokker for de som ikke gjennomgår SCT i første remisjon. Vedlikeholdsbehandling består av ett år med 6MP/MTX intratekal kjemoterapi i seks-ukers intervaller og tre runder med HD-MTX. Deretter en sen intensiveringsfase med syklofosfamid og videre 6MP/MTX vedlikeholdsterapi med intratekal kjemoterapi i åtte-ukers intervaller.

NOPHO ALL-2008 inkluderer også randomisering for SR/IR-gruppene og HR-gruppen (5). SR/IR-gruppene kan ha en av totalt to ulike randomiseringer. De kan enten motta eller ikke motta individualisert 6MP-behandling i HD-MTX konsolidering, eller motta PEG-asparaginase intramuskulært i to- versus seks-ukers intervaller i behandlingsuker 14-33. HR-gruppen tilbys én randomisering hvor pasienten mottar konvensjonell cytarabin versus DepoCyte som del av intratekal terapi i de første 60 ukene av 6MP/MTX vedlikeholdsbehandling.

Randomiseringen for NOPHO ALL-2008 ble lukket 01.03.2016 (5).

Det er gjennomført en studie som vurderer behandlingsprotokollen NOPHO ALL-2008 for 1509 pasienter i aldersgruppen 1-45 år med ALL, inklusjonstid fra juli 2008 til desember 2014 (18). I denne studien ble det bemerket at 122 pasienter, hvorav 90 barn, fikk residiv av ALL. Mediantid til residiv for hele populasjonen var 1,6 år, median oppfølgingstid var 4,6 år. Total overlevelse i populasjonen var  $91 \pm 1\%$ . Konklusjonen fra studien er at det er bedre overlevelse hos barn enn hos voksne, og at den generelle overlevelsen hos barn behandlet for ALL er god.

#### **2.3.4 NOPHO ALLTogether**

ALLTogether er en nylig utarbeidet protokoll fra NOPHO(19). Denne protokollen baserer seg på diagnostikk, stratifisering og behandlingselementer fra protokollene UKALL (United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia), DCOG (Dutch Childhood Oncology Group) og NOPHO.

I ALLTogether vil stratifisering baseres på kliniske karakteristika som immunofenotype, CNS diagnostikk, genetikk og MRD (19). Lavrisikopasienter vil motta induksjonsfase med tre medikamenter; dexametason, vinkristin og asparaginase med intratekal terapi.

Høyriskopasienter og T-celle pasienter vil motta induksjonsfase med fire medikamenter, hvorav det nye er daunorubicin men de tre andre medikamentene er lik som for lavrisikogruppen.

En SR-gruppe (ca 20-25% av pasientene) defineres av fravær av genetiske eller kliniske høyrisiko markører og ikke-detekterbar MRD ved slutten av induksjon. En liten HR-gruppe (<5% av pasientene) defineres av høy MRD, ( $\geq 5\%$  ved slutten av induksjon eller  $\geq 0,05\%$  ved slutten av konsolidering) og vil få intensiv HR-behandling, noen vil også få allogene stamcelletransplantasjon. Den største gruppen pasienter befinner seg i IR-gruppen (ca 70-75% av pasientene). IR-gruppen stratifiseres etter en ny tilnærming. Pasientene grupperes etter ulike diskriminerende MRD-terskelverdier for ulike genetiske subgrupper. IR-lavgruppe defineres å ha potensiale for intervensjon med de-intensiveringsfase, IR-høygruppe vil få eksperimentell intensiveringsfase.

Første utkast til ALLTogether protokollen var ferdig i 2018 og har blitt revidert siden (15). ALLTogether var ferdigstilt høsten 2019 og protokollen var endelig godkjent november 2019. Det er planlagt oppstart av den endelige studien for ALLTogether i 2020.

## **2.4 Rutinekontroller etter seponert vedlikeholdsterapi for ALL**

Risiko for tilbakefall av ALL og SMN er størst de to første årene etter avsluttet behandling. Det har vært rutine i de fleste land å gjennomføre månedlige rutinekontroller de første årene etter avsluttet vedlikeholdsbehandling. Kontrollene gjennomføres for å tidlig kunne oppdage tilbakefall av sykdom samt detektere mulige nyoppståtte sekveler etter behandling.

NOPHO har utarbeidet retningslinjer for screening av komplikasjoner ved rutinekontroller etter behandling av ALL ved protokollen NOPHO ALL-2008 (20). Disse retningslinjene finnes på NOPHOS lukkede hjemmeside NOPHO.org. Retningslinjene er utformet med oppstart av rutinekontroller ved slutten av antileukemisk behandling og varer frem til barnet fyller 18 år. Retningslinjene er delt i to grupper. Den første retningslinjen er for barn behandlet etter NOPHO ALL-2008 SR- og IR-protokollene. Den andre retningslinjen er for barn behandlet etter NOPHO ALL-2008 HR-protokollen. Det som skiller de to gruppene er hyppigheten for undersøkelse av det aktuelle organsystemet eller anamneseopptak.



Hovedpunktene for oppfølging ved rutinekontroller er vekst, metabolske faktorer, pubertetsutvikling, fertilitet, kardiologisk oppfølging, blodtrykk, nyreundersøkelse, leverundersøkelse, nevrologisk undersøkelse og undersøkelse av huden. Det tas også anamnese med tanke på plager fra hørsel, syn, nevropsykologiske faktorer, muskel og skjelettsystem, munn og tenner, psykososiale faktorer, fysiske faktorer og respirasjon.

I dag vet man lite om verdien til rutinekontroller og hvor stort utbytte oppfølgingsprogrammene gir med tanke på tidlig deteksjon av residiv. Det er derfor økt fokus på den kliniske betydningen av rutineoppfølging hos barn behandlet for ALL. Betydningen av rutinekontroller for barn behandlet etter NOPHOs protokoller undersøkes i en pågående NOPHO-studie (21). Det undersøkes om det er økt overlevelse ved oppdagelse av residiv av leukemi eller SMN på rutinekontroll, sammenliknet med oppdagelse av residiv eller SMN ved et ikke planlagt legebesøk på bakgrunn av symptomer. NOPHO-studien vurderer verdien og nytten av rutinekontroller hos barn behandlet for ALL i Norden. Resultatene fra vår studie er en del av denne NOPHO-studien og her representeres det norske materialet.

Det har tidligere vært gjennomført et fåtall studier for å vurdere rutinemessig takning av hematologiske blodprøver etter seponert behandling hos barn med ALL. Gandhi et Al. undersøkte om rutinemessig blodprøvetaking hos asymptomatiske barn kunne forbedre deteksjon av tilbakefall av ALL hos barn behandlet for ALL i perioden 1990 til 1999 (22). Resultatet av Gandhis studie med en populasjon på 43 barn var at rutinemessig blodprøvetaking hos asymptomatiske barn manglet spesifisitet for å oppdage tilbakefall av residiv. Rubnitz et Al. gjennomførte i 2004 en retrospektiv studie av 72 pasienter med residiv av ALL etter avsluttet behandling (23). Studien viste ingen evidens for at oppdagelse av residiv ved rutineblodprøver før debut av symptomer gir bedre overlevelse. Ariffin et Al. undersøkte deteksjonsraten for ikke-forventet residiv i en populasjon på 1545 barn diagnostisert og behandlet mellom 1995-2004 (24). I populasjonen ble 13 av 1545 (0,84%) ikke-forventede residiv oppdaget, det var ingen signifikant forskjell for hvem som oppnådde komplett sekundær remisjon (CR2) mellom gruppen med symptomer og gruppen med uforventede residiv.

Konklusjonen fra alle de tre overnevnte artikler viser altså at rutinemessig blodprøvetaking ikke har god nok spesifisitet for å oppdage residiv av ALL. Disse studiene hadde også små populasjoner. Resultatene må i tillegg vurderes etter behandlingen som ble benyttet på 80- og 90-tallet. Behandling, risikostratifisering og utfall hos barn med ALL har blitt endret

betraktelig etter disse tre studiene. Derfor er det nødvendig å studere tilbakefall av ALL etter innføring av NOPHOS protokoller.

## **2.5 Overlevelse og residiv av ALL**

Det er ingen uniform behandlingsprotokoll som benyttes ved residiv av ALL. Mange barn med residiv av ALL behandles etter BFM-REZ ALL (Berlin-Frankfurt-Münster Residiv Acute Lymphoblastic Leukaemia) som er en tysk residivprotokoll, flere blir også behandlet etter NOPHOs HR-protokoll for ALL.

Risiko for residiv, residivets lokalisasjon og presenterende symptomer på residiv avhenger av tidligere antileukemisk behandling. Den første studien som vurderte utfall ved residiv av ALL hos barn i Norden som var behandlet etter en felles protokoll ble publisert i 1995 (25).

Resultatene viste at ca 30% av barna med residiv av ALL oppnådde sekundær remisjon.

En NOPHO-studie fra 2015 vurderte prognostiske faktorer, behandling og utfall etter residiv hos barn med ALL, behandlet etter NOPHOs protokoller (6). Resultatene viste en økning i 5-årsoverlevelse fra NOPHO ALL-1992 til NOPHO ALL-2000 for barn med residiv av ALL. Det ble gjennomført undersøkelse av prognostiske faktorer for sekundær remisjon og overlevelse hos barn med residiv av ALL. Det ble observert en signifikant forskjell i utfall av residiv oppdaget mellom 1992-2001 hvor overlevelsen var på 44,7% ( $\pm 3,2\%$ ) og i perioden 2002-2011 hvor overlevelsen var på 57,5% ( $\pm 3,4\%$ ), det ble også observert en lavere andel residiv forbundet med dårligere utfall i den siste perioden (6). Fire ulike residivprotokoller for ALL hadde blitt benyttet hos barna i studien. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i rate av CR2 eller overlevelse mellom de ulike protokollene som ble benyttet. Det ble ikke gjennomført analyser vedrørende deteksjonsmetode for tilbakefallet av ALL.

En retrospektiv NOPHO-studie har vurdert behandlingsrelatert mortalitet ved residiv av ALL hos 483 barn med tilbakefall av ALL (26). I denne populasjonen var det totalt 52 barn som døde av behandlingsrelaterte årsaker. Det ble observert at fatale behandlingskomplikasjoner fører til signifikant svakere overlevelse ved residiv av ALL. Den vanligste årsaken til behandlingsrelatert død var infeksjoner (73,1%).

I 2018 ble det skrevet en masteroppgave ved Universitetet i Tromsø som vurderte overlevelse ved akutt lymfatisk leukemi hos barn og betydningen av tidlig oppdagelse av tilbakefall etter avsluttet behandling (27). Populasjonen bestod av 104 barn i alderen 0-17,99 år som ble

behandlet ved UNN i perioden 1981-2017. Ti års overlevelse ved ALL lå på 82%. Barn i SR-gruppen hadde signifikant økt overlevelse sammenliknet med barn i HR-gruppen. Studien konkluderte med at overlevelse av ALL hos barn i Nord-Norge har vært stabil siden starten av NOPHO-samarbeidet i 1981, men at rutinekontroller er dårlige til å avdekke tilbakefall av leukemi hos barn.

## **2.6 Studiens formål**

Formålet med denne studien er å analysere hvordan tilbakefall av ALL oppdages hos norske barn. Deteksjonsmetode inndeles i rutinekontroll-gruppe eller ekstrakontroll-gruppe. Videre vurderes pasientene med utgangspunkt i symptomer og blodprøveavvik ved diagnose. Residivkarakteristika hos barna med residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling undersøkes også. Videre vurderes overlevelse basert på overnevnte faktorer.

# **3 Materiale og metode**

## **3.1 Studiepopulasjon**

NOPHOs database er benyttet for å få informasjon om alle barn diagnostisert med ALL i Norge mellom år 1992 og 2016. 63 norske barn med residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsterapi er inkludert i denne studien, alle pasientene var behandlet for ALL i henhold til NOPHOS protokoller. Inklusjonskriterier var at residiv av ALL måtte være diagnostisert før 31.12.2016 hos pasienter behandlet etter NOPHO ALL-92, ALL-00 eller ALL-08, samt at tilbakefall av ALL var oppdaget etter seponert vedlikeholdsbehandling for ALL. Alle 63 barna i denne studien er identifisert etter NOPHO-nummer og deres personalia ble hentet fra NOPHOs database. Barna var bosatt i Norge og ble behandlet for sin kreftsykdom ved Universitetssykehuset Nord-Norge, St. Olavs Hospital, Haukeland Sykehus, Ullevål Sykehus eller Rikshospitalet. Barna er registrert i ulike grupper i NOPHO, avhengig av når de fikk sin ALL-diagnose, ALL-92, ALL-00 og ALL-08. For protokollene ALL-92 og ALL-00 er barn i alderen 1-14,99 år inkludert og for ALL-08 protokollen er barn i alderen 1-17,99 år inkludert.

