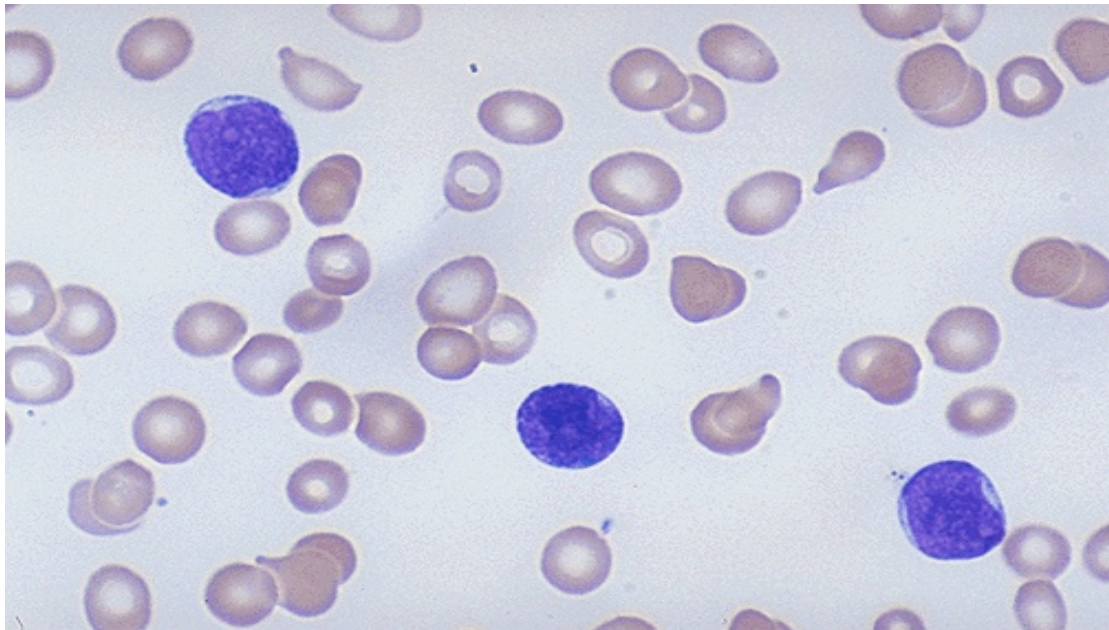


# Akutt lymfatisk leukemi hos barn i Nord-Norge i perioden 1981-2012

MED-3950 5. –årsoppgave – Profesjonsstudiet i Medisin ved Universitetet i Tromsø

Christina Johannessen og Hilde Vårtun, kull -08

Veileder: Prof. Dr. Med. Trond Flægstad, barneavdelingen, UNN Tromsø og  
Pediatrik forskningsgruppe, IKM, Helsefak, UiT



Blodbilde fra en pasient med ALL (1).

## Innholdsfortegnelse

<b>Sammendrag</b> .....	<b>3</b>
<b>Bakgrunn</b> .....	<b>4</b>
<i>Patofysiologi og klinikk</i> .....	4
<i>Registrering</i> .....	4
<i>Hensikt med studien</i> .....	4
<b>Materiale og metode</b> .....	<b>5</b>
<i>Pasienter</i> .....	5
<i>Diagnose</i> .....	5
<i>Risikogrupper</i> .....	5
<i>Behandling</i> .....	6
<i>Medikasjon</i> .....	6
<i>Senfølger</i> .....	6
<i>Design</i> .....	6
<i>Etikk og datamateriale</i> .....	6
<i>Behandling av datamateriale</i> .....	7
<b>Resultater</b> .....	<b>7</b>
<i>Pasientkarakteristika</i> .....	7
<i>Behandlingsforløp og –resultater</i> .....	8
<i>Overlevelse</i> .....	9
<b>Diskusjon</b> .....	<b>10</b>
<i>Pasientkarakteristika</i> .....	10
<i>Behandlingsforløp</i> .....	10
<i>Komplikasjoner</i> .....	10
<i>Overlevelse</i> .....	11
<i>Minimal residual disease (MRD)</i> .....	12
<i>Styrker ved studien</i> .....	12
<i>Svakheter ved studien</i> .....	12
<b>Konklusjon</b> .....	<b>12</b>
<i>Tabeller</i> .....	13
<i>Figurer</i> .....	18
<b>Referanser</b> .....	<b>23</b>

## Sammendrag

### Bakgrunn

Akutt lymfatisk leukemi (ALL) er den hyppigst forekommende kreftsykdommen hos barn. Nordisk forening for Pediatrisk Hematologi og Onkologi (NOPHO) startet i 1981 felles registrering av alle nye tilfeller av ALL hos barn i de fem nordiske landene. Siden 1991 har alle barn mellom 1-15 år med ALL blitt behandlet etter felles protokoll utarbeidet av NOPHO. Vi ønsker med denne studien å presentere behandlingsresultatene, spesielt overlevelse, for alle de nord-norske barna med diagnosen ALL, og sammenlikne dette med resultater fra resten av Norden.

### Metode

Data om ALL-pasientene i Norden innrapporteres til NOPHOs database årlig, etter informert samtykke fra pasient og pårørende. Sykehusene som har rapportert data er gitt tilgang til materialet vedrørende egne pasienter. På dette grunnlag fikk vi tilsendt data anvendt i denne studien fra NOPHOs sentrale database i Stockholm.

### Resultater

Fra 1981 til 2012 ble det diagnostisert 82 nye ALL-pasienter i aldersgruppen 0-15 år i Nord-Norge. Pasientene ble delt i risikogrupper på bakgrunn av kriterier ved diagnose og respons på behandling. Fem av de 82 var spedbarn, og ble behandlet etter egne interfantprotokoller. Av de 77 pasientene mellom 1 og 15 år var 31 i standardrisikogruppen (SR), 32 i intermediærrisikogruppen (IR) og 14 i høyrisikogruppen (HR). Av alle 82 pasienter hadde 69 pasienter pre-B-celle leukemi og tre hadde T-celle leukemi, mens det hos 10 ikke er kjent immunfenotype. Ingen hadde moden B-celle leukemi. En pasient døde tidlig i behandlingsforløpet. De resterende 81 kom alle i første remisjon. Tjuefem prosent fikk tilbakefall av sykdommen etter første remisjon, og residiver til beinmarg dominerte klart med 65 % av tilfellene. Tre av de fem spedbarna (60 %) lever i dag. Fem års overlevelse for barna mellom 1-15 år var 88 %, mens 10 års overlevelse var 86 %, og dette ligger på det samme nivå som resten av Norden.

### Konklusjon

Barn med ALL fra Nord-Norge har like gode behandlingsresultater som pediatriske ALL-pasienter fra resten av Norden. Disse resultatene er blant de beste i verden.

