

Helhetlig gjennomgang av nasjonale kompetansetjenester i spesialisthelsetjenesten 2018

Spørsmål til lederen av kompetansetjenesten

SETT MARKØREN I DET GRÅ FELTET FØR DU STARTER SKRIVINGEN.

Navn på tjenesten:	Nasjonal kompetansetjeneste for solide svulster hos barn
Lokalisering:	HSØ (OUS)
Tjenestens innhold og organisering	
1. Gi en kort beskrivelse av organisering og bemanning av tjenesten. Nasjonal kompetansetjeneste for solide svulster hos barn ble opprettet i 1999 (den gang "kompetansesenteret for solide svulster hos barn"). De første årene var tjenesten bemannet med overlege i barneonkologi, senere kom det til en sekretærstilling. Per dags dato er bemanningen 1 overlege i barneonkologi i 84% stilling som leder av KSSB, samt 1 sykepleier i 50% stilling som sekretær/konsulent. Kontoret er lokalisert til Rikshospitalet (2. etasje i «forvalterboligen») og er bemannet 5 dager i uken, med telefonbesvarelse hele tiden, unntatt sommerferieukene (vanligvis 3 uker i juli). Henvendelser til kompetansetjenesten per mail mottas og besvares daglig, vanligvis også i sommerferieperioden, om enn ikke daglig. Tjenesten har p.t. 2 nettsteder, www.kssb-no.org og www.barnekreftportalen.no, hvor den siste er rettet mer mot allmennheten, den første mest mot helsepersonell, bl.a. med en innloggingsfunksjon. Kompetansespredningen hviler ellers mye på to meget velfungerende faggrupper (faggruppe for solide svulster hhv. i og utenfor sentralnervesystemet), hver gruppe møtes i heldagsmøter 2 ganger årlig. Faggruppene er tverrfaglig sammensatt (barneonkologer, radiologer, kirurger, nevrokirurger, patologer), med representanter fra hver spesialitet fra alle helseregioner. De enkelte profesjoner har i varierende grad subgruppemøter. Dette er spesielt viktig for patologene som re-gransker samtlige nydiagnostiserte svulster i felleskap 2 x årlig før de blir arkivert i nasjonalt snittarkiv. Kompetansetjenesten har et kontinuerlig, meget nært samarbeide med Kreftregisteret om «Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft». Tjenesten har også ansvar for et nasjonalt (patologi-) snittarkiv som er tilknyttet patologisk avdeling ved OUS med mål om å samle snitt fra alle kreftsvulster	

diagnostisert i Norge.
2. Angi en prosentvis fordeling mellom tjenestens viktigste oppgaver. Alle prosenttall er anslagsvis og vil variere fra uke til uke. Bygge opp og formidle kompetanse, undervisning: Referansegruppemøter, faggruppemøter, kursvirksomhet ca. 30% Overvåke og formidle behandlingsresultater – samarbeid med barnekreftregisteret og snittarkivet 20% Forskning og etablering av forskernettverk: Faggruppevirksomhet, bistå med godkjenning av nye protokoller, forskning relatert til virksomheten 20% Daglig veiledning, brukerhenvendelser, implementering av nasjonale retningslinjer, prosedyreoppdatering, forbedring og vedlikehold av nettsidene 30%
3. Inngår nasjonal pasientbehandling som en del av tjenesten? (ja/nei – dersom svaret er ja – beskriv behandlingstiltak) Nei
Kompetansespredning
4. Beskriv den primære målgruppen for tjenestens virksomhet knyttet til veiledning, kunnskaps- og kompetansespredning? Alle barnekreftsykdommer er «sjeldne sykdommer» per definisjon. De fleste typer av solide svulster hos barn har en forekomst på 2-10 tilfeller per år i Norge. Barnekreftomsorg krever multidisiplinære arbeidsmåter, skreddersydd utredning og terapi, og på grunn av de små tallene kontinuerlig nasjonalt og internasjonalt samarbeide. "Persontilpasset medisin" er ikke lenger et slagord, men kommer med full tyngde inn i barnekreftomsorgen. Utredning, operasjon, strålebehandling og det meste av cellegiftbehandlingen av barn med kreftsvulster foregår nesten utelukkende i regionsavdelinger, men det samarbeides tett med lokale barneavdelinger om deler av behandlingen, støtteterapi og oppfølging av pasienter. Fastleger har vanligvis ingen vesentlig rolle i behandlingsfasen, men bør ha en viss minimumskompetanse om disse tilstander, spesielt om faresignaler som kan bety kreft hos barn. Mange fastleger vil allikevel aldri til å se et barn med kreft gjennom hele yrkeskarrieren. Dette betyr at den primære målgruppen for tjenesten er helsepersonell fra regions- og lokale barneavdelinger, kun i mindre grad allmennleger. Andre målgrupper er pasienter og pårørende, samt personell fra skoler og barnehager er målgrupper.
5. Beskriv hvilke virkemidler tjenesten benytter for å nå denne målgruppen. Det bes om at plan for kompetansespredning legges ved rapporteringen og merkes vedlegg 1. Det henvises til revidert kompetansespredningsplan (revidert januar 2018 etter mottak av Helsedirektoratets nye mal), vedlegg 1, og til årsrapporten, «oppgaver og resultater»,

avsnitt 2.