Ved UNN er seks pasienter inkludert, ved St. Olavs Hospital er elleve pasienter inkludert, ved Haukeland sykehus er 13 pasienter inkludert, ved Ullevål og Rikshospitalet er 33 pasienter inkludert. Den opprinnelige populasjonen bestod av 73 norske pasienter. Under

datainnsamlingen ble totalt ti pasienter ekskludert fra studien, fem av disse pasientene hadde sekundær malign neoplasme (SMN). De resterende fem barna ble ekskludert fra studien av ulike årsaker. Én pasient hadde ingen oppførte journaldokumenter i arkivet. For de fire resterende pasientene ble residivet av ALL diagnostisert tidsmessig nært vedlikeholdsbehandlingen og man konkluderer med at pasientene fikk residiv av sin kreftsykdom under pågående vedlikeholdsbehandling. Det er samlet inn data for fem pasienter med SMN. Datamaterialet for alle 73 pasientene med residiv av ALL eller SMN etter endt vedlikeholdsbehandling blir benyttet av NOPHO i forskning.

### **3.2 NOPHOs database**

NOPHOs ALL-2008 protokoll er en forsknings- og behandlingsprotokoll for de nordiske land. Sykehusene som bruker NOPHO ALL-2008 protokollen må registrere pasientinformasjon online i NOPHOs leukemiregister innen én uke etter at barnet har fått ALL-diagnose. Altså inneholder NOPHOs database datamateriale som er registrert prospektivt. Til samme register skal det fortløpende også registreres informasjon angående tilbakefall av leukemi, død, sekundær cancer, manglende behandlingsrespons eller annet (5).

Foreldre eller foresatte må samtykke for innsending av datamateriale før behandlingen kan starte. Barneonkologene ved sykehusene som innrapporterer til NOPHO har tilgang til data for sine pasienter i NOPHOs register. Dette har ført til at man ved de fire store regionsykehusene i Norge har hatt tilgang på nødvendig informasjon om studiens pasientpopulasjon og bidra til oppgaven. Det er også benyttet data fra NPHOS sentrale database i Stockholm.

### **3.3 Innsamling og behandling av datamateriale**

Denne oppgaven er utarbeidet etter datamateriale som skal brukes i en NOPHO-studie. NOPHO har opprettet en egen database i RedCap for dette prosjektet. I RedCap databasen ble retrospektiv innsamlet datamateriale fra pasienter i hele Norge lagret. RedCap databasen ble opprettet for å kunne sende informasjon trygt mellom de nordiske landene. RedCap er trygge websider, benyttet for datalagring. De innsamlede variablene vil også bli benyttet av NOPHO i en doktorgradsavhandling i Danmark.

Undertegnede har vært på Universitetssykehuset Nord-Norge, St. Olavs Hospital og Haukeland Universitetssykehus for å samle inn nødvendige data. Personvernombudet ved Rikshospitalet/Oslo Ullevål godtok ikke en ekstern forsker for å gjøre denne innsamlingen i

Oslo, derfor var vi nødt til å ansette en fra Rikshospitalet for å gjøre datainnsamlingen av pasientene som tilhører Rikshospitalet og Ullevål.

For å få nødvendig informasjon om symptomer på residiv og blodprøvesvar var man nødt til å identifisere pasientene ved hjelp av NOPHO-nummer. Når pasientene var identifisert kunne vi få tak i nødvendige data fra sykehusenes digitale journalsystemer, papirjournaler ble benyttet hvis digital journal ikke forelå. Variablene som inngikk i studien ble hentet fra journalnotater, det var fokus på symptomer fra de siste tre månedene før residiv og blodprøvesvar fra de siste seks månedene før residiv. Etter datainnsamling ble variablene lagt inn i RedCap under NOPHO-nummer – slik at all innsamlet data forblir knyttet til NOPHO-nummer og er ikke-personsensitiv.

Det er undersøkt om residiv ble diagnostisert på en planlagt poliklinisk oppfølgingstime eller på en ikke-avtalt/ekstra legetime på grunn av symptomer på leukemi eller sykdom.

Deteksjonsmåte av residiv kan igjen deles inn i fire underkategorier:

1. Ved et rutinemessig besøk uten tilhørende symptomer på leukemi.
2. Ved et rutinemessig besøk med tilhørende symptomer på leukemi.
3. Ved et ekstra/ikke-planlagt besøk eller blodprøver på grunn av symptomer på leukemi.
4. Ved blodprøver og/eller molekylærbiologiske prøver uten symptomer på leukemi.

Funn og symptomer som ble registrert var ben- eller leddsmerte, feber, ekkymoser og petekkier, epistaksis og slimhinneblødning, fatigue, adenopati, testikkelhevelse, abdominal smerte/ubehag, pustevansker, hodepine, synsforstyrrelser, utslett, oppkast, tap av appetitt, blekhet, hepatosplenomegali, vekttap, vektoppgang, blodprøvesvar utenfor referanseområdet og annet.

Basert på klinisk informasjon fra pasientjournalene og blodprøvesvar knyttet til residiv kunne vi undersøke om pasientens residiv ble oppdaget på bakgrunn av symptomer på leukemi som førte til et ikke-planlagt legebesøk, eller om residivet ble oppdaget ved en planlagt rutinekontroll eller avtalt blodprøve.

### **3.4 Godkjenning Regional Etisk Komité og Personvernombud**

Prosjektet ble forhåndsgodkjent fra REK Nord. Vi fikk godkjenning fra PVO ved hvert regionsykehus i Norge for å gjennomføre datainnsamling, men denne prosessen var svært krevende. Dr. Flægstad har vært i flere dialoger med PVO ved universitetssykehusene i

Bergen og Oslo før vi fikk godkjenning. Det ble innvilget dispensasjon fra innhenting av skriftlig samtykke for innsamling av datamateriale ettersom dette er en kvalitetssikringsstudie. Etter pasientidentifisering ble symptomer og blodprøvesvar knyttet til tilbakefall av ALL innhentet fra journalsystemene DIPS eller DocuLive. Disse variablene ble så lagret aidentifisert som NOPHO-nummer i RedCap.

### **3.5 Variabler**

Det har blitt benyttet flere ulike datasett i denne studien. Ved hjelp av Bendik Lund, forsker og overlege ved St. Olavs Hospital har vi fått tilgang på to datasett fra NOPHO. Det ene datasettet inkluderte barn i alderen 0-15 år diagnostisert med residiv av ALL i perioden 1992-2008. Det andre datasettet inkluderte barn i alderen 0-17,99 år med residiv av ALL i perioden 2009-2016. Ut fra disse datasettene har vi laget nye variabler; tid fra diagnose til residiv, tid fra residiv til død, overlevelsestid, median oppfølgingstid og andre.

Vi har også hatt tilgang på innsamlet data i RedCap databasen, hvor blodprøvesvar, ulike symptomer og deteksjonsmetode av residiv har vært tilgjengelig.

Det er gjennomført statistiske analyser i dataprogrammet IBM SPSS Statistics, Version 26. Kaplan-Meiers metode er benyttet for å lage overlevelseskurver. Log-Rank test er benyttet for å vurdere sammenheng av overlevelse mellom ulike grupper og P-verdi  $<0,05$  betraktes som statistisk signifikant. Kruskal-Wallis test er benyttet for å sammenlikne mediantid mellom uavhengige grupper, signifikant P-verdi er  $<0,05$ . Tabeller er formet i Word, figurer er fremstilt ved hjelp av SPSS og Excel.

## **4 Resultater**

### **4.1 Pasientkarakteristika**

Populasjonen består av 63 norske barn, diagnostisert med residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling mot ALL, behandlet for sin grunnsykdom ALL i perioden 1992-2016. Trettiåtte (60%) av pasientene er gutter og 25 (40%) er jenter. Populasjonen er fordelt på tre ulike grupper; barn i alderen 1-14,99 år og behandlet etter ALL-1992 protokollen, barn i alderen 1-14,99 år og behandlet etter ALL-2000 protokollen, og til sist barn i alderen 1-17,99 år behandlet etter ALL-2008 protokollen.

Det var 40 (64%) barn i alderen 1-4,99 år ved diagnosetidspunkt for ALL, 14 (22%) var i alderen 5-9,99 år og ni (14%) barn var i alderen 10-14,99 år ved diagnosetidspunkt. I denne studien var det ingen barn i aldersgruppen 15-17,99 år. Gjennomsnittlig alder ved diagnose ALL for 63 barn var 5,0 år. Det var 58 (92%) barn med B-precursor immunofenotype, fire (6,4%) hadde T-celle immunofenotype og ett (1,6%) barn hadde annet/ukjent immunofenotype. Det var fire (6%) barn som hadde Mb. Down. Tabell 1 illustrerer pasientkarakteristika hos 63 norske barn med residiv av ALL i perioden 1992-2016.

Av de 63 barna diagnostisert med residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling i perioden 1992-2016 var 20 (32%) av barna initialt klassifisert til risikogruppen SR, 22 (35%) var i IR-gruppen og 21 (33%) var i HR-gruppen. Diagnoseperiode er veiledende for behandlingsprotokoll. Trettitre (52%) barn ble diagnostisert med ALL i perioden 1992-2001 og ble behandlet etter ALL-1992 protokollen, 22 (35%) barn ble diagnostisert mellom 2002-2008 og behandlet etter ALL-2000 protokollen, mens 8 (13%) barn ble diagnostisert mellom 2009-2016 og behandlet etter ALL-2008 protokollen. Totalt var 19 (30%) barn behandlet etter NOPHOs SR-protokoll, 23 (37%) barn ble behandlet etter NOPHOs IR-protokoll og 21 (33%) barn ble behandlet etter NOPHOs HR-protokoll. I alle tre tidsperioder ble barna gruppert inn i SR, IR eller HR, disse gruppene hadde meget like stratifiseringskriterier. I resultatene er de ulike risikogruppene fra hver periode lagt sammen.

## **4.2 Diagnostikk av residiv**

Residiv av ALL ble oppdaget på rutinekontroll hos 35 (56%) barn og ved et ikke-planlagt legebesøk hos 28 (44%) barn. Deteksjonsmetode for residiv av ALL kan klassifiseres etter symptomer, blodprøver og klinisk undersøkelse. Blant de 35 barna hvor residiv ble oppdaget ved rutinekontroll hadde elleve (31%) avvikende blodprøver og symptomer på tilbakefall av ALL ved rutinekontrolltidspunkt. Seks (17%) barn hadde avvikende blodprøver uten symptomer på residiv av ALL ved rutinekontrolltidspunkt. Seksten (46%) barn fikk mistenkt residiv etter klinisk undersøkelse med symptomer på leukemi på rutinekontrolltidspunkt. To (6%) barn fikk mistenkt tilbakefall ved klinisk undersøkelse uten å ha symptomer på leukemi ved rutinekontrolltidspunkt.

Totalt hadde 27 (77%) av 35 barn symptomer på leukemi som førte til videre diagnostikk ved rutinekontroll. For de 28 barna hvor residiv av ALL ble oppdaget ved en ikke-planlagt legekontakt, hadde alle symptomer på residiv av sin kreftsykdom. Deteksjonsmetode for residiv av ALL hos 63 norske barn er illustrert i tabell 2.