## Bakgrunn

Akutt lymfatisk leukemi (ALL) er den vanligste kreftform hos barn, og utgjør om lag 30 % av de maligne sykdommer i denne aldersgruppen (2). Etiologi er som oftest ukjent, men genetiske syndromer, som Downs syndrom og Fanconis anemi, assosieres med økt risiko for utvikling av sykdommen (3-5). Denne sykdommen var nærmest 100 % dødelig frem til 1960-tallet (3, 6), men nye og aggressive behandlingsmetoder har økt overlevelsen til 80-90 % (5, 7, 8). Bedret forståelse av sykdomsbiologien til ALL, avansert farmakologisk kreftbehandling, bedret støttebehandling, samt lærdom etter fra mange store internasjonale kliniske forskningsprosjekter har gjort dette mulig (7).

## Patofysiologi og klinikk

Akutt lymfatisk leukemi er disseminert sykdom utgående fra beinmargen, og har sitt utspring i klonal ekspansjon av umodne lymfatiske celler. Malign transformasjon kan opptre ved ulike stadier i lymfocytutviklingen (9). Det er modenhetsgraden av lymfocytforjengeren som danner basis for den leukemiske klonen som avgjør om sykdomsforløpet vil være av akutt eller kronisk art (9, 10). Mutasjon(er) som fører til ALL oppstår i utviklingstrinnet mellom lymfocytforstadium til umoden B-celle (pre-B celle) eller umoden thymocyt (9, 11, 12). Tidlige tegn og symptomer på sykdommen kan være uspesifikke, som tretthet og redusert allmenntilstand. Blekhet, infeksjoner og petekkier kan ses i sammenheng med anemi, nøytropeni og trombocytopeni, som følge av forskyvning i beinmargens cellerrekker. Ved progredierende sykdom kan det blant annet oppstå lymfoadenopati og hepatosplenomegali, eller affeksjon av sentralnervesystemet (CNS) i form av hodepine, kvalme og nakkestivhet. Hos gutter kan også testiklene affiseres (13).

## Registrering

I 1981 startet Nordisk forening for Pediatrisk Hematologi og Onkologi (NOPHO) felles registrering av alle barn under 15 år som fikk diagnosen ALL i Norge, Sverige, Finland, Danmark og Island. Siden 1992 har det vært felles behandlingsprotokoller for alle barn i alderen 1-15 år med ALL. Resultatene har vært gode, sett i relasjon til internasjonale (7). Dette gjelder også for de norske pasientene (14).

## Hensikt med studien

Hensikten med studien er å presentere behandlingsresultatene for alle barn i Nord-Norge som fikk diagnosen ALL i perioden 1981-2012, med spesiell vekt på overlevelse sammenliknet

med resten av Norge og Norden. I tillegg ønsker vi å undersøke om det var signifikant forskjell i overlevelse mellom pasienter i aldersgruppen 1-15 år i ulike diagnoseperioder, og for den samme gruppen i tre ulike risikogrupper. Vi gjør dette for å undersøke om et, i denne sammenheng, lite sykehus som Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN), kan gi de samme resultater som resten av Norden, og om det dermed er forsvarlig at denne behandlingen fortsetter her.

## **Materiale og metode**

### **Pasienter**

Samtlige barn under 15 år fra Nord-Norge som har fått diagnosen ALL i perioden 1981 til 2012 er inkludert i denne studien. Alle barna bodde i Nord-Norge på diagnosetidspunktet. De er alle blitt diagnostisert og fått oppstartsbehandling ved UNN, mens barneavdelingen ved Nordlandssykehuset har overtatt de fleste pasientene i standardrisiko- og intermediærrisikogruppene fra Nordland etter hvert.

### **Diagnose**

Diagnosen ALL ble basert på morfologisk undersøkelse av blod og beinmargsutstryk, kombinert med immunfenotyping av monoklonale antistoffer mot linjeassosierte antigener. Det ble gjort karyotyping av leukemiceller i beinmarg (cytogenetikk). I noen tilfeller ble det gjort in situ hybridisering og/eller PCR for påvisning av translokasjoner (7, 15).

### **Risikogrupper**

Pasientene ble delt inn i risikogrupper basert på kriterier ved diagnosetidspunkt og respons underveis i behandlingen. Faktorer som alder, antall leukocytter i perifert blod ved diagnosetidspunkt, immunfenotype, cytogenetiske forandringer i leukemicellene, organmanifestasjoner, samt respons på dag 29 av behandlingen avgjorde hvilken risikogruppe pasienten tilhørte (16).

Risikogruppene omfatter standardrisiko (SR), intermediærrisiko (IR), høyrisiko (HR), og spesielle grupper (7, 14-16). Oversikt over kriterier for inndelingen presenteres i tabell 1. Det er her tatt utgangspunkt i risikogruppeinndelingen for NOPHO ALL-1992. Risikoinndelingen for NOPHO ALL-2000 er tilnærmet lik (7). Risikoinndelingene for pasienter diagnostisert før

1992 og NOPHO ALL-2008 er noe forskjellig, men følger prinsipielt de samme retningslinjer.

## Behandling

Behandlingen for pasienter i aldersgruppen 1-15 år ble grovt sett delt i tre faser; induksjonsfasen, konsolideringsfasen og vedlikeholdsfasen, og fulgte protokollen utarbeidet av NOPHO fra 1992 (NOPHO ALL-1992 fra 1992-2001, NOPHO ALL-2000 fra 2002 til 2008, NOPHO ALL-2008 fra 2009). Her presenteres behandlingsopplegget for NOPHO ALL-1992. De andre behandlingsprotokollene har forholdsvis like opplegg (7, 15).

Induksjonsfasen hadde lik varighet for alle pasientene, fem uker, uavhengig av risikogruppe, og samtlige fikk intratekale injeksjoner med cytostatika med hensikt å forhindre CNS-leukemi. I konsolideringsfasen avhang valg av medikasjon og fasens varighet av hvilken risikogruppe pasienten tilhørte. HR-pasientene mottok blokkbehandling, som bestod av særlig toksiske cytostatikakurer. Vedlikeholdsfasen startet 20 uker etter oppstart av behandling for SR-gruppen, og etter 22 uker for IR-gruppen. I HR-gruppen startet denne fasen tre uker etter siste blokkbehandling. Behandlingsvarighet var med få unntak totalt 2,5 år fra diagnosetidspunkt (15). Spedbarn (barn < 1 år) tilhører en spesiell risikogruppe og ble behandlet etter egne protokoller (Interfantprotokoller).

## Medikasjon

Medikamentene omfattet cytostatika med ulike virkningsmekanismer, deriblant direkte skade av DNA eller DNA-syntese, eller ødeleggelse av mitoseprosessen. Det ble også benyttet kortikosteroider og asparaginase (16). I tillegg ble det gitt CNS-behandling til pasientene i høyrisikogruppen. Allogen stamcelletransplantasjon, SCT, ble tilbudt visse pasienter i høyrisikogruppen i første remisjon (7, 15).

## Senfølger

Det var kun alvorlige senfølger som ble rapportert til NOPHO-databasen.

## Design

Da antall pasienter er relativt lavt (n=82), er dette i all hovedsak en deskriptiv studie.