Viktigste punkter:

- faggruppemøter i hhv. faggruppen for solide sulster i og utenfor sentralnervesystemet, 2 heldagsmøter i hver gruppe årlig. Se også punkt 1 ovenfor. Faggruppemedlemmene holder seg oppdatert via deltagelse i internasjonale møter og arbeidsgrupper, tar med seg kunnskapen til faggruppene, hvorfra den spres til de regionale helseforetak og derfra til alle barneavdelinger.
- deltagelse av faggruppemedlemmer i internasjonale kongresser, møter og arbeidsgrupper hvor tjenesten gir finansiell støtte
- formøter dagen før faggruppemøtene i subgrupper: Barneonkologer 1 x årlig, patologer og nevropsykologer 2 x årlig, nevrokirurger og radiologer møtes med ujevne intervaller
- samarbeid om nye protokoller over alle helseregioner
- kurs for barneleger om kreft hos barn med foredragsholdere fra faggruppemedlemmer fra alle regioner, kurs for Nordiske barneleger hver 3. år med foredragsholdere fra faggruppene fra alle regioner, undervisning av sykepleiere under utdanning i onkologi og barnesykepleie, avholde barneonkologimøter i hver region 1 x årlig
- deltagelse i redaksjonskomiteen for nasjonalt handlingsprogram for barnekreft, Barnelegeforeningens akuttveileder og generell veileder, pakkeforløpene for barnekreft
- Drift av tjenestens nettside og www.barnekreftportalen.no som er en informasjonsside om barnekreft for helsepersonell og allmennheten
- nært samarbeide med kreftregisteret om analyser til og publisering av årsrapporten for barnekreftregisteret

Forskning

6. Gi en kort beskrivelse av tjenestens forskningsvirksomhet og i hvilken grad dette involverer kliniske fagmiljø i andre helseregioner.

En oversikt over artikler skrevet av faggruppemedlemmer og forskningsprosjekter relatert til tjenesten gis i årsrapporten (19 artikler). Mye av forskningen foregår via deltagelse i internasjonale behandlingsprotokoller, som praktisk talt alltid innebærer forskningsspørsmål (ofte i randomisert form). Dette foregår i nært samarbeid med det kliniske miljøet som behandler pasientene. Å få studiene godkjent og igangsatt krever en betydelig innsats av ressurser og tid. Faggruppemedlemmer har tatt seg av kommunikasjonen med myndighetene (REK, legemiddelverket, personvernombudene). Tjenesten gir praktisk og finansiell støtte til søknadsprosessen (frikjøp av leger) og gir støtte for forsknings-/registrerings-sykepleiere i alle helseregioner.

Tjenesten har bidratt praktisk og finansielt til prosjekter knyttet til

Barnekreftregisteret (lavgradige hjernesvulster, germinomer) hvor leger fra hhv Helse Nord og Helse Vest har vært initiativtagere, og det pågår en studie som ser på resultater av hjernesvulster i hele Norge. Flere av de pågående prosjekter (se liste i årsrapporten) er initiert av én helseregion, men samler pasienter fra hele Norge.

Dokumenterte resultater av tjenestens virksomhet

7. Gi en kort beskrivelse av de dokumentasjonssystemer/verktøy som tjenesten benytter for å overvåke resultater av utredning og behandling og effekt av tjenestens virksomhet (se Veilederen s. 16 + 17 - §4-6)

Viktigste redskap er Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft (BKR). KSSB samarbeider nært med Kreftregisteret om dette registeret som viser kvalitetssikrede data for insidens og overlevelse hos samtlige barn med kreft fra 1984 til dags dato. Kontinuerlig kvalitetssikring er en felles oppgave mellom tjenesten og Kreftregisteret. På denne måten er det mulig å sammenligne resultater på tvers av helseregionene og med resultater fra andre land (kfr. vedlagt årsrapport for 2016, publisert høsten 2017, vedlegg 2b). Tjenesten samarbeider også med Kreftregisteret om utlevering av norske data til Nordisk forening for pediatrik hematologi og Onkologi (NOPHO). Dette har bl.a. resultert i en rapport om solide svulster hos barn i Norden, publisert i årsrapporten til NOPHO for 2016 (vedlegg 2c).

Et annet redskap er nasjonalt (patologisk) snittarkiv, hvor det samles snitt fra alle nydiagnostiserte tilfeller av solide svulster hos barn. Patologer fra alle helseregioner møtes 2 x årlig for gjennomgang og revisjon av preparatene før arkivering i snittarkivet. Dette betyr en nasjonal kvalitetssikring.