Totalt hadde altså 55 (87%) barn symptomer på leukemi ved residiv. Flere barn hadde multiple ulike symptomer, som oppstod ved ulike tidspunkt i perioden før diagnose av residiv. Hvert symptom er her vurdert for seg selv. Nitten barn hadde hematom/petekkier, 18 barn hadde ben- eller leddsmerte, 17 barn hadde feber, 17 barn hadde adenopati, 17 barn hadde blekhet, 14 barn hadde hodepine, 14 barn hadde hepatosplenomegali, 12 barn hadde fatigue, syv barn hadde tap av appetitt, seks barn hadde testikkelhevelse, seks barn hadde abdominale smerter, fem barn hadde utslett, fem barn hadde oppkast, fire barn hadde synsforstyrrelser, tre barn hadde epistaxis/slimhinneblødning, tre barn hadde pustevansker, tre barn hadde vekttap. Symptomer ved diagnosetidspunkt av residiv og i perioden før diagnostisert residiv er illustrert i figur 1.

Avvikende blodprøver vurderes som et funn ved diagnosetidspunkt, men også i tiden før diagnostisert residiv av ALL. Totalt hadde 49 barn avvikende blodprøver i perioden før eller ved diagnosetidspunkt for residiv. Mindre enn én uke før residiv hadde 30 (61%) barn avvikende blodprøver, en til to uker før residiv hadde tre (6%) barn avvikende blodprøver, to til tre uker før residiv hadde tre (6%) barn avvikende blodprøver, tre til fire uker før residiv hadde ett barn (2%) avvikende blodprøver og mer enn fire uker før residiv hadde 12 (25%) barn avvikende blodprøver. Avvikende blodprøver ved residiv av ALL og i perioden før påvist residiv av ALL er beskrevet i figur 2.

Blodprøver tatt senest fem dager før diagnostisert residiv viser at ett barn hadde leukocytter  $\geq 150 \times 10^9/L$ , ett barn hadde leukocytter  $< 150 \times 10^9/L$  og  $\geq 100 \times 10^9/L$ , 49 barn hadde leukocytter  $< 100 \times 10^9/L$ , 12 barn manglet leukocyttsvar. 20 barn hadde nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , 27 barn hadde nøytrofile granulocytter  $\leq 1,5 \times 10^9/L$ , 16 barn manglet svar på nøytrofile granulocytter. Tjueni barn hadde lymfocytter  $\geq 1,0 \times 10^9/L$ , 18 barn hadde lymfocytter  $< 1,0 \times 10^9/L$  og 16 barn manglet svar på lymfocytter. Elleve barn hadde anemi med Hb  $\leq 10,0g/dL$ , 39 barn hadde Hb  $\geq 10,0g/dL$ , 13 barn manglet svar på Hb. 21 barn hadde trombocytter  $\geq 150 \times 10^9/L$ , 31 barn hadde trombocytter  $< 150 \times 10^9/L$ , hos elleve barn forelå ingen trombocyttsvar. Tjuetre barn hadde LD  $\geq 320U/L$ , fem barn hadde LD  $< 320U/L$ , 35 barn manglet svar på LD. For ni barn forelå det ingen journal med blodprøvesvar i tiden før eller ved diagnosetidspunkt for residiv. Blodprøvesvar fra prøver tatt ved diagnose eller senest fire dager før diagnose av residiv av ALL er illustrert i tabell 3.

Ved residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling var vanligste lokalisasjon av residiv isolert benmargsresidiv. Residiv isolert i benmarg forekom hos 38 barn (61%), to barn



(3%) hadde affeksjon av CNS, to (3%) hadde affeksjon av testis, elleve barn (17%) hadde affeksjon av benmarg og CNS, fem barn (8%) hadde affeksjon av benmarg og testis, tre barn (5%) hadde affeksjon av benmarg og samtidig annen lokalisasjon, imens to barn (3%) hadde annen ukjent lokalisasjon. Lokalisasjon av tilbakefall av ALL er illustrert i tabell 4.

### **4.3 Hendelser hos pasienter med residiv av ALL**

Status ved siste oppfølging hos 63 pasienter med residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling deles i tre grupper; levende med pågående residiv, levende og frisk etter tilbakefall, eller død etter tilbakefall. I vår populasjon lever fire barn (6%) med residiv, 26 barn (41%) lever og er ferdigbehandlet for sitt residiv, imens 33 barn (53%) er døde etter tilbakefall av ALL. Blant de 33 barna som døde etter residiv av ALL var det registrert sykdomsrelatert dødsfall hos 13 barn (40%). Åtte barn (24%) hadde registrert terapirelatert død, fem barn (15%) hadde sykdoms- og terapirelatert dødsfall, mens syv barn (21%) hadde annen eller ukjent årsak relatert til død. Tabell 5 viser oversikt over status ved siste oppfølging og dødsårsaker hos 63 barn med residiv av ALL.

Mediantid fra diagnose av ALL til residiv av ALL var henholdsvis 4,1 år for SR-gruppen, for IR-gruppen 3,3 år og for HR-gruppen 2,6 år. Kruskal-Wallis test for uavhengige variabler viser signifikant forskjell i tid fra diagnose av ALL til deteksjon av residiv for de ulike risikogruppene ( $p=0,00$ ). Parvis sammenlikning av de ulike risikogruppene viser statistisk signifikans for tid fra diagnose til residiv mellom HR-gruppen og IR-gruppen ( $p<0,01$ ). Det er statistisk signifikans mellom HR-gruppen og SR-gruppen ( $p=0,00$ ), men det er ingen statistisk signifikans for tid mellom diagnose og residiv for SR-gruppen og IR-gruppen ( $p=0,18$ ). Figur 3 illustrerer forskjeller i mediantid fra diagnose av ALL til deteksjon av residiv av ALL hos de ulike risikogruppene.

Mediantid fra diagnose til død for de ulike risikogruppene var henholdsvis 6,8 år for SR-gruppen, 6,2 år for IR-gruppen og 4,8 år for HR-gruppen. Kruskal-Wallis test for uavhengige variabler viser ingen statistisk signifikans i forskjell for tid fra diagnose til død mellom de ulike risikogruppene ( $p=0,25$ ). Figur 4 illustrerer forskjeller i mediantid fra diagnose av ALL til død etter residiv av ALL hos de ulike risikogruppene.

#### 4.4 Overlevelse ved residiv av ALL

Total 5-årsoverlevelse for 63 barn med residiv av ALL i Norge i perioden 1992-2016 var 50% (KI 95%: 43-57), 10-årsoverlevelse var 32% (KI 95%: 24-40). Det observeres at 15-årsoverlevelse var lik som for 10-årsoverlevelse.

Fem-års overlevelse for 63 barn etter residiv, fordelt på risikogrupper var for SR-gruppen 68% (KI 95%: 56-80), 47% for IR-gruppen (KI 95%: 35-59) og 34% for HR-gruppen (KI 95%: 24-44). Ti-års overlevelse for SR-gruppen er lik som 5-årsoverlevelse på 68%. Ti-års overlevelse for IR- gruppen er 23,4% (KI 95%: 12-34) og for HR-gruppen 23% (KI 95%: 13-33). Forskjellene i overlevelse for de ulike risikogruppene er statistisk signifikant (Log Rank,  $p < 0,05$ ). Overlevelse hos barn med residiv av ALL fordelt på de ulike risikogruppene er illustrert i figur 5.

Total 5-årsoverlevelse for populasjonen gruppert etter deteksjonsmetode var for rutinekontrollgruppen 40% (KI 95%: 31-49) og 62% (KI 95%: 52-72) for gruppen hvis residiv av ALL var oppdaget på en ikke-planlagt legetime. Ti-års overlevelse hos rutinekontrollgruppen var 23% (KI 95%: 13-33) og for ikke-planlagt legetime-gruppen var overlevelsen 42% (KI 95%: 28-56). Mediantid fra residiv av ALL til død var 3,6 år for rutinekontrollgruppa og 7,9 år for gruppa med ikke-planlagt legebeseøk. Det er ingen statistisk signifikans i forskjell i overlevelse relatert til deteksjonsmetode (Log Rank,  $p = 0,12$ ). Overlevelse hos barn med residiv av ALL gruppert etter deteksjonsmetode for residivet er illustrert i figur 6.

Total 5-årsoverlevelse for 63 barn med residiv av ALL relatert til symptomer på residiv var for gruppen som hadde tilstedeværende symptomer på residiv 52% (KI 95%: 45-59) og var for gruppen uten symptomer på residiv 22% (KI 95%: 2-42) 10-årsoverlevelse for gruppen med symptomer på residiv av ALL var 36% (KI 95%: 27-45) Det er ikke statistisk signifikans i forskjeller for overlevelse hos barn med symptomer sammenliknet med barn uten symptomer på residiv av ALL (Log Rank,  $p = 0,09$ ). Overlevelse hos barn med residiv av ALL fordelt på presenterende symptomer ved residiv er illustrert i figur 7.

## 5 Diskusjon

### 5.1 Pasientkarakteristika

Fordelingen av immunofenotype i den norske populasjonen med residiv av ALL i perioden 1992-2016 var 92% B-celle precursor ALL og 6,4% T-celle ALL, 1,4% hadde ukjent/annen immunofenotype. Disse resultatene er noe sammenliknbare med de gjeldende nordiske resultatene fra NOPHO ALL-2008 som viser at 86,8% har pre-B ALL og at 13,2% har T-celle ALL (28). Den ene pasienten med ukjent/annen immunofenotype kan ikke gjenfinnes i NOPHOs resultater, denne pasienten kan tilhøre en tidligere behandlingsprotokoll.

Kjønnsfordelingen i den norske populasjonen med tilbakefall av ALL viste 40% jenter og 60% gutter, dette var tilsvarende med NOPHOs resultater hvor det var 44,1% jenter og 55,9% gutter.

Fordelingen av risikogruppering for den nordiske og baltiske populasjonen var 49,5% i SR-gruppen, 34,9% i IR-gruppen og 14,7% i HR-gruppen (28). For den norske populasjonen av barn med residiv var 32% av pasientene initialt i SR-gruppen, 35% i IR-gruppen og 33% i HR-gruppen. Vi ser at den undersøkte populasjonen hadde en større andel barn i HR-gruppen og færre barn i SR-gruppen sammenliknet med NOPHOs materiale.

### 5.2 Diagnostikk av residiv

Residiv av ALL ble oppdaget på rutinekontroll hos 35 (56%) barn og ved ikke-planlagt legebesøk hos 28 (44%). Over 40% av residiv av ALL oppdages altså ikke ved rutinekontroll, men på bakgrunn av symptomer som leder til ekstra legekontakt utenom oppfølgingsprogrammet. Majoriteten av pasientene (87%) hadde symptomer på residiv ved diagnosedato. Mange hadde også symptomer på residiv i tiden før diagnose. Det bemerkes at det var en stor økning i symptomer i perioden mindre enn én uke før diagnosedag sammenliknet med ukene før diagnose. Dette kan forklares av det akutte og raske sykdomsforløpet ved ALL. De hyppigst forekomne symptomene var hematom/petekkier, ben- eller leddsmerte, feber, hepatosplenomegali, adenopati, blekhet, hodepine og fatigue. Flere av symptomene som ble registrert hos pasientene med residiv av ALL samsvarer med målrettet organundersøkelse i henhold til NOPHOs retningslinjer for rutinekontroller (20).

Mange barn i denne studien hadde også avvikende blodprøver ved diagnose og i tiden før diagnose av residiv av ALL. Flere barn hadde avvikende blodprøver >4 uker før diagnostisert

residiv. Det observeres også at det hos 30 barn ble oppdaget avvikende blodprøver mindre enn en uke før residiv. En til to uker før residiv ble det oppdaget avvikende blodprøver hos to pasienter. Den store forskjellen i når avvikende blodprøver oppdages kan være betinget i den raske utviklingen av sykdommen, men kan også skyldes ujevne intervaller for blodprøvetaking.

Seks barn med residiv oppdaget på rutinekontroll hadde avvikende blodprøver uten å ha symptomer eller tegn til residiv. Disse resultatene er uventede, da man forventet at flere skulle ha avvikende blodprøver som førte til diagnostikk av residiv på grunn av hyppige blodprøvetakinger i oppfølgingen. Noen av barna hadde avvikende blodprøvesvar helt fra vedlikeholdsbehandling av ALL ble seponert. Det kan da være at det er store avvik i blodprøveverdier eller en langsom utvikling av dårlige blodverdier som har ført til diagnostikk av residiv. Det var også mangelfulle journaler for blodprøvesvar som har gitt redusert kvalitet på materialet.