## Etikk og datamateriale

Alle data i det nordiske materialet er innrapportert til en sentral felles nordisk database for NOPHO ALL ved Karolinska Institutet/Universitetssjukhuset i Stockholm. Protokollene er

godkjent av nasjonale etiske komiteer, og det er gitt informert samtykke fra pasient/pårørende etter mønstre av Helsinki-deklarasjonen (7). Det er gitt samtykke til at hvert sykehus kan få tilgang til egne innrapporterte data. Vi fikk dermed tilsendt pasientmaterialet fra Stockholm, der pasientene var blitt anonymisert ved å erstatte navn med registreringsnummer i forkant. Det ble innrapportert ved diagnose, ved tilbakefall, sekundær kreft eller død. Alle data ble innrapportert minst årlig fram til 2012.

Datamaterialet er omfattende, med totalt 490 ulike variable. Vi har i vår studie inkludert diagnoseår, kjønn, alder, immunfenotype, philadelfiakromosom-positiv, risikogruppering, antall leukocytter ved første diagnosedag, karyotype, CNS-affeksjon, lymfo-ALL, mediastinal tumor, testispatologi, hypoplasi i beinmarg, oppnåelse av remisjon, antall residiver, lokalisasjon av residiver, dødsfall og registrerte dødsårsaker. Immunfenotype omfatter pre-B-celle-ALL, T-celle-ALL og moden B-celle-ALL. Remisjon er definert som under 5 % blaster i ikke-aplastisk beinmarg. MRD (minimal residual disease) ble ikke inkludert i denne studien, da det kun er i de senere år denne variabelen er registrert.

### **Behandling av datamateriale**

SPSS IBM Statistics 21 for Mac brukt for alle statistiske analyser. Kategoriske variabler er presentert i antall og prosentandel. Kurver for sannsynlighet for overlevelse er konstruert ved hjelp av Kaplan-Meiers metode. Alle tabeller er laget i Microsoft Word. Sammenlikning mellom grupper i overlevelseskurver er gjort med logrank-test. Nittifem prosent konfidensvaller (KI) for overlevelse er beregnet (17).

## **Resultater**

### **Pasientkarateristika**

I Nord-Norge ble totalt 82 pasienter i aldersgruppen 0-15 år blitt diagnostisert med ALL i perioden 1981-2012 (figur 1), henholdsvis 46 jenter (56 %) og 36 gutter (44 %). Det ble diagnostisert mellom ett til seks nye tilfeller årlig. Alders- og kjønnsfordeling er presentert i figur 2.

Ved diagnose var gjennomsnittlig (mean) alder 5,2 år. Det var en topp i aldersgruppen mellom to og fem år (figur 2). Av de 82 pasientene var 69 (84 %) av immunofenotype pre-B-

celle-ALL. Tre hadde T-celle-ALL. For de resterende 10 pasientene manglet immunofenotype i datamaterialet. Ingen hadde moden B-celleleukemi.

Samtlige 82 pasienter ble fordelt i risikogrupper. Fem av pasientene var under ett år ved diagnosetidspunktet, derav tre jenter og to gutter. Disse fem ble satt i en spesiell behandlingsgruppe (infantleukemi) og behandlet etter internasjonale Interfantprotokoller. Syttisju pasienter var mellom 1 og 15 år, og ble behandlet etter NOPHO-protokoller etter 1992. Før 1992 ble de behandlet etter forskjellige protokoller. Trettien av pasientene mellom 1 og 15 år falt innenfor standardrisikogruppen (SR), trettito i intermediaërrisikogruppen (IR) og fjorten i høyrisikogruppen (HR). Ingen av pasientene inngikk i ekstrahøyrisikogruppen. Alle pasientkarakteristika er oppsummert i tabell 2.

Ingen av pasientene hadde Philadelphiakromosomet. Tre av pasientene hadde Downs syndrom, to gutter og en jente, og en av pasientene hadde ichthyosis congenitale. Ved diagnosetidspunkt hadde tre av pasientene CNS-affeksjon, to hadde mediastinal tumor, en hadde lymfo-ALL. To hadde hypoplasi i beinmarg. Ingen hadde testisaffeksjon. Antall leukocytter ved diagnose varierte mellom 0,5 og  $950 \cdot 10^9$  per L, men halvparten av gruppen hadde under  $10 \cdot 10^9$  per L (tabell 2).

Median oppfølging fra diagnose til død, eller til 2012 for de som overlevde, var for SR-pasienter 9,0 år, for IR-pasienter 10,7 år og for HR-pasienter 5,1 år.

### **Behandlingsforløp og –resultater**

En av pasientene i aldersgruppen 1-15 år, en gutt med Downs syndrom, døde tidlig i behandlingsforløpet. De resterende 81 (99 %) kom alle i første remisjon. Ingen av pasientene ble bestrålt mot hjernen. CNS-profylakse bestod av høydoser cytostatika intravenøst og intratekalt, i tillegg ytterligere cytostatika til de høyeste risikogruppene. 61 pasienter (75 %) kom i komplett remisjon, og fikk aldri tilbakefall av sin sykdom.

Tjue av de 81 pasientene (25 %) fikk tilbakefall av sykdommen etter første remisjon. Tidspunktet for residiv var forskjellig i de ulike risikogruppene. I SR- og IR-gruppene var det få som fikk residiver under pågående behandling, de fleste residivene kom i løpet av de to første årene etter seponert behandling. I HR-gruppen kom residivene oftest under pågående behandling. Residiv til beinmarg alene dominerte klart, med 65 % av tilfellene (tabell 3).



Andre lokalisasjoner er CNS, alene eller i kombinasjon med beinmarg, og beinmarg i kombinasjon med testis eller andre uspesifiserte lokalisasjoner.

Sju pasienter døde etter første residiv (35 %). To av disse var spedbarn, en gutt og en jente. De døde henholdsvis av alvorlig progredierende sykdom og residiv til CNS. De resterende 13 pasientene kom alle i andre remisjon. Åtte av disse pasientene (63 %) fikk igjen nye residiver. Av disse fikk 38 % residiv til beinmarg alene, og 25 % til CNS alene. De resterende i kombinasjonsvarianter (tabell 4). Seks av disse pasientene (75 %) døde før de kom i ny remisjon. For skjematisk fremstilling av pasientforløpet, se figur 3. Alle registrert dødsårsaker er listet i tabell 5.

Tre av pasientene fikk sekveler i form av epilepsi. Ingen andre alvorlige senfølger ble rapportert.

## Overlevelse

Fem års overlevelse for de 77 pasientene i aldersgruppen 1-15 år var 88 % (95 % konfidensintervall (KI) 80-95). 10 års overlevelse var 86 % (KI 78-94), 15 års overlevelse var 83 % (KI 75-92) og 20 års overlevelse var 79 % (KI 70-88) (tabell 6). Pasientene i SR-gruppen hadde en 10 års overlevelse på 89 % (KI 78-100), IR-gruppen 90 % (KI 80-100) og HR-gruppen 70 % (KI 46-94). Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene ( $p=0,179$  ved logrank-test) (tabell 7, figur 4).