8. Gi en oppsummert beskrivelse av hvilke resultater tjenesten har oppnådd (se Veilederen s. 17). Det bes om at dokumentasjon for oppnådde resultater vedlegges og merkes vedlegg 2. Dersom det vises til dokumentasjon som er publisert, kan det benyttes referanse til hvor relevant dokumentasjon er tilgjengelig.

Se også punkt 7. Behandling av solide svulster hos barn foregår etter felles retningslinjer (dokumenteres i nasjonalt handlingsprogram for kreft hos barn, utarbeidet av faggruppemedlemmer knyttet til tjenesten, lenke <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-kreft-hos-barn>).

Hvilken behandlingsprotokoller som til enhver tid skal brukes for de enkelte barnesvulstene besluttet på nasjonalt basis i faggruppene. Oppdaterte lister over til enhver tid gjeldende protokoller ligger på KSSBs nettside (etter innlogging), se også vedlegg 2a.

Behandlingsresultatene er dokumentert i Barnekreftregisterets nyeste årsrapport (årsrapport for 2016, publisert høsten 2017), se vedlegg 2b. Det fremgår at resultatene er gode, og det er ingen forskjell mellom helseregionene. Tjenestens samarbeid med Kreftregisteret og NOPHO har resultert i rapport om solide svulster hos barn, publisert i NOPHO årsrapport 2016 (vedlegg 2c), sider 12-26.

Det nasjonale snittarkivet (biobank, patologiske snitt av alle nydiagnostiserte tilfeller av solide svulster hos barn) inneholder 1575 kasus per 31.12.17.

På området kompetansespredning ønsker vi spesielt å fremheve etableringen av nettstedet «www.barnekreftportalen.no» som vi anser som den beste skandinavisk-språklige nettsiden om emnet.

9. Beskriv hvilke tiltak som er iverksatt for å videreføre kompetansetjenestens arbeid i alle helseregionene.

Kompetansetjenesten har per dags dato full støtte fra alle helseregioner. Som tidligere anført har referansegruppen og faggruppene representanter fra alle helseregioner. De er meget velfungerende. Også forskningen, kurs- og opplæringsvirksomhet og revisjon av nasjonale prosedyrer skjer med bidrag fra alle regioner. Alle disse tiltak er tenkt videreført som tidligere.

10. Dersom det er behov for å videreføre kompetansetjenestens virksomhet, gi en beskrivelse av hvorfor dette er nødvendig (se Veilederen s. 15 + 16). Legg ved dokumentasjon for behov og en tidsplan for gjennomføring. Det bes om at dokumentasjonen legges ved rapporteringen og merkes vedlegg 3.

KSSB-leder, faggruppemedlemmene og referansegruppen er samstemte om at behovet for kompetanseoppbygging på feltet solide svulster hos barn er fortsatt til stede, og behovet er på mange måter større i dag enn ved etablering av tjenesten i 1999. Dette begrunnes med:

- Antall barn med en gitt type av kreftsvulst er svært få, samtlige diagnoser kvalifiserer for betegnelsen «sjeldne sykdommer». Som eksempler nevnes de forskjellige typer av hjernesvulster (3-6 tilfeller per år), nyresvulster 6/år, leversvulster 2/år, bensvulster 5/år, bløtvevssvulster 8/år, germinalcellesvulster 4/år o.s.v. Samtidig er kreft fortsatt den hyppigste dødsårsak av sykdom etter ettårsalderen.
- For bare 10-20 år siden ble kreftsvulstene behandlet etter protokoller som dekket større diagnosegrupper. Med stadig bedre diagnostiske muligheter splittes diagnosene nå opp i flere og flere undergrupper, som hver må behandles med forskjellige behandlingsregimer. Typiske eksempler er protokollen for nevroblastom (svulster i det sympatiske nervesystemet, ca 7 pasienter/år), hvor det nå alt etter diagnostisk undergruppe/stadium behandles etter 10 forskjellige behandlingsregimer. Det samme er tilfelle ved Langerhanscelle histiocytose (ca 10 pasienter/år), hvor LCH4 -protokollen anfører 7 forskjellige «strata» (behandlingsgrupper). Selv barnekreftleger ved større avdelinger vil se få pasienter på samme behandlingsregime hvert år.
- «Persontilpasset medisin» er kommet for å bli. I tilfeller hvor den etablerte behandlingen ikke har ført frem, finnes det i flere og flere tilfeller muligheter for «skreddersydd» behandling, ofte med antistoffer eller små molekyler rettet mot denne pasientens spesielle kreftcelle. Det er svært krevende å holde seg oppdatert på muligheter for slike behandlinger i Norge eller i utlandet, en nærmest umulig oppgave for en gruppe av 20-30 klinikere i Norge.
- Forskning på barnekreft har i mange år vært underprioritert på grunn av mangel på ressurser og lite personell. Dette har kommet klart frem i en rapport fra barnekreftmiljøet (vedlegg 3b)

Ut fra de anførte punktene skulle det være innlysende at den store utfordringen i

barnekreftomsorgen er de små tallene, den økende kompleksiteten og det begrensede barnekreftmiljøet. Det blir stadig mer krevende å inneha og opprettholde spisskompetanse på nye diagnostiske og terapeutiske muligheter. Kompetanse på kreft er ferskvare! Det er derfor vi må fortsatt ha et godt etablert system for kontinuerlig implementering av ny viten og spredning av kompetansen i hele landet – det er derfor vi fortsatt trenger Kompetansetjenesten for solide svulster hos barn!