For ALL-2008 protokollen er total behandlingstid 2,5 år, mens det er 2 år eller 2,5 år for ALL-1992 og ALL-2000 protokollene (5, 7, 17). For videre diskusjon angis en felles behandlingstid på 2,5 år for den studerte populasjonen.

SR-gruppen hadde mediantid fra diagnose av ALL til residiv av ALL på 4,1 år, altså oppstod residivet cirka 1,5 år etter avsluttet vedlikeholdsbehandling. IR-gruppen hadde mediantid fra diagnose av ALL til residiv av ALL på 3,3 år, altså 0,8 år etter avsluttet vedlikeholdsbehandling, og for HR-gruppen oppstod residivet 2,6 år etter diagnose av ALL, altså 0,1 år etter avsluttet vedlikeholdsbehandling for ALL. I de nordiske oppfølgingsprogrammene har man fokusert på tett oppfølging de to første årene etter seponert vedlikeholdsbehandling for ALL, nettopp fordi risiko for residiv er størst i denne perioden. Det er HR-gruppen som får residiv raskest etter avsluttet behandling. HR-barna har ofte ufordelaktig cytogenetikk og faktorer som gir et mer alvorlig sykdomsbilde. Det kan tenkes at disse faktorene er med på å gi dårligere kurativ prognose

### **5.3 Overlevelse ved residiv av ALL**

Resultatene fra denne studien viser at norske barn behandlet for residiv av ALL har total 5-årsoverlevelse på 50% og 10-årsoverlevelse var 32%. De nordiske resultatene for barn med første residiv av ALL i perioden 1981-1986 viser total 10-årsoverlevelse på 33%, resultatene fra perioden 1992-2001 viser 5-årsoverlevelse på 45% ( $\pm 3\%$ ), og for perioden 2002-2011 var 5-årsoverlevelse 58% ( $\pm 3\%$ ) (6, 25). Undersøkelser fra den internasjonale ALL-REZ BFM

90 protokollen for 525 barn med residiv av ALL, behandlet på 90-tallet viser at denne populasjonen hadde 10-årsoverlevelse på 36 ( $\pm$  2%) (29).

De norske resultatene for 5-årsoverlevelse er bedre enn de nordiske resultatene for perioden 1992-2001, men den nordiske populasjonen har bedre overlevelse i perioden 2002-2011. Sammenliknet med resultatene fra ALL-REZ BFM 90 hadde den norske populasjonen noe dårligere 10-årsoverlevelse. Populasjonen i denne studien var liten og for flere av pasientene er oppfølgingstiden kort, noe som kan påvirke resultatene sammenliknet med større studier med lengre observasjonstid. Jevnt over samsvarer de norske resultatene med de nordiske og internasjonale resultatene.

Resultatene fra denne studien viser 5-årsoverlevelse på 40% for barn med residiv av ALL oppdaget på rutinekontroll og 62% hvis residiv av ALL var oppdaget på en ikke-planlagt legetime. Ti-årsoverlevelse hos rutinekontrollgruppen var 23% og for ikke-planlagt legetimegruppen var overlevelsen 42%. Mediantid fra residiv av ALL til død var 3,6 år for rutinekontrollgruppa og 7,9 år for gruppa med ikke-planlagt legebesøk.

Det observeres en stor forskjell i 5- og 10-årsoverlevelse hos pasientene, der gruppa hvis residiv av ALL var oppdaget ved en ikke-planlagt legekontakt har betydelig høyere overlevelse sammenliknet med gruppa der residiv var oppdaget ved rutinekontroll. Det er også en stor forskjell i mediantid fra residiv til død, der det skiller flere år mellom de to ulike gruppene. Årsakene til den observerte, ikke-signifikante forskjellen i overlevelse mellom de to deteksjonsgruppene kan skyldes viktige egenskaper ved den enkelte pasientens leukemisykdom. Det kan tenkes at noen pasienter har spesielle faktorer som fører til en raskere utvikling av ALL med akutte symptomer, mens andre pasienter har egenskaper som gjør at leukemien observeres som avvik på en rutineblodprøve. Viktige faktorer vil være den leukemiske klon, predisponerende ALL-syndrom (eksempelvis Morbus Down), genetiske variasjoner og behandlingsprotokoll benyttet ved initial leukemibehandling. Det var dog statistisk vanskelig å justere for alle disse egenskapene på grunn av en liten populasjon og mange ulike variabler.

Det fremkommer av resultatene at det er barna med residiv oppdaget ved et ikke-planlagt legebesøk som har best overlevelse. Disse resultatene samsvarer med funnene fra Gandhi et Al., Ariffin et Al. og Rubnitz et Al. hvor man konkluderte med at de fleste residiv ble diagnostisert hos barn med symptomer på residiv av ALL og at rutinekontroller og blodprøver

hadde liten verdi (22-24). I studiene til Gandhi et Al. og Rubnitz et Al. kunne man ikke konstatere forskjell i overlevelse hvis residiv var diagnostisert på en rutinekontroll sammenliknet med residiv påvist på bakgrunn av symptomer på residiv.

Årsakene til overnevnte forskjeller i overlevelse hos de to ulike deteksjonsgruppene kan være mange. I den studerte populasjonen hadde 27 barn symptomer på tilbakefall av ALL ved tidspunkt for rutinekontroll. En årsaksforklaring kan være at barnet har symptomer eller plager som kan tyde på tilbakefall av residiv, men at man valgte å vente med legekontakt dersom rutinekontrollen var nært forestående. Kanskje kan utsettelse av legekontakt være med på å bidra til dårligere prognose, da nødvendig behandling utsettes. Det er også observert i løpet av datainnsamlingen at flere barn hadde symptomer, plager eller avvikende blodprøver over lang tid før residivet ble oppdaget. Vurderinger for når en skal igangsette utredning for mistenkt residiv kan være vanskelig.

En annen årsak til forskjell i overlevelse mellom de to deteksjonsmetodene kan være at noen av barna i studien (n=8) med residiv oppdaget ved rutinekontroll ikke hadde symptomer på leukemi. Det kan igjen ha ført til lengre tid før deteksjon av tilbakefall og dårligere prognose. Barna uten symptomer på residiv av ALL ved diagnostidspunkt for residiv hadde 5-årsoverlevelse på 22% og barna med symptomer på leukemi hadde 52% overlevelse.

Mediantid fra diagnose til død var henholdsvis 6,8 år for SR-gruppen, 6,2 år for IR-gruppen og 4,8 år for HR-gruppen. Det er imidlertid ingen statistisk signifikans i forskjell for tid fra diagnose til død. Vi ser at barna som ved diagnose ALL var i SR-gruppen har betydelig bedre 10-årsoverlevelse sammenliknet med IR- og HR-gruppen. Barna i IR- og HR-gruppen har nesten identiske resultater. Det er tydelig at barna i SR-gruppen har gunstige faktorer som leder til bedre utfall også etter residiv. Barna i SR-gruppen har bedre 10-årsoverlevelse og lengre tid fra diagnose til død sammenliknet med IR- og HR-gruppen. Det observeres imidlertid at IR- og HR-gruppen har lik 10-årsoverlevelse.

## **5.4 Metodologiske vurderinger**

En styrke ved denne populasjonsbasert studien er at alle norske barn behandlet etter NOPHOS protokoller, med residiv av ALL etter endt vedlikeholdsbehandling helt fra 1992 er inkludert. En annen sterk side ved denne studien er NOPHOS database i seg selv, hvor det foreligger prospektiv registrering av materiale før det foreligger utfall i populasjonen. For disse

variablene har man unngått svarbias fordi det foreligger fullstendig data for pasientene behandlet for ALL i Norge.

Oppfølgingstiden er lang for protokollene fra 1992 og 2000, slik at det er mulig å fange opp klart definerte endepunkter som død og tilbakefall hos pasientene. For ALL-2008 protokollen er det ikke lang nok oppfølgingstid, og man kan derfor vente flere residiv og andre hendelser i fremtiden for pasientene i denne populasjonen. I studien valgte vi også å ekskludere pasienter med SMN for å ha et utvalg som kun representerte residiv av ALL. Det kan tenkes at resultatene fra SMN-gruppen ville påvirket de endelige resultatene i studien, da barna med SMN ofte har hematologiske maligne sykdommer som er forbundet med dårlig prognose.

En svakhet ved denne studien er at det er gjort retrospektiv datainnsamling for legekontakt og rutinekontroller i perioden før detektert tilbakefall av ALL. Studiepopulasjonen er dessuten liten. Mange av barna manglet i tillegg legejournaler fra rutinekontroller og blodprøvesvar i perioden før diagnostisering av tilbakefall av ALL. Undersøker i studien har heller ikke vært blindet for utfall hos pasientene i populasjonen.

## **6 Konklusjon**

Resultatene fra denne studien viser at over 40% av residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling ikke fanges opp ved rutinekontroll. Samtidig hadde 87% av populasjonen symptomer på leukemi ved diagnosetidspunkt for residiv av ALL. Den norske pediatrike ALL-populasjonen har overlevelse som i stor grad samsvarer med internasjonale resultater. Det er behov for videre studier av populasjonen med residiv av ALL for å vurdere rutinekontrollenes betydning ved overlevelse og diagnostikk av residiv av ALL.

## Referanseliste

1. Zeller B. Årsrapport 2017 Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft. Kreftregisteret; 2017.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt behandlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn. 2017 10.01.2017.
3. Sawyers CL, Denny CT, Witte ON. Leukemia and the disruption of normal hematopoiesis. *Cell*. 1991;64(2):337-50.
4. Gustafsson G, Garwicz S, Hertz H, Johansson G, Jonmundsson G, Moe PJ, et al. A population-based study of childhood acute lymphoblastic leukemia diagnosed from July 1981 through June 1985 in the five Nordic countries. Incidence, patient characteristics and treatment results. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76(5):781-8.
5. NOPHO. ALL Final protocol version 3b. Pediatric Oncology Research Unit, University Hospital, Rigshospitalet 2018.
6. 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.
7. 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.
8. Wisløff F, Gedde-Dahl T, Tjønnfjord G, Holte H. *Blodsykdommer*. 7. utgave ed: Gyndendal Norsk Forlag AS; 2014.
9. Fliedner TM, Graessle D, Paulsen C, Reimers K. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. *Cancer Biother Radiopharm*. 2002;17(4):405-26.
10. Passegue E, Wagers AJ, Giuriato S, Anderson WC, Weissman IL. Global analysis of proliferation and cell cycle gene expression in the regulation of hematopoietic stem and progenitor cell fates. *J Exp Med*. 2005;202(11):1599-611.
11. Aoyagi M, Furusawa S, Waga K, Tsunogake S, Shishido H. Suppression of normal hematopoiesis in acute leukemia: effect of leukemic cells on bone marrow stromal cells and hematopoietic progenitor cells. *Intern Med*. 1994;33(5):288-95.
12. Fragkandrea I, Nixon JA, Panagopoulou P. Signs and symptoms of childhood cancer: a guide for early recognition. *Am Fam Physician*. 2013;88(3):185-92.
13. Bernbeck B, Wuller D, Janssen G, Wessalowski R, Gobel U, Schneider DT. Symptoms of childhood acute lymphoblastic leukemia: red flags to recognize leukemia in daily practice. *Klin Padiatr*. 2009;221(6):369-73.
14. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008;371(9617):1030-43.
15. Albertsen BK. NOPHO Annual Report 2020. 2020.
16. 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.
17. Gustafsson G, Söderhäll S. NOPHO - ALL 2000. 2001.
18. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2018;32(3):606-15.
19. Albertsen BK. NOPHO Annual Report 2019. 2019.
20. NOPHO. Final ALL2008 follow-up guidelines NOPHO.org2012 [Available from: [https://www.nopho.org/member\\_pages/member\\_area/treatment\\_protocols/all2008/Final\\_ALL\\_08\\_Follow-up\\_Late\\_Effects\\_guideline.pdf](https://www.nopho.org/member_pages/member_area/treatment_protocols/all2008/Final_ALL_08_Follow-up_Late_Effects_guideline.pdf)].