Overlevelse i relasjon til diagnoseår hos de 77 pasientene, og dermed tilhørighet til de respektive NOPHO-protokoller for behandlingstidsrommene, illustreres i figur 5. I perioden 1981-1991 var det totalt 25 pasienter mellom 1-15 år. For disse var det en fem års overlevelse på 84 % (KI 70-98), og 10 års overlevelse på 84 % (KI 70-98). For de 27 pasientene i tidsrommet 1992-2001 var det en fem års overlevelse på 92 % (KI 82-100), og 10 års overlevelse på 89 % (KI 73-100). For de 25 pasientene diagnostisert etter 2001 var det en fem års overlevelse på 87 % (KI 73-100) (tabell 7). Det var ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom diagnoseperiodene ( $p=0,974$  ved logrank-test).

Av de 82 pasientene diagnostisert med ALL mellom 1981-2012, levde tre av de fem spedbarna (60 %) og 65 av pasientene mellom 1-15 år (84 %) ved oppfølgingstidspunkt. Av

de totalt 77 som inngikk i NOPHO ALL-protokollen for barn mellom 1-15 år døde 12 barn (16 %) gjennom behandlingsforløpet, med kjønnsfordelingen åtte gutter og fire jenter.

## Diskusjon

Resultatene av denne studien viser at selv om det er få nye tilfeller av ALL hos barn i Nord-Norge hvert år, oppnår UNN meget gode behandlingsresultater for sine pasienter, og har siden 80-tallet hatt kurative resultater på nærmere 80 % gjennom hele tidsperioden

### Pasientkarakteristika

Det var en liten overvekt av jenter (56 %). Vi så en topp i aldersgruppen 2-5 år, som svarer til nasjonale resultater (14). Tre av pasientene hadde predisponerende genetikk i form av Downs syndrom. Da det er et populasjonsbasert materiale er det grunn til å tro at de nord-norske pasientene har de samme karakteristika som resten av Norden.

### Behandlingsforløp

Tilnærmet alle pasientene oppnådde første remisjon. En fjerdedel av pasientene fikk tilbakefall av sykdom. Det observeres, i samsvar med tidligere publiserte resultater, at residiv til beinmarg dominerte klart (7, 14). Residiv medførte et dødelig utfall hos en tredjedel av de rammede. Atter nye residiver forekom hos i overkant 60 %, og kun en fjerdepart av disse overlevde forløpet. Det viser at det er meget viktig å ha effektiv nok behandling for å kunne forebygge residiv, da overlevelsen faller dramatisk ved tilbakefall etter remisjon.

### Komplikasjoner

Barna med ALL gjennomgår meget toksiske cytostatikaregimer. Kombinasjonen av forskyvning i cellerekkenes grunnet blastekspansjon, og langvarig nøytropeni som følge av cytostatika, gjør dem høyst utsatt for komplikasjoner, deriblant alvorlige infeksjoner. Dette medfører krav til optimalisering av støttebehandlingen rundt pasienten, for at han eller hun skal klare å gjennomføre regimet, uten å samtidig få alvorlige senfølger. Gjennom revisjon av NOPHO-regimene har dette vært vektlagt (6, 15). For Tromsøpasientene var det tre rapporterte alvorlige senfølger av behandlingen, og kun to som døde av infeksjon i forløpet. Rapporteringen av senfølger er her en minimumsrapportering, og det er kjent at mange pasienter som overlever ALL plages med mindre sekveler uten at det er undersøkt her (5).

## Overlevelse

I denne undersøkelsen har vi vist at fem års overlevelse hos barn i alderen 1-15 år i Nord-Norge med ALL har vært 88 %, og ti års overlevelse har vært 86 %. Det har tidligere vært publisert nasjonale resultater for ti års overlevelse på 84 % for barn i samme aldersgruppe behandlet etter NOPHO-protokoll i perioden 1992-2000 (14). UNN Tromsø har altså hatt like gode resultater som på landsbasis.

En populasjonsbasert studie fra 1992 til 2007 som omfattet 2668 barn i de nordiske landene med akutt lymfatisk leukemi, behandlet etter NOPHOs protokoller, viste en fem års overlevelse på 88 % og at 75 % av pasientene kureres etter førstelinjebehandling (7). Førstelinjebehandling ved UNN har gitt nøyaktig samme utfall hos sin pasientgruppe, og tilnærmet like overlevelsesresultater.

Sammenlikner man resultatene med land som ikke følger NOPHO-protokollene, fremkommer det at overlevelse hos de nord-norske pasientene også her er tilfredsstillende.

Children's Oncology Group (COG) i USA har rapportert fra sine nyeste data i 2012 en fem års overlevelse på 92,3 % (6), mens publiserte tall fra ALL-BFM protokollen (Berlin-Frankfurt-Münster) fra Østerrike kan vise til en fem års overlevelse på 83 % (8). Fem års overlevelse for ALL har hatt stabil økning fra 10 % i 1960-årene, til rundt 80 % mot slutten av 80-tallet. COG har også vist en økning fra 83,7 % i 1990-1994 til 90,4 % i 2000-2005 (6).

I tidsperioden fra 1981-1991 hadde de nord-norske pasientene mellom 1 og 15 år fem års overlevelse på 84 %, fra 1992-2001 på 92 % og fra 2002 på 87 %. Det var ingen signifikant forskjell mellom de tre gruppene. Dette viser at den store fremgangen i behandlingen av ALL allerede var tatt i bruk i Tromsø tidlig på 1980-tallet. At det er noe lavere resultat i siste periode beror trolig på det lave antall pasienter som er i studien.

Vi har også vist at 84 % av pasientene fortsatt var i live ved oppfølgingstidspunkt, og 79 % av barna med ALL som tilhørte Nord-Norge i alderen 1-15 år var i live 20 år etter diagnosen ble stilt. Med de bedre resultatene de senere år kan vi regne med at over 80 % vil bli varig kurert av en sykdom som for noen tiår tilbake var å anse som uhelbredelig. Dette samsvarer også med resultatene til de resterende landene som behandler sine pasienter etter NOPHO-protokoller (7).

Andre internasjonale studier har konkludert med at samarbeidet gjennom utarbeidelsen av NOPHO-protokollene har gitt avkastning i form av nærmest identiske overlevelsesserater for de nordiske landene (7). Våre resultater samsvarer med dette.

### **Minimal residual disease (MRD)**

Måling av MRD er ett av de nyere element i den siste NOPHO-protokollens risikogruppeinndeling, og brukes som et hjelpemiddel for å kartlegge tidlig behandlingsrespons og videre behandlingsstrategi (6, 15, 18). Monitorering av MRD ved PCR for klonal immungenerearrangeringer, eller ved flowcytometrisk identifisering av leukemiske celler, har utviklet seg til å bli et av de viktigste hjelpemidler for å forutsi tilbakefall av sykdom. Det muliggjør dermed tilstrekkelig høyintensiv behandling for de pasientene som trenger det, samt identifisering av lavrisikogrupper som kan kureres av mindre intensiv terapi (19). Moderne diagnostiske hjelpemidler og en bedre forståelse av sykdommens biologi, muliggjør altså optimalisering av behandlingen til hvert enkelt individ (7). Dette medfører at behandlende institusjon i større grad unngår en over- eller under behandling av pasientene, og dermed senkes risikoene for residiver, samt for komplikasjoner som direkte følge av behandlingen. Siden vårt tallmateriale er så lite, og det kun er i de senere år MRD er blitt registrert, har vi valgt å ikke vektlegge denne variabelen i vår statistikk.