Etter vår mening er det kostnadseffektivt på nasjonalt plan å videreføre kompetansetjenesten, fremfor å satse på at hver helseregion for seg utøver en tilsvarende funksjon hver for seg.

Det ble etterspurt dokumentasjon av «fortsatt kompetansesvake» områder. Dette gjøres i eget notat, vedlegg 3a.

Tilleggsinformasjon

11. Beskriv evt. andre nasjonale kompetansetjenester eller behandlingstjenester som har oppgaver innenfor denne tjenestens faglige ansvarsområde?

- Nasjonal behandlingstjeneste for retinoblastom (OUS). Retinoblastom er en meget sjelden kreftsvulst i øye, gjennomsnittlig 4 tilfeller per år i Norge. Øyeavdelingen ved OUS har oftalmologisk behandlingsansvar for hele Norge. Den onkologiske behandlingen (cellegiftbehandling) ivaretas i alle helseregioner.
- Nasjonal kompetansetjeneste for sarkomer (bindevevssvulster) har en viss overlapping (men av 200 barn/ungdommer med kreft er det kun ca 10% med sarkomer).

12. Er det gjort en formel ansvarsavklaring med disse tjenestene? Hvis ja, gi en kort beskrivelse

- Nasjonal behandlingstjeneste for retinoblastom: Ingen formell avtale. Behandlingstjenesten på øyeavdelingen, OUS Ullevål fungerer utmerket, leger fra barneavdeling for kreft og blodsykdommer (OUS Rikshospitalet) samarbeider med øyeavdelingen, spesielt i utredningsfasen. Det legges ellers stor vekt på at pasientene flyttes raskt tilbake til sin egen helseregion og at tjenesten har likeverdig tilgang fra alle helseregioner, noe som er tilfelle.
- Nasjonal kompetansetjeneste for sarkomer: Ingen formell avtale. Sarkomer hos barn behandles i alle helseregioner. Leger fra kompetansetjenesten for sarkomer deltar i faggruppen for solide svulster utenfor CNS ved KSSB og deltar i KSSBs nettverk for forskning. Deres kompetanse kommer på denne måten KSSB til gode. Barnekreftregisteret samstemmer registreringen av sarkomer med kompetansetjenesten for sarkomer.

13. Eventuelle andre forhold som er viktig å kjenne til ifm en helhetlig gjennomgang av denne nasjonale kompetansetjenesten?

Nasjonal kompetansesenter for solide svulster hos barn ble opprettet i 1999 etter en opprivende strid i fagmiljøet om sentralisering av utredning og behandling av kreftsvulster hos barn. Det såkalte «Sæter-utvalget» skulle tidlig i 90-årene vurdere sentralisering av solide svulster hos barn til Oslo, først og fremst pga deres sjeldenhet/små tall. Flertallsinnstillingen (medlemmene fra Helse Sør) anbefalte sentralisering, mindretallsinnstillingen (representanten fra Trondheim, med hele fagmiljøet utenfor Rikshospitalet/DNR bak seg) anbefalte å opprettholde den desentraliserte

modellen. Begge innstillinger kan fås hos KSSB-leder, dersom av interesse. Det Kongelige Sosial- og Helsedepartement valgte å ikke anbefale sentralisering, men opprettet kompetansesenteret (nå kompetansetjenesten) for å bygge opp og opprettholde kompetansen på utredning og behandling av barnesvulster i alle helseregioner.

Signering av ansvarlig leder

Dato og navnet på den som har skrevet denne tilbakemeldingen:

07.02.18 Bernward Zeller

Vedlegg

Det bes om følgende vedlegg:

- Tjenestens plan for kompetansespredning - vedlegg 1
- Dokumentasjon for oppnådde resultater - vedlegg 2
- Dokumentasjon for at helsetjenesten fortsatt er kompetansesvak - vedlegg 3

040118 arl

Kompetansespredningsplan Nasjonal kompetansetjeneste for solide svulster hos barn

Kompetansetjenesten er etablert for å bygge opp og spre kompetanse på diagnostikk og behandling av solide kreftsvulster hos barn. Med solid svulst menes en lokalisert fast svulst, i motsetning til for eksempel blodkreft. Kreft hos barn er sjelden, og består av en lang rekke krefttyper. Det er bare mellom 3 og 10 tilfeller av de fleste typer kreftsvulster per år i Norge. All barnekreft regnes derfor blant «sjelden-sykdommene». Den største gruppen utgjør hjernesvulstene, men også her finnes mange undergrupper. Utredning og behandling for de enkelte svulsttypene er svært forskjellige, og foregår vanligvis i rammen av internasjonalt samarbeide. Ny kunnskap kommer til daglig, og det er derfor svært viktig å opprettholde og fornye kompetansen på feltet.