21. Karen Schow Jensen et al. Significance of early detection of relapse and second malignancies after cessation of treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. A population-based NOPHO study. In: NOPHO, editor. 2017.
22. 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.
23. 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.
24. Ariffin H, Lim HL. Surveillance blood counts for early detection of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45(2):229.
25. Schroeder H, Garwicz S, Kristinsson J, Siimes MA, Wesenberg F, Gustafsson G. Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based study of 315 patients from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *Med Pediatr Oncol.* 1995;25(5):372-8.
26. Oskarsson T SS, Arvidson J, Forestier E, Frandsen T L, Hellebostad M, Lähteenmäki P, Jónsson ÓG, Myrberg IH, Heyman M; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) ALL Relapse Working Group. Treatment-related mortality in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer.* 2017.
27. Brekke LTH. Overlevelse ved akutt lymfatisk leukemi hos barn og betydning av tidlig oppdagelse av tilbakefall etter avsluttet behandling: UiT Norges Arktiske Universitet; 2018.
28. Heyman M, Juhlin J, Tanskinen M. NOPHO Annual report 2018. 2018.
29. Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2339-47.

## Tabeller

**Tabell 1.** Pasientkarakteristika hos 63 norske barn med residiv av ALL i perioden 1992-2016

<b>Alder (år) ved diagnose ALL</b>	<b>Antall (prosent (%))</b>
1-4,99	40 (64%)
5-9,99	14 (22%)
10-14,99	9 (14%)
<b>Kjønn</b>	
Gutter	38 (60%)
Jenter	25 (40%)
<b>Immunofenotype</b>	
B-celle	58 (92%)
T-celle	4 (6,4%)
Annet/ukjent	1 (1,6%)
<b>Mb. Down</b>	
Ja	4 (6%)
Nei	59 (94%)
<b>Endelig risikogruppering ved ALL</b>	
NOPHO SR	20 (32%)
NOPHO IR	22 (35%)
NOPHO HR	21 (33%)
<b>Endelig behandlingsprotokoll benyttet ved ALL</b>	
NOPHO SR	19 (30%)
NOPHO IR	23 (37%)
NOPHO HR	21 (33%)
<b>Residiv av ALL fordelt på behandlingsperioder</b>	
NOPHO-1992	33 (52%)

NOPHO-2000	22 (35%)
NOPHO-2008	8 (13%)

NOPHO: Nordisk forening for pediatrik hematologi og onkologi, SR: standard risiko, IR: intermediaer risiko, HR: høyrisiko, iInkluderer norske barn i alderen 1-14.99 år i perioden 1992-2008 og barn i alderen 1-17.99 år i perioden 2009-2016.

**Tabell 2.** Deteksjonsmetode av residiv hos 63 barn i Norge med residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling i perioden 1992-2016<sup>1</sup>

<b>Påvisning av residiv ved</b>	<b>Antall (Prosent (%))</b>
Ikke-planlagt legekontakt, med symptomer på residiv av ALL	28 (44%)
Rutinekontroll	35 (56%)
<b>Undersøkelse og deteksjonsmetode av residiv ved rutinekontroll</b>	
Blodprøver (med symptomer på rutinekontrolltidspunkt)	11 (31%)
Blodprøver (uten symptomer på rutinekontrolltidspunkt)	6 (17%)
Klinisk undersøkelse (med symptomer på rutinekontrolltidspunkt)	16 (46%)
Klinisk undersøkelse (uten symptomer på rutinekontrolltidspunkt)	2 (6%)
Totalt antall barn med symptomer på residiv av ALL på rutinekontrolltidspunkt	27 (77%)
Totalt antall barn med symptomer på residiv av ALL ved diagnosetidspunkt	55 (87%)

ALL: akutt lymfatisk leukemi, iInkluderer norske barn i alderen 1-14.99 år i perioden 1992-2008 og barn i alderen 1-17.99 år i perioden 2009-2016

**Tabell 3.** Blodprøvesvar hos 63 norske barn med residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling, blodprøver tatt ved diagnosedag eller senest fire dager før påvisning av tilbakefall av ALL<sup>1</sup>.

<b>Leukocytter</b>	<b>Antall (prosent (%))</b>
≥150x10 <sup>9</sup> /L	1 (1,5%)
<150x10 <sup>9</sup> /L, ≥100x10 <sup>9</sup> /L	1 (1,5%)
<100x10 <sup>9</sup> /L	49 (78%)
Mangler svar på leukocytter	12 (19%)
<b>Nøytrofile granulocytter</b>	
≥1,5x10 <sup>9</sup> /L	20 (32%)
<1,5x10 <sup>9</sup> /L	27 (43%)
Mangler svar på nøytrofile	16 (25%)
<b>Lymfocytter</b>	
≥1,0x10 <sup>9</sup> /L	29 (46%)
<1,0x10 <sup>9</sup> /L	18 (29%)
Mangler svar på lymfocytter	16 (25%)
<b>Trombocytter</b>	
≥150x10 <sup>9</sup> /L	21 (33,5%)
<150x10 <sup>9</sup> /L	31 (49%)
Mangler svar på trombocytter	11 (17,5%)
<b>Hemoglobin</b>	
≥10g/dL	39 (62%)
<10g/dL	11 (17%)
Mangler svar på hemoglobin	13 (21%)
<b>LD</b>	
≥320U/L	23 (37%)
<320U/L	5 (8%)
Mangler svar på LD	35 (55%)

LD: laktat dehydrogenase, 1Inkluderer norske barn i alderen 1-14.99 år i perioden 1992-2008 og barn i alderen 1-17.99 år i perioden 2009-2016

**Tabell 4.** Lokalisasjon av residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling hos 63 norske barn i perioden 1992-2016<sup>1</sup>.

<b>Residivtype:</b>	<b>Antall (prosent (%))</b>
BM isolert	38 (61%)
CNS	2 (3%)
Testis	2 (3%)
BM og CNS	11 (17%)
BM og testis	5 (8%)
BM og annen lokalisasjon	3 (5%)
Annen lokalisasjon	2 (3%)

BM: benmarg, CNS: sentralnervesystemet, 1Inkluderer barn i alderen 1-14.99 år i perioden 1992-2008 og barn i alderen 1-17.99 år i perioden 2009-2016

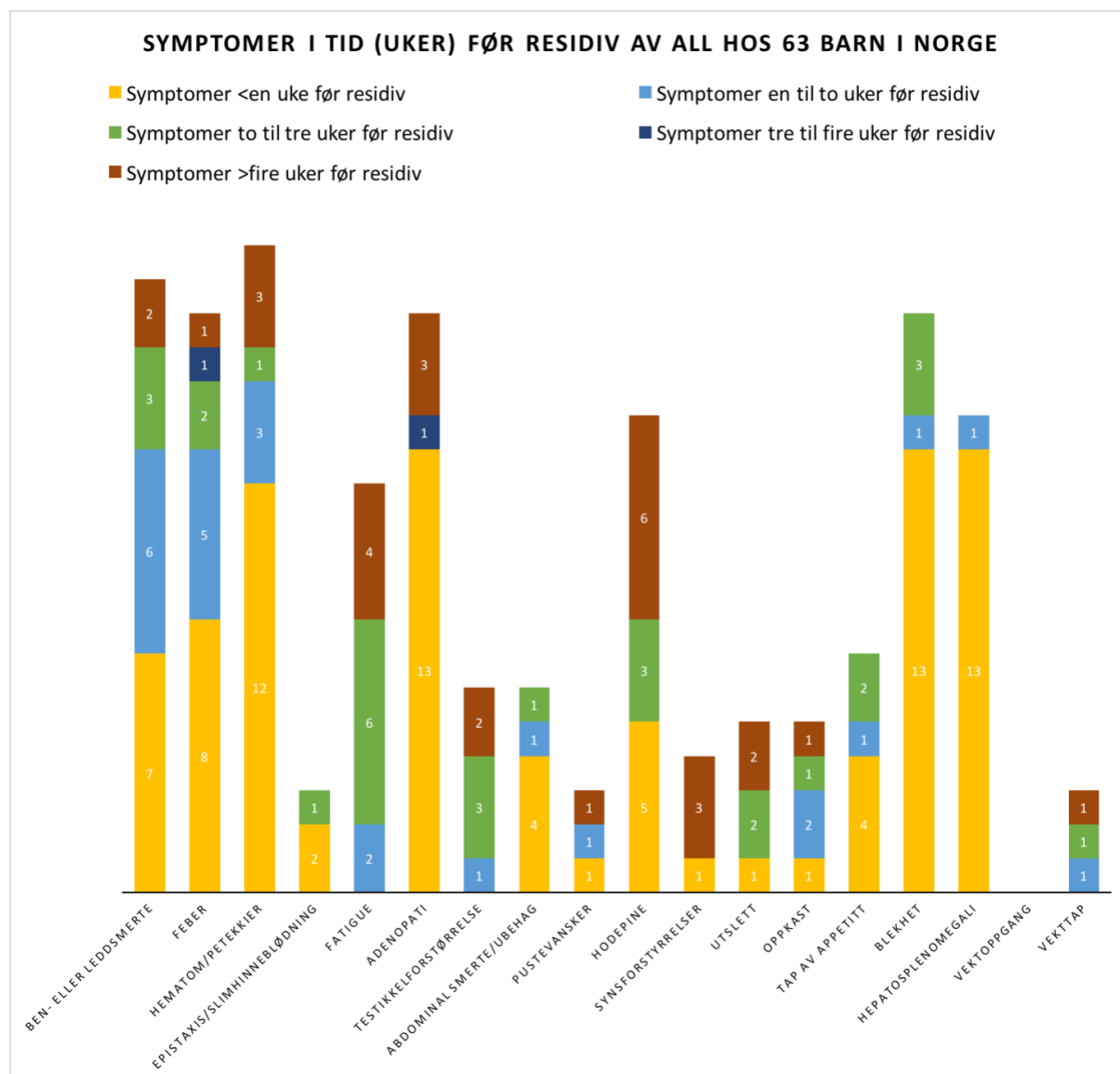
**Tabell 5.** Status ved sist oppfølging 63 norske barn med residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling og dødsårsaker hos 33 barn etter residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling for ALL<sup>1</sup>.

<b>Status</b>	<b>Antall (prosent(%))</b>
Levende med residiv av ALL	4 (6%)
Levende i CR $\geq$ 2	26 (41%)
Død etter residiv	33 (53%)
<b>Død relatert til:</b>	
Sykdomsrelatert død	13 (40%)
Terapirelatert død	8 (24%)
Sykdoms og terapirelatert død	5 (15%)
Annen/ukjent	7 (21%)

ALL: akutt lymfatisk leukemi, CR $\geq$ 2: komplett remisjon etter første residiv, GVHD: graft versus host disease = transplantat mot vert sykdom, Sepsis: blodforgiftning, 1Inkluderer norske barn i alderen 1-14.99 år i perioden 1992-2008 og barn i alderen 1-17.99 år i perioden 2009-2016

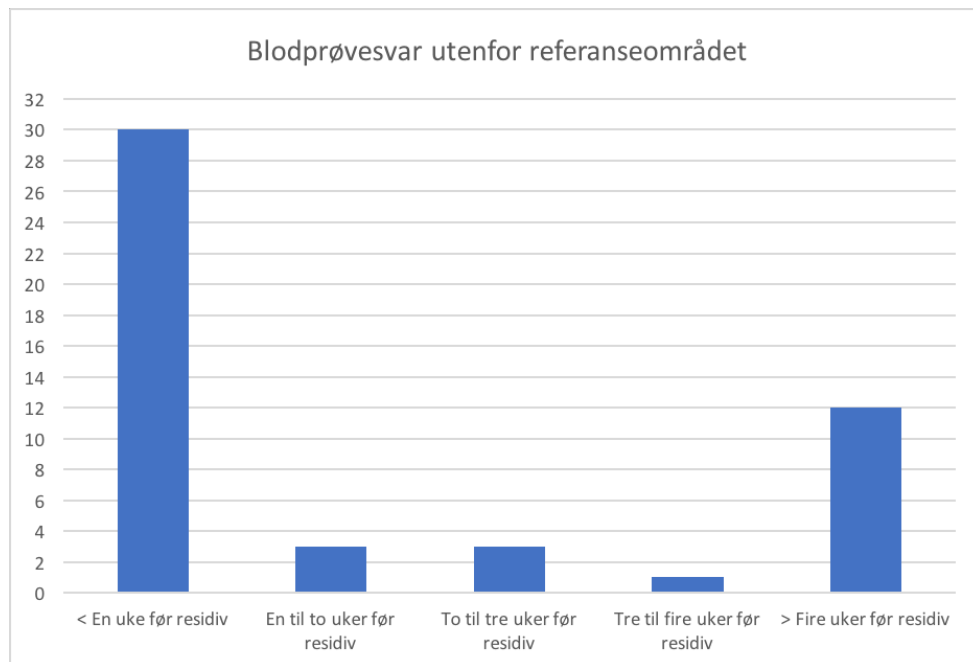
## Figurer

**Figur 1.** Symptomer tilstede hos 63 norske barn ved diagnose og i tiden før diagnose av residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling for ALL<sub>1</sub>