### **Styrker ved studien**

Dette er en populasjonsbasert undersøkelse som omfatter alle barn med ALL i Nord-Norge i perioden 1981-2012. Vi har kunnet sammenlikne resultatene med resten av Norden direkte, da de har fulgt tilsvarende system. Vi har 100 % oppfølgingsdata fra våre pasienter. Alle data er lagt inn i databasen suksessivt, i det minste en gang årlig.

### **Svakheter ved studien**

Vi har relativt få pasienter når en deler opp i risikogrupper eller tidsrom, slik at sammenlikninger må gjøres med forsiktighet.

### **Konklusjon**

Pediatrike pasienter med ALL i Nord-Norge får like bra behandling som i resten av Norge og Norden, og behandlingsresultatene er blant de beste i verden. Det er således høyst forsvarlig at UNN fortsetter å følge NOPHO-protokollen for sine ALL-pasienter.

## Tabeller

**Tabell 1:** Kriterier for inndeling i risikogrupper for barn mellom 1 og 15 år med ALL. Det er her brukt kriteriene for NOPHO ALL-1992 (14).

<b>Standard risiko (SR)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Alder mellom 2 og 10 år</li><li>➤ Leukocytter <math>&lt; 10 \cdot 10^9/l</math></li><li>➤ Ingen høyrisiko-kriterier</li></ul>
<b>Intermediær risiko (IR)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Alder mellom 2 og 10 år</li><li>➤ Leukocytter <math>10 - 50 \cdot 10^9/l</math></li><li>➤ Ingen høyrisiko-kriterier</li></ul> <p><i>eller:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Alder mellom 1 og 2 år, eller <math>\geq 10</math> år</li><li>➤ Leukocytter <math>&lt; 50 \cdot 10^9/l</math></li></ul>
<b>Høyrisiko (HR)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Alder <math>\geq 1</math> år</li></ul> <p><i>samt minst et av følgende kriterier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Leukocytter <math>\geq 50 \cdot 10^9/l</math></li><li>➤ Mediastinal tumor</li><li>➤ CNS- eller testisaffeksjon</li><li>➤ Translokasjoner (9;22), (4;11), (22q-)</li><li>➤ ”Slow responder”; &gt; 25 % blaster i beinmargen to uker etter behandlingstart</li></ul> <p><i>eller</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>&gt; 5 % lymfoblaster 4 uker etter behandlingstart</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ T-celleleukemi med andre høyrisikokriterier</li></ul>
<b>Spesielle grupper</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Spedbarn (<math>&lt; 1</math> år)</li><li>➤ Moden B-celleleukemi</li></ul>

**Tabell 2:** Pasientkarakteristika for 82 pasienter med ALL tilknyttet UNN i perioden 1981-2012.

<i>Alder (år)</i>	Antall	Prosentandel (%)
<1	5	6 %
1-<2	6	7 %
2-<10	59	72 %
≥10	12	15 %
<i>Kjønn</i>		
Gutt	36	44 %
Jente	46	56 %
<i>Immunofenotype</i>		
T-celle	3	4 %
B-precursor	69	84 %
Moden B	0	0 %
Mangler	10	12 %
<i>Behandlingsrisikogrupper</i>		
SR	31	38 %
IR	32	39 %
HR	14	17 %
Infant	5	6 %
<i>Leukocytter dag 1 (<math>\cdot 10^9</math> per L)</i>		
< 10	41	50 %
10-20	13	16 %
20-50	14	17 %
50-100	3	4 %
> 100	10	12 %
Mangler	1	1 %

**Tabell 3:** Antall og lokalisasjon av første residiv (tilbakefall etter første remisjon).

<b>Lokalisasjon</b>	<b>Antall</b>	<b>Prosentandel (%)</b>
<b>BM</b>	13	65 %
<b>CNS</b>	3	15 %
<b>BM+CNS</b>	2	10 %
<b>BM+testis</b>	1	5 %
<b>BM+annen lokalisasjon</b>	1	5 %
<b>Total</b>	20	100 %
<b>Ikke residiv</b>	62	
<b>Total</b>	82	

(BM = beinmarg, CNS = sentralnervesystemet, testis = testikler)

**Tabell 4:** Antall og lokalisasjon av andre residiv (tilbakefall etter andre remisjon).

<b>Lokalisasjon</b>	<b>Antall</b>	<b>Prosentandel (%)</b>
<b>BM</b>	3	38 %
<b>CNS</b>	2	25 %
<b>BM+testis</b>	1	13 %
<b>BM+CNS+testis</b>	1	13 %
<b>Annen lokalisasjon (ikke spesifisert)</b>	1	13 %
<b>Total</b>	8	100 %
<b>Ikke residiv</b>	74	
<b>Total</b>	82	

(BM = beinmarg, CNS = sentralnervesystemet, testis = testikler)

**Tabell 5:** Oversikt over registrerte dødsårsaker.

<b>Dødsårsak</b>	<b>Antall</b>	<b>Prosentandel (%)</b>
<b>Residiv, resistant sykdom</b>	9	65 %
<b>Kronisk GVHD og akutt infeksjon</b>	1	7 %
<b>CMML</b>	1	7 %
<b>Død før 1. remisjon</b>	1	7 %
<b>Sepsis</b>	1	7 %
<b>Ukjent årsak</b>	1	7 %
<b>Total</b>	14	100 %

(ALL=akutt lymfatisk leukemi, AML=akutt myelogen leukemi, GVHD=Graft vs. Host Disease, CMML=Kronisk myelomonocytisk leukemi.)

**Tabell 6:** Overlevelse for de 77 pasientene med ALL i alderen 1-15 år med 95 % konfidensintervall (KI).

	<b>Fem års overlevelse</b>	<b>KI</b>	<b>10 års overlevelse</b>	<b>KI</b>	<b>15 års overlevelse</b>	<b>KI</b>	<b>20 års overlevelse</b>	<b>KI</b>
<b>Alle 77 pasienter</b>	88 %	80- 95	86 %	78- 94	83 %	75- 92	79 %	70- 88