Hovedformålet med tjenesten er at alle barn som diagnostiseres med solide kreftsvulster i Norge, uansett bosted, skal få utredning og behandling etter de beste internasjonale standarder og at overlevelsen er sammenlignbar med det beste som rapporteres fra utenlandske studier.

Hovedfokus med kompetansespredningsplanen for 2018 er å opprettholde og fornye kunnskap/kompetanse til helsepersonell som håndterer barn med kreft. Derne er det viktig å spre kompetanse om barnekreft til pasienter og deres familier, samt til publikum forøvrig, hvor spesielt lærere og nøkkelpersoner i pasientens nærmiljø (idrettsforeninger etc) vil være sentrale.

Denne planen er utarbeidet i samarbeid mellom Nasjonal kompetansetjeneste for solide svulster hos barn og faglig referansegruppe oppnevnt for tjenesten.

Dato: 20.1.2018

Kompetansespredningstiltak	Målgrupper	Virkemidler/metoder/samhandling	Mål
Kompetansespredning i helseregioner via faggruppene	Helsepersonell	- Gjennomføre regelmessige faggruppemøter for CNS-svulster og solide svulster utenfor CNS - Gjennomføre regelmessige faggruppemøter for solide svulster utenfor CNS - Gjennomføre faste møter i subgruppene (<i>CNS faggruppe</i>: CNS-patologer, nevreradiologer, nevrokirurger, psykologer) (<i>faggr. solide svulster utenfor CNS</i>: patologer, radiologer, barnekirurger).	2 årlige møter, med deltagelse > 80% av medlemmene. 2 årlige møter, med deltagelse > 80% av medlemmene. Ønskelig med minst 1 møte per år for hver subgruppe. Ønskelig med minst 1 møte per år for hver subgruppe

Protokoller solide svulster utenfor CNS per 2017_11_17

Svulst	Undergrupper	Protokoll	Godkjent/åpen?	Koordinator	Kommentar	Link/vedlegg/
Hodgkin lymfom						
		EuroNet pHL C2	Ja/ja	Alexander Fosså (kontaktperson for barn: Erling Moe)		www.kssb-no.org
Histiocytoser						
	Langerhanscelle Histiocytose	LCH IV	Ja/ja	Monica Munthe- Kaas		www.kssb-no.org
	Hemophagocytic lymphohistiocytose	HLH 2004	Ja/avsluttet/BAT	Marit Hellebostad	OBS modifisert	www.nopho.org
Neuroblastom						www.siopen.org
	HR NBL	HR-NBL-1	Ja/ja	Ellen Ruud	OBS Amendments	www.kssb-no.org
	Lav og intermediær risk NBL	LINES	Ja/ja	Maria Gunnes/Ellen Ruud		www.kssb-no.org
	Opsoclonus-myoclonus (OMS)	OMS/DES 2011 (v7)	Nei		Kun en anbefaling. Vil ikke bli åpnet i Norge pga få pas	www.kssb-no.org
Leversvulster						www.siopen.org
	Hepatoblastom SR	SIOPEL3	Nei/BAT	Marta Dirdal	OBS interim guidelines	www.kssb-no.org
	Hepatoblastom Høy risk	SIOPEL4	Nei/BAT	Marta Dirdal		
	Hepatoblastom, recidiv og refraktær	SIOPEL Irinotecan study	Nei	Marta Dirdal	Kontakt nasjonal koordinator	
	Hepatocellulær carcinom	Ingen aktiv protokoll	Nei		Kontakt nasjonal coordinator/SIOPEL	
	HBL og HCC	PHITT	Ikke enda	Marta Dirdal	Godkjenningssprosess i gang	
Nyresvulster						
	Wilms	SIOP 2001 Nephroblastom study	Ja, avsluttet, BAT uten randomisering	Marta Dirdal	OBS guidelines avsluttet randomisering. Ny protokoll ventes	www.kssb-no.org

KREFT
registeret

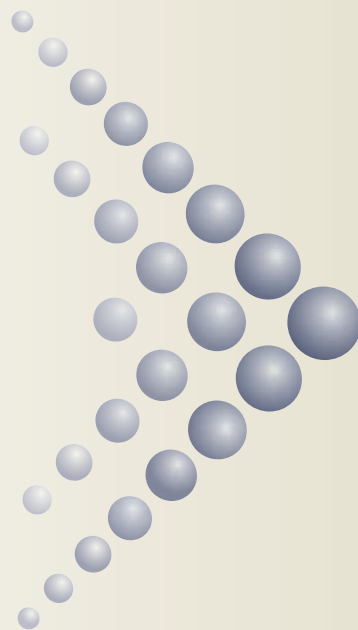
INSTITUTT FOR POPULASJONS-
BASERT KREFTFORSKNING