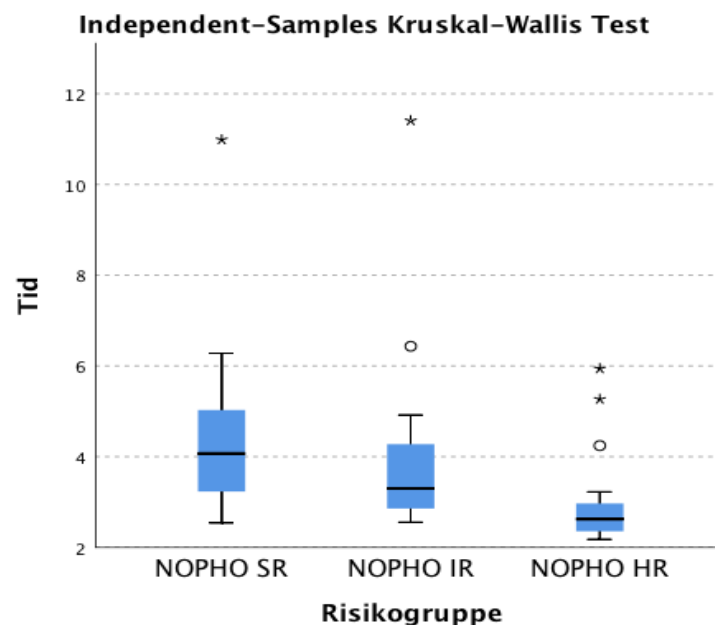
inkluderer norske barn i alderen 1-14.99 år i perioden 1992-2008 og barn i alderen 1-17.99 år i perioden 2009-2016

**Figur 2.** Avvikende blodprøver ved diagnose og i tiden før påvisning av residiv av ALL hos 63 norske barn med residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling for ALL<sup>1</sup>.



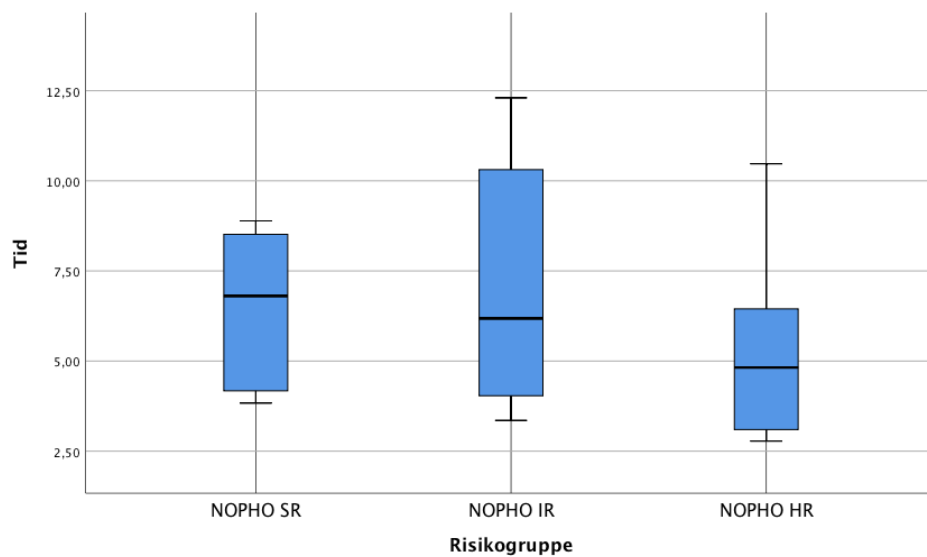
<sup>1</sup>Inkluderer norske barn i alderen 1-14.99 år i perioden 1992-2008 og barn i alderen 1-17.99 år i perioden 2009-2016

**Figur 3:** Mediantid fra diagnose av ALL til diagnose av residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling hos 63 norske barn, fordelt på risikogrupper<sup>1</sup>.



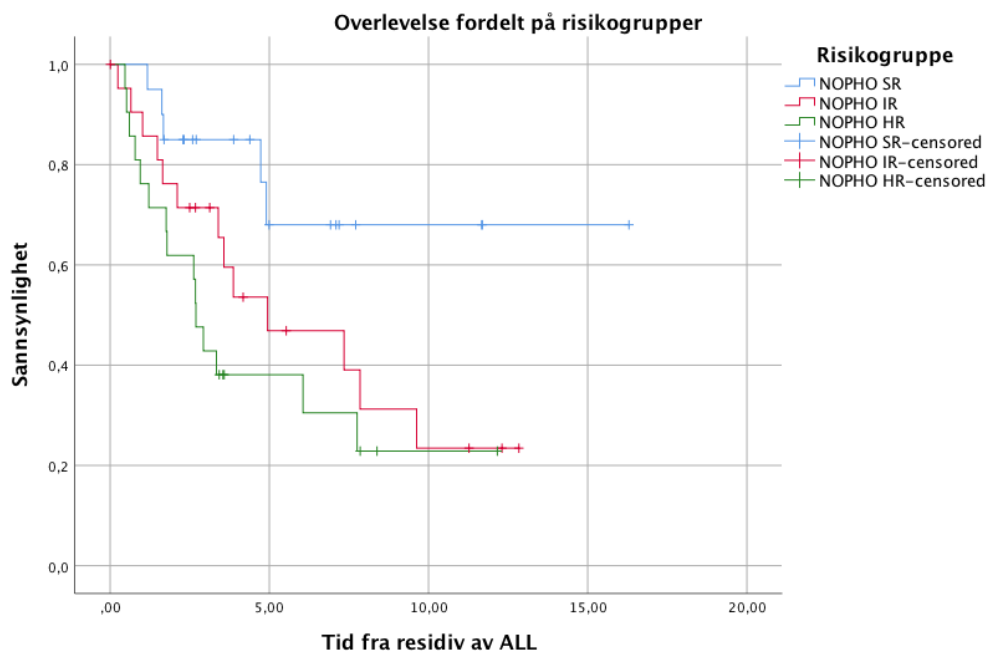
Tid angitt i år etter diagnose av ALL, ALL: akutt lymfatisk leukemi, SR: standard risiko, IR: intermediær risiko, HR: høyrisiko, <sup>1</sup>Inkluderer norske barn i alderen 1-14.99 år i perioden 1992-2008 og barn i alderen 1-17.99 år i perioden 2009-2016

**Figur 4:** Mediantid fra diagnose av ALL til død etter residiv av ALL fordelt på risikogrupper hos norske barn med residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling for ALL<sub>1</sub>



Tid angitt i år fra diagnosetidspunkt for ALL og frem til død av residiv av ALL, ALL: akutt lymfatisk leukemi, SR: standard risiko, IR: intermediær risiko, HR: høyrisiko. Inkluderer norske barn i alderen 1-14.99 år i perioden 1992-2008 og barn i alderen 1-17.99 år i perioden 2009-2016

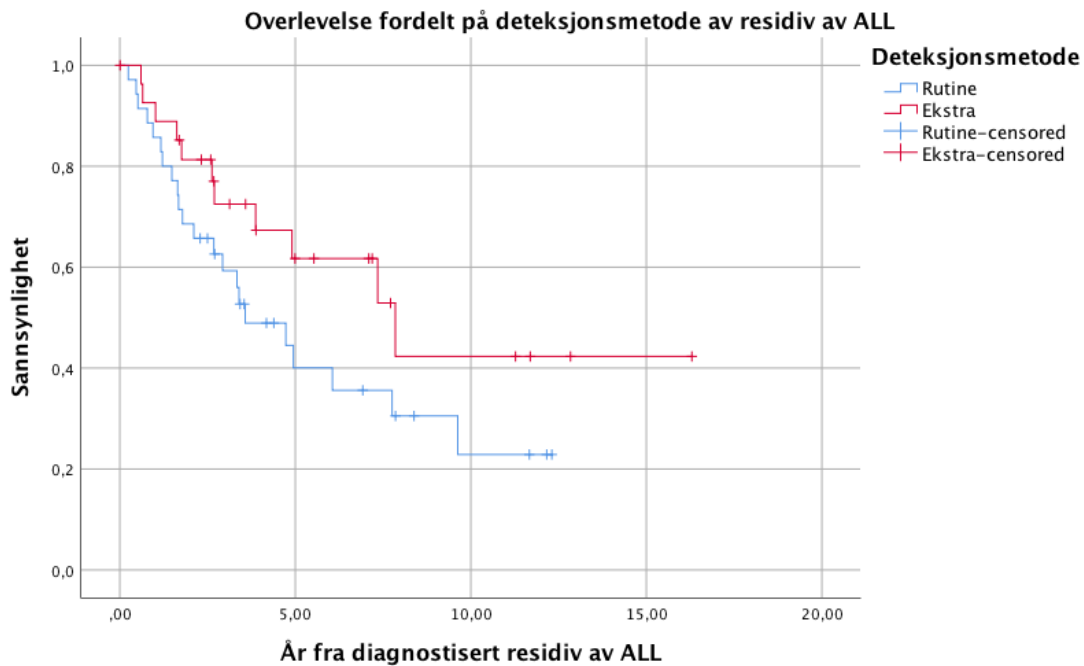
**Figur 5.** Overlevelse hos 63 norske barn med residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling for ALL, fordelt på risikogrupper<sub>1</sub>



Tid er angitt i år fra diagnostisert residiv av ALL og til død, ALL: akutt lymfatisk leukemi, SR: standard risiko, IR: intermediær risiko, HR: høyrisiko. Inkluderer norske barn i alderen 1-14.99 år i perioden 1992-2008 og barn i alderen 1-17.99 år i perioden 2009-2016

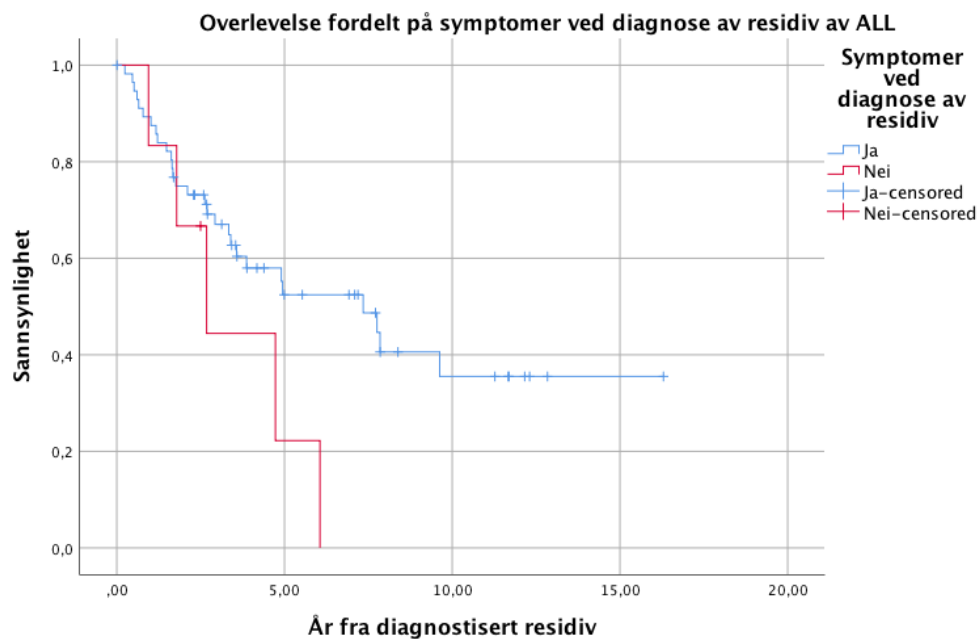


**Figur 6.** Overlevelse hos 63 norske barn med residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling for ALL fordelt på deteksjonsmetode av residivet.