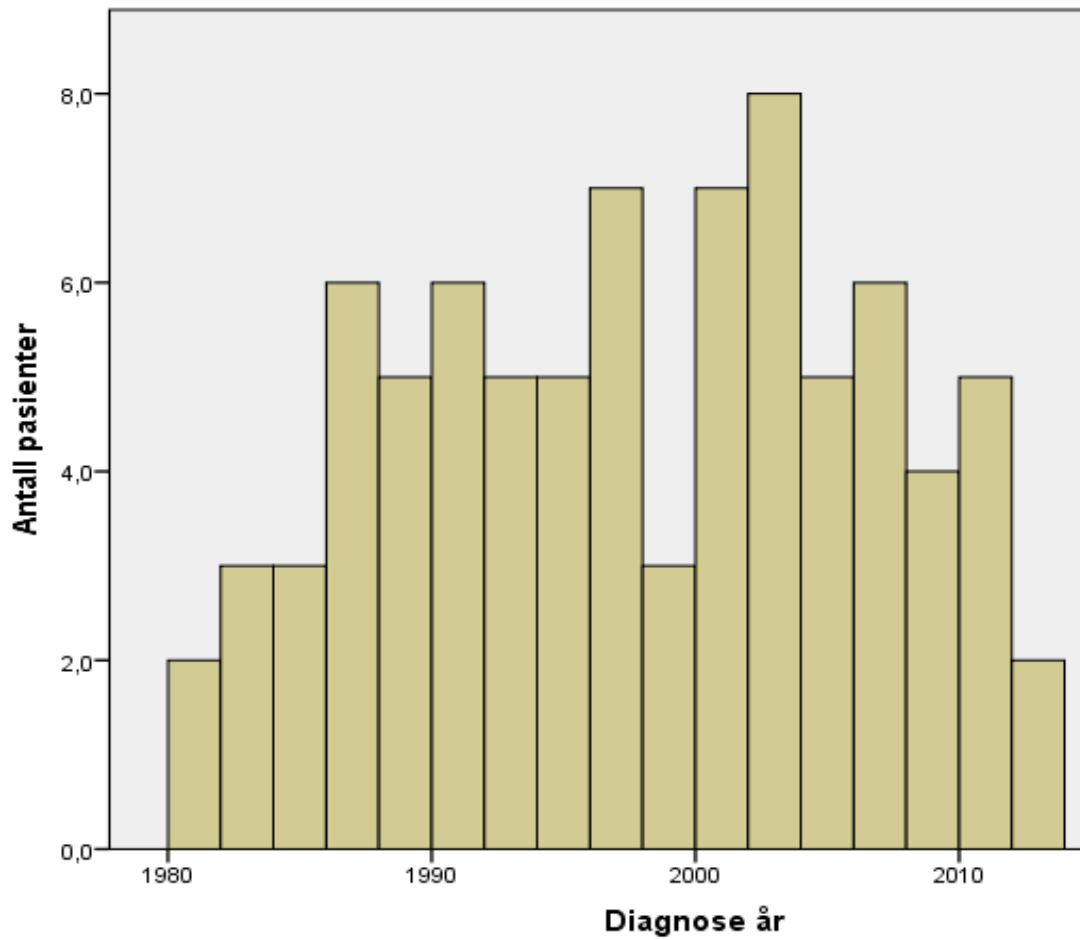
**Tabell 7:** Overlevelse hos de 77 pasientene i alderen 1-15 år med ALL diagnostisert ved UNN, med 95 % konfidensintervall (KI), basert på risikoinndeling og diagnoseperioder.

<b>Gruppe</b>	<b>Fem års overlevelse</b>	<b>KI</b>	<b>10 års overlevelse</b>	<b>KI</b>
<b>SR</b>	89 %	78-100	89 %	78-100
<b>IR</b>	94 %	85-100	90 %	80-100
<b>HR</b>	70 %	46-94	70 %	46- 94
<b>Diagnoseperiode</b>				
<b>&lt; 1992</b>	84 %	70-98	84 %	70-98
<b>1992-2001</b>	92 %	82-100	89 %	73-100
<b>&gt; 2001</b>	87 %	73-100	-	-

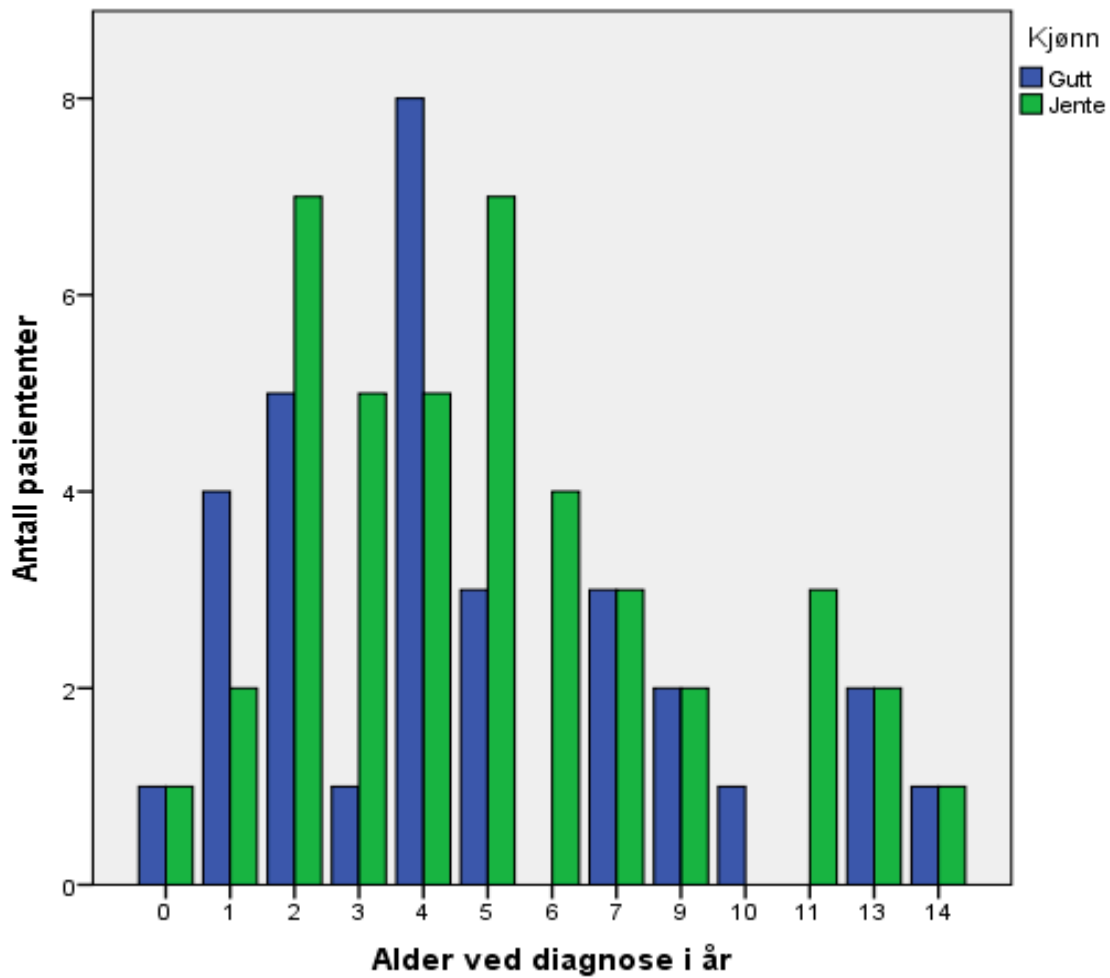
(SR=standardrisiko, IR=intermediærrisiko, HR=høyrisiko)