Nasjonalt kvalitetsregister for
barnekreft

Årsrapport 2016

med resultater og forbedringstiltak





NOPHO

Childhood Cancer in the Nordic Countries
Report on Epidemiologic and Therapeutic Results
from Registries and Working Groups

Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology

ANNUAL REPORT

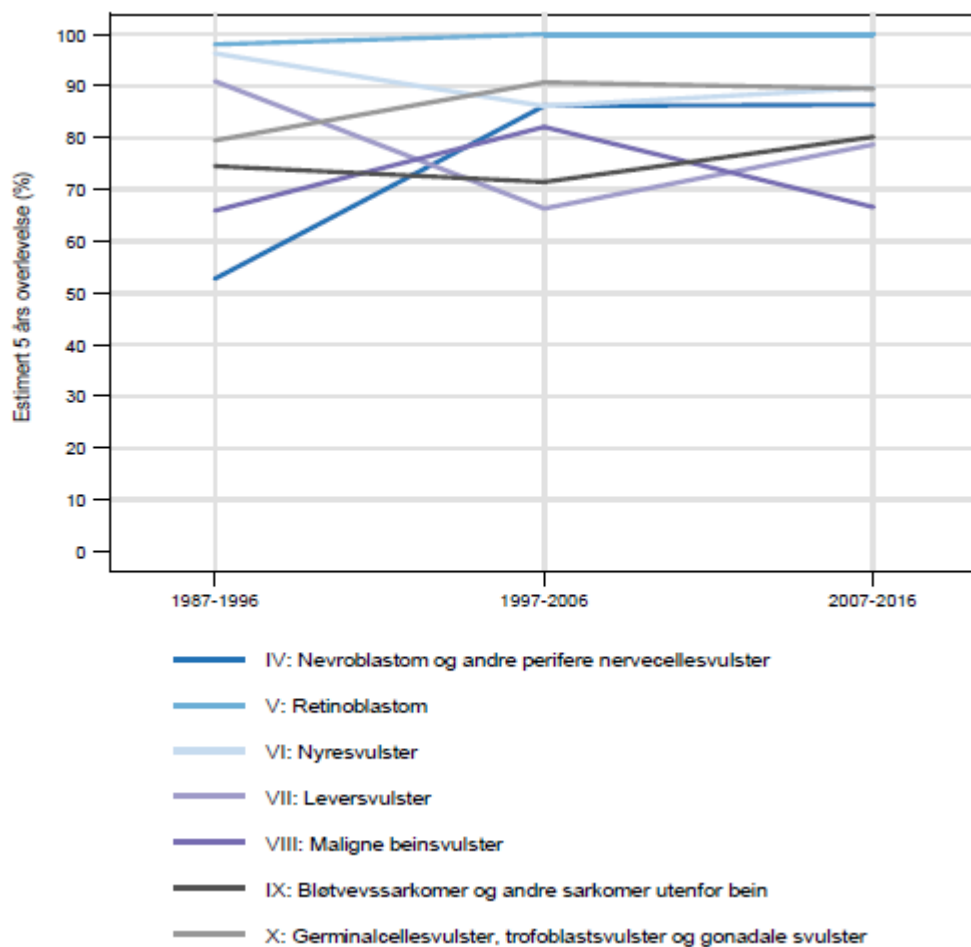
2016

Notat vedr behov for videreføring av kompetansetjenesten for solide svulster hos barn, punkt 10 i rapportskjema – vedlegg 3a

Dokumentasjon av områder hvor kompetansen kan være utilstrekkelig

1) Årsrapport 2016 fra Barnekreftregisteret dokumenterer gjennomgående gode resultater for barnekreftbehandlingen i Norge, selvsagt avhengig av diagnose/krefttype. Den samlede overlevelsen er vel 80% som er på høyde med de beste internasjonale rapporter.

Resultatene for behandling av nyresvulster (Wilms) og leversvulster var dårligere i den nyeste tidsperioden enn tidligere, og dette må gjennomgås nøye, ved bruk av barnekreftregisteret. KSSB har dette på listen av høyt prioriterte forskningsoppgaver. Kilde: Årsrapport BKR, vedlegg 2b)



2) Når resultater for nyresvulster sammenlignes med de øvrige Nordiske land (NOPHO årsrapport 2016, vedlegg 2c) ser det også her ut som om Norge kommer dårligere ut (Norge 87% overlevelse, DK 97%, SE 91%, FI 92%) Tiltaket er det samme som nevnt ovenfor, nøye gjennomgang av data i kvalitetsregisteret og hvis nødvendig gjennomgang av journaler.



Norsk barnekreftforskning henger etter – tiltak er nødvendig – nå!