Tid er angitt i år fra diagnostisert residiv av ALL og til død, Rutine: residiv av ALL oppdaget ved rutinekontroll, Ekstra: residiv av ALL oppdaget ved et ikke-planlagt legebesøk, inkluderer norske barn i alderen 1-14.99 år i perioden 1992-2008 og barn i alderen 1-17.99 år i perioden 2009-2016

**Figur 7.** Overlevelse hos 63 norske barn med residiv av ALL etter seponert vedlikeholdsbehandling for ALL, fordelt på presenterende symptomer på ALL ved diagnostisert residiv av ALL



Tid angitt i år fra diagnostisert residiv og til død, inkluderer norske barn i alderen 1-14.99 år i perioden 1992-2008 og barn i alderen 1-17.99 år i perioden 2009-2016

## Vedlegg

### Utredning og diagnostikk av ALL hos barn i henhold til protokollen ALL-2008

#### Blodprøver:

- Hb, LPK med differensialtelling, TPK, retikulocytter, Na, K, Ca, F, kreatinin, SR, CRP, albumin, bilirubin, ALP, ALAT, ASAT, LD, urat, glukose, pro-BNP, APTT, INR, fibrinogen, blodtyping
- Serologi: HIV, HSV, CMV, EBV, Hepatitt A, B og C
- Vevstyping av pasienter som kan være aktuelle for allo-HSCT
- TPMT genotype

#### Benmargsundersøkelse:

- Mikroskopi, morfologisk undersøkelse
- Immunofenotyping og bestemmelse av MRD-profil
- DNA-index
- Genetiske analyser inklusive karyotyping, molekulærgenetiske analyser og FISH

#### Klinisk undersøkelse:

- Generell klinisk undersøkelse
- Palpasjon av lymfeknutestasjoner, lever, milt og testikler

#### Spinalvæskeundersøkelse:

- Celletelling
- Cytologi

#### Radiologi:

- Røntgen thorax, CT-thorax dersom T-celle ALL
- MR cerebri dersom mistenkt cerebral affeksjon

#### Tilleggsundersøkelser:

- EKG
- Ekkokardiografi ved forhøyet pro-BNP
- Ultralyd av testikler ved testisaffeksjon

Vedlegg 1: Hb: hemoglobin, LPK: leukocytter, TPK: trombocytter, Na: natrium, K: kalium, Ca: kalsium, F: fosfat, SR: sedimentasjonsrate/senkingsreaksjon, CRP: c-reaktivt protein, ALP: alkalisk fosfatase, ALAT: alanin aminotransferase, ASAT: aspartat aminotransferase, LD: laktat dehydrogenase, pro-BNP: N-terminal pro-brain Natriuretisk peptid, APTT: aktivert partiell tromboplastintid, INR: internasjonal normalisert ratio protrombintid, HIV: Humant Immunsviktvirus, HSV: Herpes Simplex virus, CMV: Cytomegalovirus, EBV: Epstein-Barr virus, allo-HSCT: allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon, TPMT: tiopurinmetyltransferase, MRD: minimal residual disease, DNA: deoksyribonukleinsyre, FISH: fluorescence in situ hybridization, CT: computertomografi, T-celle ALL: akutt lymfatisk leukemi av T-celle precursor, MR: magnetresonanstomografi, EKG: elektrokardiogram.

## Kriterier for risikogruppering hos barn med ALL behandlet etter protokollen ALL-2008

Standard risiko	Ekkludert fra standard risiko dersom:
Må fylle alle kriterier: <ul style="list-style-type: none"><li>- B-celletype ALL</li><li>- WBC &lt;100</li><li>- Ingen CNS3 ved diagnose</li><li>- MRD &lt;10<sup>-3</sup> dag 29 og dag 79</li><li>- Ingen IR- eller HR-cytogenetikk</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pre-behandling med glukokortikosteroider eller antileukemisk behandling &gt;1 uke</li><li>- ALL-predisponerende syndrom</li><li>- Bilineær-celletype ALL</li><li>- Manglende MRD, eller MRD tatt ≥50 dager etter start kjemoterapi</li></ul>

### Intermediær risiko

Må oppfylle kriteriene for ett av punktene:

- B-celletype, WBC <100, MRD dag 29 ≥10<sup>-3</sup> og <5% dag 29, eller ingen dag 29 MRD resultat, ingen HR-kriterier
- B-celletype, WBC ≥100, MRD dag 29 <10<sup>-3</sup> og ingen HR-kriterier
- T-celletype, MRD dag 29 <10<sup>-3</sup>, ingen HR-kriterier
- CNS3 (med god ENS respons), ingen HR-kriterier
- Cytogenetikk dic(9;20), ic21amp, eller t(1;19), ingen HR-kriterier

### Høyrisiko

Må oppfylle minst ett av følgende kriterier:

- T-ALL eller WBC ≥100 x10<sup>9</sup>/L eller hypodiploiditet, eller MLL-rearrangering, og M3 benmarg d15
- B-celletype, WBC <100 x10<sup>9</sup>/L, og M2/3 benmarg dag 29 eller MRD ≥10<sup>-3</sup> dag 79
- T-celletype og/eller WBC ≥100 x10<sup>9</sup>/L, og MRD ≥10<sup>-3</sup> dag 29 eller manglende MRD.
- HR-cytogenetikk: hypodiploiditet, MLL-rearrangement ALL

Vedlegg 2: B-celletype ALL: akutt lymfatisk leukemi av B-celle precursor, WBC: white blood cells, MRD: minimal residual disease, CNS3: >5 celler per ul (x10<sup>6</sup>/L) cerebrospinalvæske som er kompatibel med leukemiske blaster eller hjernenervepåvirkning eller tegn til intrakraniell leukemi ved MR (magnetresonanstomografi) eller retinal involvering, IR: intermediær risiko, HR: høyrisiko, T-celletype ALL: akutt lymfatisk leukemi av T-celle precursor, dic(9;20): , ic21amp:intrachromosomal 21 AML1 amplifisering, t(1;19): translokasjon t(1;19)



<b>Referanse: Improving outcome through two decades in childhood ALL in the Nordic countries- the impact of high-dose methotrexate in the reduction of CNS irradiation.</b> G. Gustafsson, K. Schmiegelow, E. Forestier, N. Clausen, A. Glomstein, G. Jonnundsson, L. Mellander, A. Mäkiperänaa, R. Nygaard, U. M. Saarinen-Pihkala.			<b>Studiedesign:</b> Kohortestudie																																																					
<b>Formål</b>			<b>Grade - kvalitet</b> God, 4																																																					
<b>Materiale og metode</b>			<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>																																																					
<b>Formål</b> vurdere effekten av å suksessiv intensivere kjemoterapi, inkludert høydose Methotrexate, samt redusere CNS-bestråling hos barn som ble behandlet for ALL.	<b>Populasjon</b> Studien er populasjonsbasert og inkluderer alle barn <15 år diagnostisert med ALL fra juli 1981 til juni 1998 i de fem nordiske land (Norge, Sverige, Danmark, Finland, Island). Den totale populasjonen (n=2880) er delt i tre grupper etter periodene for endringer i terapi for ALL. Periode 1 fra juli 1981 til juni 1986 (n=832), periode 2 fra juli 1986 til desember 1991 (n=885) og periode 3 fra januar 1992 til juni 1998 (n= 1143). Leukemiene ble delt opp i ulike risikogrupper, standard risiko (SR), intermedierisiko (IR), høy risiko (HR) og infans. I 1992 ble HR-gruppen delt inn i HR-gruppe og veldig høy risikogruppe (VHR). Pasientene ble fulgt til første negative hendelse og for pasienter i kontinuerlig komplett remisjon ble oppfølgingen avsluttet 1. januar 2000.	<b>Resultater</b> Samlet EFS ved 5 år har økt fra 56.5 ± 1.7% fra periode 1, og 69.6 ± 1.5% ved periode 2, til 77.6 ± 1.4% i periode 3. Hovedforbedringene ble sett hos barn med ikke-HR-ALL. Hos HR-pasientene har bedringen vært moderat, spesielt hos barn med høye tall leukocytter (≥100 10 <sup>9</sup> /l) ved diagnose. Ved periode 3 fikk kun 10% av pasientene kranial bestråling i første remisjon, mens 90% av pasientene mottok intervaller med høydose Metotretaxat isolert eller kombinert med høydose Cytosin Arabinosid, i tillegg multiple intratekale injeksjoner Metotretaxat som CNS-tettet behandling. Denne endringen i behandling førte ikke til økt kumulativ insidens av CNS-recidiv. Kumulativ insidens av recidiv av ALL ble redusert fra 39% i periode 1 til 28% i periode 2, og ytterligere redusert til 21% for periode 3. Kumulativ insidens for beinmarg-recidiv har blitt kraftig redusert, men forbedringer er også sett i kumulativ insidens for isolert CNS recidiv, hvilket ble redusert fra 8.5% i periode 1 til <3% i periode 3. Isolert CNS recidiv var definert som recidiv kun i CNS, CNS recidiv inkluderte hvilket som helst recidiv hvor også CNS var involvert.	<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Er formålet klart formulert? JA</li> <li>Er gruppen rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA</li> <li>Var gruppen sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA</li> <li>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA</li> <li>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? JA</li> <li>Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? NEI</li> <li>Var studien prospektiv? JA, populasjonsbasert</li> <li>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA</li> <li>Er det utført frafallsanalyser? JA</li> <li>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA</li> <li>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? JA</li> <li>Tror du på resultatene? JA</li> <li>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? JA</li> <li>Annem litteratur som styrker/ svekker resultatene? JA</li> <li>Hva betyr resultatene for endring av praksis? Behov forbedret identifisering av pasienter med ikke-favorable risikofaktorer er nødvendig for å identifisere pasientene som må få oppgradert behandlingsintensitet.</li> </ul>																																																					
<b>Konklusjon</b> Siden 1992 har samlet kumulativ insidens av CNS-recidiv vært <5%, selv om kun 10% av pasientene (VHR-gruppe) mottok kranial bestråling i første remisjon, mens alle mottok multiple intratekale injeksjoner Metotretaxat og høydose Metotretaxat. Det er et høyt og suksessiv bedret utfall for ALL pasienter med favorable egenskaper ved behandling med Metotretaxat og reduksjon av kranial bestråling, dette indikerer at majoriteten av ALL pasientene kan ha kurabel sykdom.	<b>Inklusjonskriterier:</b> Barna måtte ha diagnosen ALL, diagnostisert på pediatrisk onkologisk senter i Norden med analyse av beinmargaspirat inkludert morfologi, immunofenotyping og cytogenetiske analyser av de leukemiske cellene.		<b>Hva diskuterer forfatterne som:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Styrke: Stor populasjon. Alle pasienter i Norden risikogrupper og behandlet likt etter gruppering. Resultatene korresponderer med tidligere studier</li> <li>Svakhet: Tidlige perioder kan preges av regionale og nasjonale forskjeller i behandling</li> </ul>																																																					
<b>Land</b> Sverige, Danmark, Island, Finland og Norge	<b>Statistiske metoder</b> Sannsynligheten for "event-free survival" (EFS) ble beregnet ved Kaplan-Meier metoden, og de ulike subgruppene ble sammenliknet for signifikans ved bruk av Mantel-Haenszel test. Hazard funksjon benyttet for å illustrere risiko for hendelser ved tid fra diagnose. Kumulativ insidens av recidiv var kalkulert i henhold til "one minus survival" metoden.	<table border="1"> <caption>Table 4 CNS targeted treatment and outcome in NOPHO-ALL 92 (intents excluded)</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2">Risk group</th> <th rowspan="2">No. of patients</th> <th colspan="4">CNS treatment</th> <th colspan="2">Cumulative incidence of CNS events (%)</th> </tr> <tr> <th>MTX (n)</th> <th>MTX (n=1)</th> <th>Cytarabine (n=1)</th> <th>Central RT</th> <th>CNS included</th> <th>CNS total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SR</td> <td>303</td> <td>13 (4)</td> <td>5 (2)</td> <td>0</td> <td>—</td> <td>0.0</td> <td>4.2</td> </tr> <tr> <td>IR</td> <td>303</td> <td>18 (6)</td> <td>5 (2)</td> <td>0</td> <td>—</td> <td>0.0</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>HR</td> <td>216</td> <td>18 (8)</td> <td>4 (2)</td> <td>2</td> <td>2 (2)</td> <td>2.7</td> <td>7.2</td> </tr> <tr> <td>VHR</td> <td>117</td> <td>21 (18)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>18 (15)</td> <td>5.1</td> <td>11.4</td> </tr> <tr> <td>All patients</td> <td>1109</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>18 (2)</td> <td>2.5</td> <td>4.7</td> </tr> </tbody> </table>	Risk group	No. of patients	CNS treatment				Cumulative incidence of CNS events (%)		MTX (n)	MTX (n=1)	Cytarabine (n=1)	Central RT	CNS included	CNS total	SR	303	13 (4)	5 (2)	0	—	0.0	4.2	IR	303	18 (6)	5 (2)	0	—	0.0	1.2	HR	216	18 (8)	4 (2)	2	2 (2)	2.7	7.2	VHR	117	21 (18)	0	0	18 (15)	5.1	11.4	All patients	1109	—	—	—	18 (2)	2.5	4.7
Risk group	No. of patients	CNS treatment				Cumulative incidence of CNS events (%)																																																		
		MTX (n)	MTX (n=1)	Cytarabine (n=1)	Central RT	CNS included	CNS total																																																	
SR	303	13 (4)	5 (2)	0	—	0.0	4.2																																																	
IR	303	18 (6)	5 (2)	0	—	0.0	1.2																																																	
HR	216	18 (8)	4 (2)	2	2 (2)	2.7	7.2																																																	
VHR	117	21 (18)	0	0	18 (15)	5.1	11.4																																																	
All patients	1109	—	—	—	18 (2)	2.5	4.7																																																	
<b>År datainsamling</b> 1981-1998																																																								