## Figurer

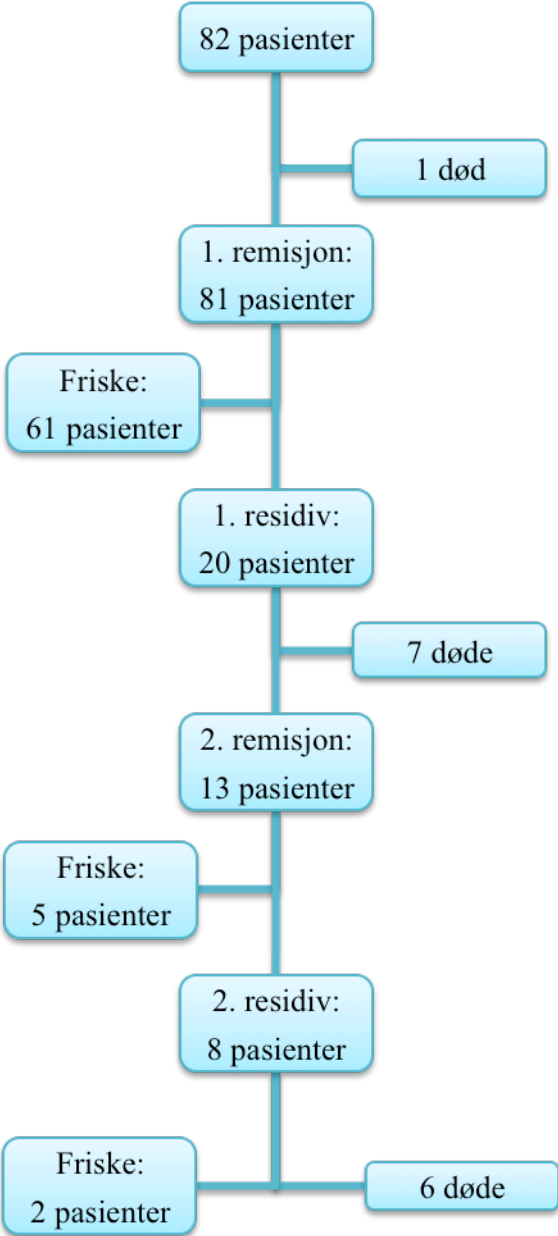
**Figur 1:** Antall nye tilfeller av ALL ved UNN i perioden 1981-2012 hos pasienter i aldersgruppen 0-15 år fordelt etter diagnoseår.



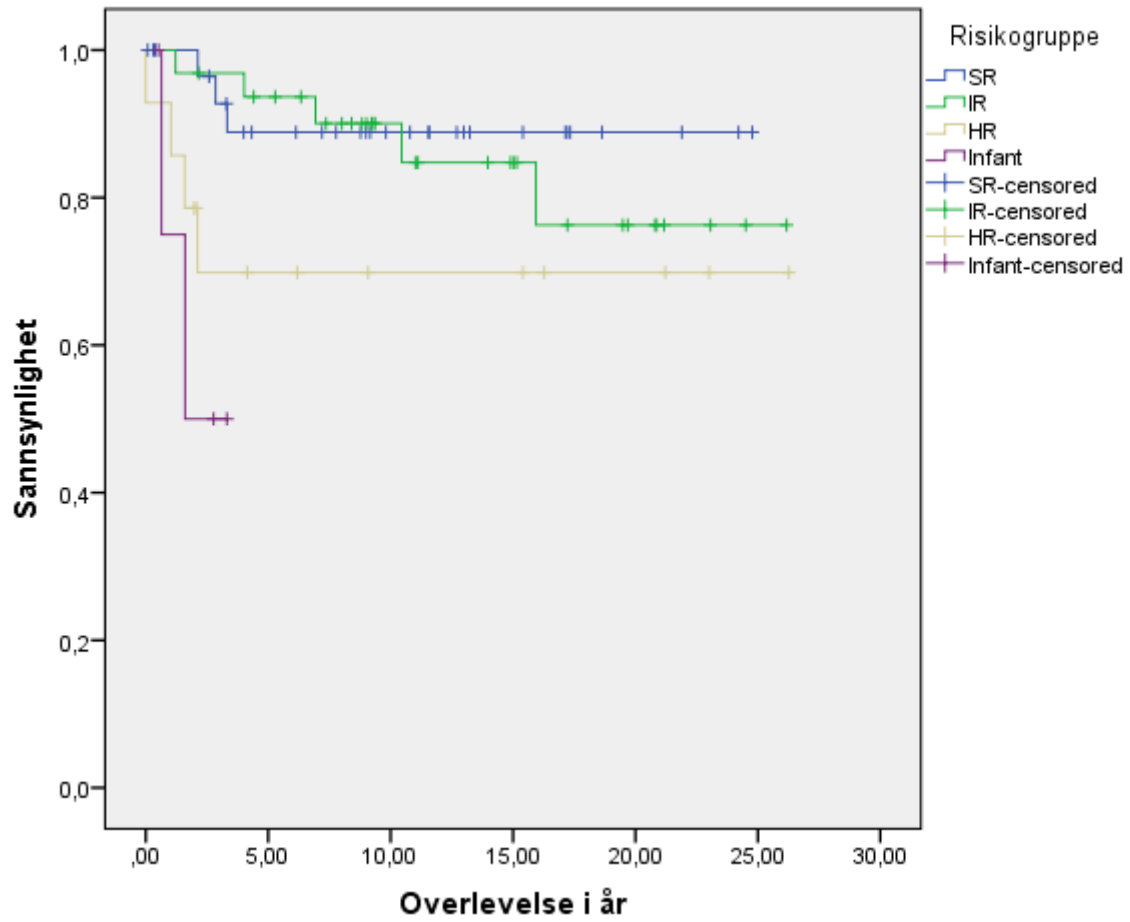
**Figur 2:** Alders- og kjønnsfordeling for 82 pasienter fra 0-15 år diagnostisert med ALL ved UNN i tidsrommet 1981-2012.