Rapport fra Utredningsgruppe for vurdering av forskningsaktivitet
innen norsk barneonkologi

Helhetlig gjennomgang av nasjonale kompetansetjenester i spesialisthelsetjenesten 2018

Spørsmål til tjenestens faglige referansegruppe

SETT MARKØREN I DET GRÅ FELTET FØR DU STARTER SKRIVINGEN.

Navn på tjenesten:	Nnasjonal kompetansetjeneste for solide svulster hos barn (KSSB)
Lokalisering:	HSØ, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet
1. Er det lagt til rette for at referansegruppen kan utøve sin funksjon i tråd med sitt mandat ? (jf. kjernemandat for referansegruppene) Ja. Det er lagt til rette for at det finnes en Referansegruppe for KSSB, både fra det stedet tjenesten går ut i fra og fra de andre regionene som utpeker representanter fra sin helseregion.	
2. Er referansegruppens sammensetning dekkende for kompetansetjenestens ansvarsområde og oppgaver? Referansegruppen består dette året av tre barneonkologer, to neurokirurger og en brukerrepresentant, foruten KSSB-leder. Med den sammensetningen er Referansegruppen i stand til å sikre at KSSB blir organisert og drevet i i tråd med intensjonene for KSSB. Tidligere har det også vært representanter for patologi, barnekirurgi, og personer med strålekompetanse Referansegruppen har faglig kompetanse og bredde, inkl. medlemmer med universitetstilknytning og forskningskompetanse, for å kunne utøve sin funksjon. Geografisk bredde er ivaretatt.	
3. Er det lagt til rette for aktiv brukermedvirkning i referansegruppens arbeid? Ja. Brukerrepresentant har vært medlem i Referansegruppen fra 2015.	
4. Hvor ofte arrangeres det møter mellom tjenesten og referansegruppen? To fysiske møter arrangeres hvert år. Dessuten er det ved behov videomøter, foruten kontinuerlig informasjonsutveksling mellom KSSB-leder og medlemmene i referansegruppen.	

5. Får den enkelte helseregion dekket sitt behov for kompetanseoppbygging innenfor kompetansetjenestens ansvarsområde? Gi en kort beskrivelse. Kompetanseoppbyggingen er mye basert på to faggrupper innen barnekreft; Faggruppe for svulster innen sentralnervesystemet og Faggruppe for svulster utenfor sentralnervesystemet. Fra alle helseregionene er det representanter fra alle spesialiteter som arbeider med barnekreft. Deltagelse i disse faggruppene har betydd og vil bety mye for den faglige kompetansen som det er nødvendig å ha for å utrede, behandle og følge opp barn med kreft.
6. Beskriv hvilke tiltak som er iverksatt for å videreføre kompetansetjenestens arbeid i alle regionene – evt. nasjonalt. Tiltakene blir jo videreført av de forskjellige representantene fra hver helseregion som er i de to faggruppene som er nevnt under punkt 5. Det overordnede mål et med KSSB er jo å bidra til at barn med kreftsvulster får god og hurtig utredning for sykdommen, god og effektiv behandling, og oppfølging for å oppdage tilbakefall av sykdommen og oppdage evt. seinskader av sykdommen/behandlingen. Dette gjelder i alle helseregionene.
7. Dersom det er behov for å videreføre kompetansetjenestens virksomhet, gi en begrunnet beskrivelse av hvorfor dette er nødvendig. Alle representantene i Referansegruppen er samstemte i at KSSB må videreføres. Referansegruppen slutter seg helt til svaret som leder av KSSB har besvart (punkt 10 i "Spørsmål til leder ved kompetansetjenesten". Utredning, behandling og oppfølging av barn og ungdom med disse sjeldne kreftsykdommene blir stadig mer kompleks og "nøyaktig". Det er viktig å gi "riktig behandling", dvs. unngå overbehandling (som vil gi flere komplikasjoner og seinskader) og unngå underbehandling (som gir flere tilbakefall av sykdommen og dermed økt dødelighet). KSSB (gjennom sine faggrupper) er en nøkkelfaktor for at dette skal skje. Nasjonalt, regionalt, nordisk og internasjonalt samarbeid er spesielt viktig for denne pasientgruppen. KSSB bidrar betydelig for dette samarbeidet. Et slikt samarbeid blir mer og mer viktig i framtida (for å øke kvaliteten på utredning, behandling og oppfølging)
Tilleggsinformasjon
8. Det bes om eventuell tilleggsinformasjon som er viktig å ta hensyn til ved helhetlig vurdering av denne nasjonale kompetansetjenesten. KSSB har betydd mye, og vil bety mye, for samarbeidet mellom regionene for barn med kreft. KSSB er viktig for at barn i hele Norge får et likeverdig tilbud. Kvaliteten innen barnekreftomsorgen er bra og på høyde med våre naboland, men kvaliteten på alle delene av

omsorgen er ikke bra nok. Barnekreftomsorgen har fortsatt forbedringsmuligheter, og det ligger store utfordringer foran oss for å kunne følge med i den kommende utviklingen. Å videreføre KSSB mener vi er helt essensielt for å møte disse utfordringene. En evt. nedleggelse av KSSB mener vi vil være et stort sjansespill i denne sammenhengen, og øke sjansen for at barn i Norge ikke får et likeverdig tilbud.