<b>Referanse: Long-Term Outcome in Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia After Time-Point and Site-of-Relapse Stratification and Intensified Short-Course Multidrug Chemotherapy- Results of Trial ALL-REZ BFM 90.</b> G.Tallen, R. Ratei, R. Mann, G. Kaspers, F. Niggli, A. Karachunsky, W. Ebell, G. Escherich, M. Schrappe, T. Klingebiel, R. Fenzlger, G. Henze, A. von Stackelberg.			<b>Studiedesign:</b> Kohortestudie
<b>Formål</b>			<b>Grade - kvalitet</b> Middels, 3
<b>Materiale og metode</b>			<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
<b>Formål</b> Forbedre prognosen for barn med recidiv av akutt lymfatiske leukemi (ALL) ved å stratifisere tid-til-tilbakefall- og lokalisasjon-av-tilbakefall, samt ved introduksjon av en tredje intensiv kjemoterapi (R3). Evaluere nye prognostiske elementer i en stor populasjonsbasert kohorte.	<b>Datamateriale og populasjon:</b> 525 barn med recidiv av ALL, stratifisert i risikogrupper, gruppe A for tidlig tilbakefall i beinmarg (BM), gruppe B sent BM-tilbakefall, og gruppe C for barna med isolert ekstramedullært tilbakefall. De fikk alternerende behandlinger med kort varighet av intensiv polykjemoterapi (I blokker, R1, R2, R3) og kranial/kraniospinal bestråling fulgt av vedlikeholdsbehandling. Blokk R3 (høydose Cytarabin og Etoposid) var introdusert for å forbedre utfallet sammenliknet med tidligere kontroll. Pasienter med tidlig BM eller T-ALL recidiv (poor prognosis group (PPG)) var også inkludert.	<b>Resultater</b> Sannsynligheten (og standardavvik) av pEFS og samlet overlevelse (pOS) ved 10 år var 0.30 ± .02 og 0.36 ± .02, respektivt. Det var signifikante forskjeller mellom ulike risikogrupper (pEFS <sub>A</sub> = .17 ± .03; pEFS <sub>B</sub> = .43 ± .04; pEFS <sub>C</sub> = .54 ± .06; pEFS <sub>PPG</sub> = .15 ± .03; log-rank P < .001). Pasienter i høyrisiko gruppe A og PPG fikk bedre utfall ved SCT enn ved kjemoterapi (pEFS = .33 ± .05 v 0.20 ± .05; P = .005). pEFS liknet resultatene fra studien ALL-REZ BFM 85/87 (.36 ± .03 v 0.37 ± .03; P = .419; PPG excluded). Tidspunkt for recidiv, lokalisasjon av recidiv, immunfenotype og stamcelletransplantasjon (SCT) var signifikante prediktorer av pEFS i multivariate analyser.	<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Formålet klart formulert? JA</li> <li>Er gruppen rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA</li> <li>Var gruppen sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA</li> <li>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA</li> <li>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? JA</li> <li>Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? NEI</li> <li>Var studien prospektiv? JA, populasjonsbasert</li> <li>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA</li> <li>Er det utført frafallsanalyser? JA</li> <li>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA</li> <li>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? JA</li> <li>Tror du på resultatene? JA</li> <li>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? JA</li> <li>Annem litteratur som styrker/ svekker resultatene? JA</li> <li>Hva betyr resultatene for endring av praksis? Man kan videreutvikle prognostiske strategigrupper for pasienter med recidiv av ALL, for å individuelt justere behandlingens intensitet.</li> </ul>
<b>Konklusjon</b> Over en tredel av pasientene med tilbakefall av ALL ble kurert. Hverken R3 eller adaptasjon av kjemoterapiens intensitet var kapabelt til å forbedre pEFS (probability of event-free survival) eller overgå prognostiske faktorer. Hos høyrisiko-pasienter behøves forbedring av induksjonsregimer i remisjonsfasen, allogen stamcelletransplantasjon bør anbefales til pasienter med andre komplette remisjon.	<b>Inklusjonskriterier:</b> I årene 1990-1995 ble 525 barn <19 år med første tilbakefall T-celle-ALL eller pre-B-celle-ALL inkludert i studien ALL-REZ BFM 90. Studien ble gjennomført på 80		<b>Hva diskuterer forfatterne som:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Styrke: Resultatene samsvarer med tidligere studier og litteratur. De fire prognostiske ulike strategigrupper, S1-S4. Dette kunne skapes på bakgrunn av tidligere rapporter og studiens samsvar med disse.</li> <li>Svakhet: Det er benyttet ny dosering for cytosinukabenyttelse. Bias kan være varierende rutine hos ulike senter, ulik fordeling av prognostiske utfall til en kohort, enkelte undergrupper hadde små populasjoner. Eksempelvis CNS-recidiv, hvor man ikke fant noen signifikant prognostisk faktor.</li> </ul>
<b>Land</b> Tyskland, Østerrike, Sveits, Nederland, Danmark og Russland	<b>Statistiske metoder:</b> Forskjeller i fordeling av kategoriske variabler mellom pasientgrupper ble undersøkt ved $\chi^2$ test, kontinuerlige variabler ble vurdert ved Mann-Whitney U eller Kruskal-Wallis tester. Log-rank test benyttet for å sammenlikne undergrupper. Multivariat Cox regresjonsanalyse og Wald test ble benyttet for å undersøke statistisk signifikans og uavhengige indikatorer for hendelse.		
<b>År datainsamling</b> 1990-1995			

Referanse: Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. K. Schmiegelow, E. Forestier, M. Hellebostad, M. Heyman, J. Kristinsson, S. Söderhäll, M. Taskinen. På vegne av Nordisk Forening for Hematologi og Onkologi (NOPHO).			Studiedesign: Kohortestudie
Formål	Materiale og metode	Resultater	Grade - kvalitet <b>God, 4</b>
			Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Vurdere resultatene fra ALL-1992 og ALL-2000 protokollene, samt beskrive aktuell behandlingsstrategi for barn med ALL.</p> <p><b>Konklusjon</b></p> <p>Totalt ble 75% av pasientene er kurert av første behandling, 83% er langtidsoverlevende. Senere hendelser er sjeldent, non-CNS (ekstramedullære) residiv er sjeldent. Forbedringer i kjemoterapi har redusert bruk av CNS-bestråling til &lt;10% og viste 5-års risiko for isolert CNS residiv til 2.6%. Post-induksjonsnivå av MRD har ført til forbedret risikostratifikering. Infant leukemi, høye leukocytall, T-linje immunofenotype, spesifikke translokasjoner og hypodiploiditet assosieres med lavere kurasjonsrater.</p> <p><b>Land</b></p> <p>Sverige, Danmark, Island, Finland og Norge</p> <p><b>År datainnsamling</b></p> <p>1992-2007</p>	<p><b>Populasjon:</b></p> <p>Barn i Norden (n=2668) behandlet etter NOPHOs ALL-1992 eller ALL-2000 protokoller er inkludert. Diagnose ALL bekreftet av morfologisk evaluering av benmargsutstryk i kombinasjon med immunofenotyping.</p> <p><b>Ekklusjonskriterier:</b> Pasienter med moden B-ALL.</p> <p>Populasjonen er gruppert etter behandlingsperiode: 1992-2001 for ALL-1992 og 2002-2007 for ALL-2000.</p> <p><b>Statistiske metoder:</b></p> <p>Overlevelse beregnet ved Kaplan-Meiers metode. Kumulativ risiko for residiv estimert ved Kalbfleisch og Prentice metode, utfall sammenliknet ved Gray's test. Cox proporsjonal hazard regresjonsanalyse benyttet for å identifisere uavhengige prognostiske faktorer for forskjeller i utfall. Non-parametriske metode benyttet for å sammenlikne fordelingen av parametre mellom undergrupper.</p>	<p>Hendelsesfri overlevelse ble signifikant forbedret i ALL-1992 protokollen (74.6 ± 1.1%) (Kumulativ risiko for isolert CNS og uansett CNS residiv var 2.6±0.4% og 4.8±0.5% ved 5 år, 2.7±0.4% og 5.0±0.6% ved 10 år for ALL-1992 protokollen.</p> <p>Det er sett en videre ikke-signifikant forbedring i overlevelse hos barn behandlet etter ALL-2000 protokollen.</p> <p>For ALL-2000 er 5-års overlevelse 79.4±1.5% og total overlevelse var 89.1±1.1%. Kumulativ risiko for isolert CNS og uansett CNR residiv var 2.7±0.6 og 4.8±0.8% ved 5 år.</p> <p>Pasienter med gjennomsnittlig leukocytverdier ved vedlikeholdsbehandling &lt;math&gt;3.5 \times 10^9/L&lt;/math&gt; hadde signifikant lavere risiko for residiv enn pasienter med høyere leukocytverdier (0.14±0.02 vs 0.21±0.03, P=0.03).</p> <p>CNS-sykdom ved diagnose var relatert til signifikant økt risiko for mislykket behandling. (P&lt;0.01) for begge kohortene.</p>	<p>Er formålet klart formulert? JA</p> <p>Er gruppen rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA</p> <p>Var gruppen sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? JA</p> <p>Er den som vurderte resultatene (endepunkt-ene) blindet for gruppetilhørighet? NEI</p> <p>Var studien prospektiv? JA, populasjonsbasert</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA</p> <p>Er det utført frafallsanalyser? JA</p> <p>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA</p> <p>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? JA</p> <p>Tror du på resultatene? JA</p> <p>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? JA</p> <p>Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? JA</p> <p>Hva betyr resultatene for endring av praksis? Viktig å utvikle behandlingsprotokoller slik at voksne kan oppnå opptil like gode overlevelsesrater som barn.</p> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Styrke:</b> Stor populasjon. Populasjonsbasert.</li> <li>• <b>Svakhet:</b> Behandling av ALL med en spesifikk protokoll mot en leukemisk klon med spesifikke mutasjoner hos en pasient med en spesiell genotype og fenotype. I studien er det ikke tatt høyde for napping av mutasjoner. Behov for videre studier av genomsævningsvariasjoner for å forstå mekanismer for behandlingsfeil og livstruende toksisiteter.</li> </ul>