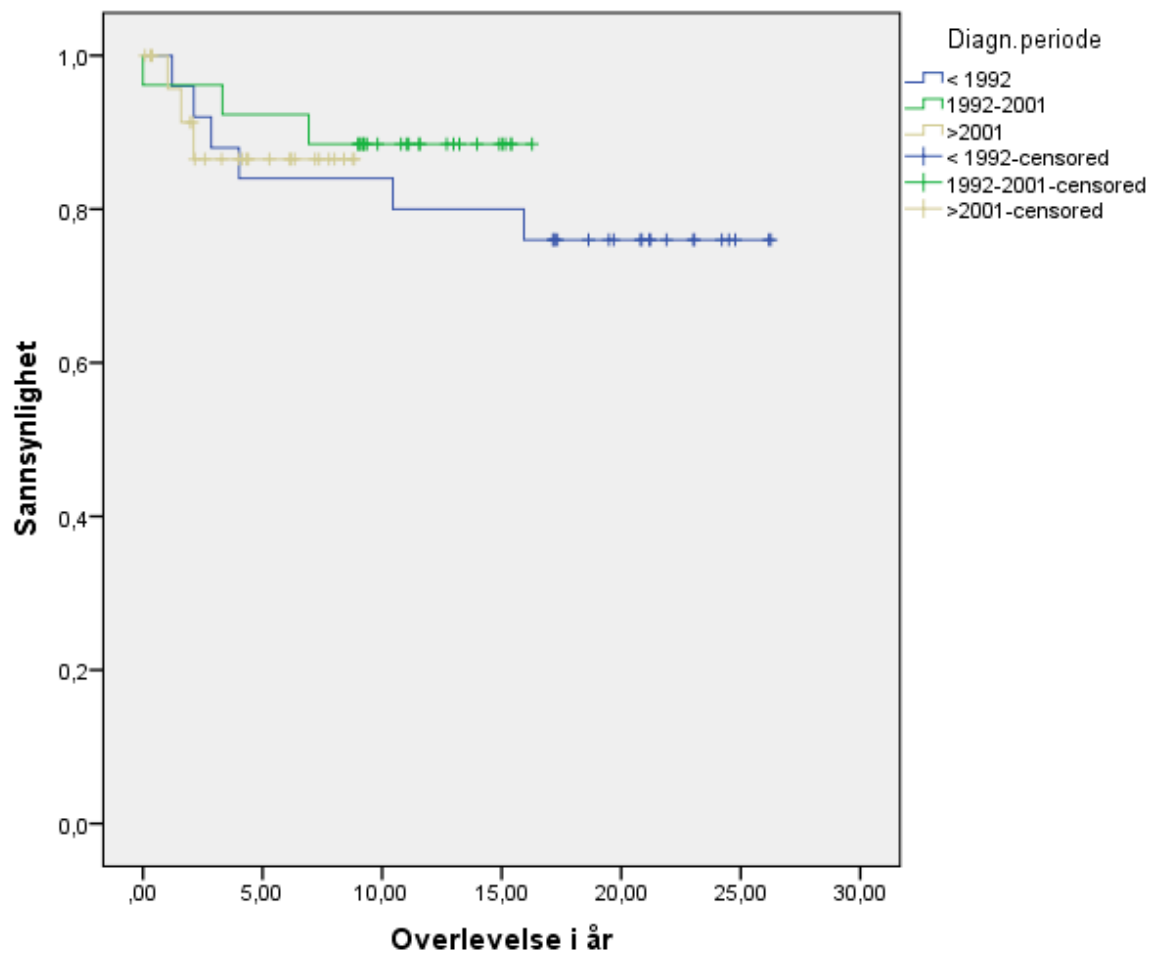
**Figur 3:** Flytskjema for 82 pasienter i aldersgruppen 0-15 år diagnostisert med ALL ved UNN i perioden 1981-2012.



**Figur 4:** Overlevelse hos 82 pasienter i alderen 0-15 år med ALL diagnostisert ved UNN fordelt i fire risikogrupper i tidsrommet 1981-2012.



**Figur 5:** Overlevelse for 77 pasienter i aldersgruppen 1-15 år diagnostisert med ALL ved UNN i 1981-2012, fordelt over diagnoseperiode.



## Referanser

1. hematologi Nsf. Acute lymphocytic leukemia on smear, microscopic. [Web-page] legeföreningen.no/fagmed/norsk-selskap-for-hematologi/; Available from: <http://library.med.utah.edu/WebPath/HEMEHTML/HEMEIDX.html>.
2. Wesenberg F, Monge O, Nygård JF, Lie HK, Småstuen M. Årsrapport 2009 Norsk Barnekreftregister. [Web-page] kreftregisteret.no: Kreftregisteret, Oslo Universitetssykehus - Nasjonal kompetansetjeneste for solide svulster hos barn (KSSB); 2009; Available from: [http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner og rapporter/%C3%85rsrapporter/Aarsrapport\\_Barnekreftregisteret\\_2009.pdf](http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/%C3%85rsrapporter/Aarsrapport_Barnekreftregisteret_2009.pdf).
3. Pui C-H. Childhood Leukemias. Second edition ed: Cambridge University Press; 2006. 960 p. Pages 50-55.
4. Seewald L, Taub JW, Maloney KW, McCabe, Edward R.B. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012;5. Epub 20 July 2012. Elsevier Inc.
5. Kåresen R, Wist E. Kreftsykdommer - en basisbok for helsepersonell. 3.utgave, 1.opplag ed. Gyldendal akademisk: Gyldendal Norsk Forlag; 2009. 441 p, side 358-362.
6. Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, Winick NJ, Carroll WL, Devidas M, et al. Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research: Acute Lymphoblastic Leukemia. 2012;7. Epub 19 December 2012.
7. Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, Heyman M, Kristinsson J, Söderhäll S, et al. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. 2010;9. Epub 10 December 2009.
8. Pichler H, Reismüller B, Steiner M, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, et al. The inferior prognosis of adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL) is caused by a higher rate of treatment-related mortality and not an increased relapse rate - a population-based analysis of 25 years of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) Study Group. *British Journal of Haematology*. 2013;10. Epub 11 March 2013.
9. Hagve TA, Berg JP. *Klinisk biokjemi og fysiologi*. 4.utgave ed: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2011, side 312-314.
10. Brinch L. Om leukemi. [Web-page] oncolex.no2010 [updated 22.01.201022.01.2010]; Available from: <http://www.oncolex.no/Home/Leukemi.aspx>.
11. Parham P. *The Immune System*. Third ed: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC; 2009. 506 p, pages 160-170, 183-183.
12. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Poitt IM. *Riott's Essential Immunology*. Eleventh edition ed: Blackwell Publishing Ltd; 2006. 474 p, page 394.
13. Zeller B. Symptomer. [Web-page] oncolex.no2012 [updated 04.07.2012]; Available from: [http://oncolex.no/no/Barn/Diagnoser/Akutt leukemi/Bakgrunn/Symptomer](http://oncolex.no/no/Barn/Diagnoser/Akutt%20leukemi/Bakgrunn/Symptomer).
14. Kolmannskog S, Flaegstad T, Helgestad J, Hellebostad M, Zeller B, Glomstein A. [Childhood acute lymphoblastic leukemia in Norway 1992-2000]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2007;127(11):1493-5. Epub 2007/06/07. Akutt lymfatisk leukemi hos barn i Norge 1992-2000.
15. Schmiegelow K, Heyman M. Treatment Protocol for Children (1.0-17.9 years of age) and young adults (18-45 years of age) with Acute Lymphoblastic Leukemia. In: (NOPHO) NSoPHaO, editor. *The NOPHO ALL-2008 final protocol version 3a (des 11) ed2011*.
16. Evensen SA, Brinch L, Tjønnfjord GE, Holte H. *Blodsykdommer*. 6.utgave ed: Gyldendal Akademisk 2008. 412 p, side 168.

17. Gentry M. Confidence Interval calculator For Proportions. [Web-page] 2010 [cited 2010]; Available from: <http://www.mccallum-layton.co.uk/stats/ConfidenceIntervalCalcProportions.aspx>.
18. Campana D. Status of minimal residual disease testing in childhood haematological malignancies. *British Journal of Haematology*. 2008;9. Epub 15 August 2008.
19. van Dongen JJM, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, Biondi A, Pongers-Willems MJ, Corral L, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *The Lancet*. 1998;352:8.