For bare noen få tiår siden var samarbeidsklimaet innen barnekreftomsorgen preget av uro og stridigheter. KSSB har beydd mye for at det nå er et velfungerende samarbeid mellom alle regionene i Norge.

Signering av ansvarlig leder

Dato og navnet på den som har skrevet denne tilbakemeldingen:

28022018 Svein Kolmannskog, Leder av Referansegruppen for KSSB

040118 arl

Kreft rammer alle aldersgrupper. Hvert år får nærmere 200 barn og ungdommer opp til 18 år i Norge kreft. De behandles i dag ved barne- og ungdomsavdelinger i den regionen de tilhører. Behandlingsresultatene i Norge er i internasjonal toppklasse [1–2]. Likevel dør fortsatt rundt 20% av barna [3]. Målet for fremtiden er at ingen barn eller ungdom skal dø av kreft.

Et slikt ambisiøst mål kan bare nås ved at forskning på barnekreft styrkes og utvides slik at den blir en integrert del av pasientbehandlingen. Realiteten i Norge i dag er dessverre en annen. Forskning på kreft hos barn er ikke et prioritert område, og Norge ligger langt etter våre naboland hva gjelder bidrag til barnekreftforskning. Aktiv forskning er nødvendig for fortsatt å kunne gi behandling i toppklasse til barn og ungdom med kreft.

Med støtte fra brukerorganisasjonen «Barnekreftforeningen» har en gruppe bestående av norske barnekreftleger, en sykepleierrepresentant og en brukerrepresentant utredet aktuell status for barnekreftforskningen i Norge. Gruppen har sett på hvilke tiltak som er nødvendige for å bringe Norge opp på et høyt internasjonalt nivå. Hovedkonklusjonene er følgende:

- Norsk barneonkologi er underbemannet og underfinansiert.
- Barneonkologiske prosjekter konkurrerer om finansiering med prosjekter innen voksenonkologien – og har hittil for det meste tapt i kampen om midler. Vi advarer mot å gradere viktigheten av forskning ut fra pasientvolum.
- Barn som overlever kreft, har et langt livsløp foran seg. Senskader etter kreftbehandling må derfor være et av hovedsatsningsområdene innen barnekreftforskning.
- Når barn får kreft, rammer det hele familien. Vi trenger derfor mer psykososial og tverrfaglig forskning.
- Klinisk erfaring har betydning for forskningskvalitet. Vi trenger derfor nye stillinger som kombinerer forskning og pasientarbeid.
- Mesteparten av forskningen som bidrar til forbedring av behandlingsresultatene, skjer via internasjonale behandlings-/forskningsprotokoller. Det må avsettes større ressurser og mer tid for at Norge kan delta mer aktivt i dette.
- Barnekreftforskning må styrkes med øremerkede midler. Finansieringen kan ikke ivaretas tilfredsstillende innenfor dagens finansieringssystem.

Utgangspunkt for initiativet

Høsten 2015 ble det dannet en arbeidsgruppe utgående fra det norske barneonkologiske miljøet for å utrede mulighetene for å øke og forbedre norsk barneonkologisk forskning. Gruppen ble dannet etter initiativ fra barneonkolog Tore Stokland i Tromsø og har fått økonomisk støtte fra Barnekreftforeningen. Gruppen har støtte fra Interessegruppen for pediatrik hematologi og onkologi (IPHO) under Norsk barnelegeforening, Norsk barneleukemigruppe (NBLG, faggruppe for blodkreft) og Nasjonal kompetansetjeneste for solide svulster hos barn (KSSB) med sine to faggrupper «Faggruppen for kreftsvulster hos barn» og «Faggruppen for svulster i sentralnervesystemet hos barn».

Utredningsgruppen har hatt følgende medlemmer:

Marit Hellebostad, overlege, Drammen sykehus (leder)
Tore Stokland, overlege, UNN
Ellen Ruud, overlege/professor, OUS/UiO
Eva Widing, overlege, OUS
Monica Munthe-Kaas, konst. overlege, OUS
Maria Winther Gunnes, overlege/stipendiat, Haukeland sykehus
May Aasebø Hauken, sykepleier/forsker, Senter for Krisepsykologi, Bergen
Bendik Lund, overlege/førsteamanuensis, St. Olavs hospital/NTNU, Trondheim
Trond Flægstad, overlege/professor, UNN/UiT
Cathrine Hauglum-Werner, brukerrepresentant, Barnekreftforeningen

Utredningsgruppen har arbeidet etter følgende mandat:

- Utrede status for forskningsaktiviteten i Norge per dags dato
- Oppsummere forholdene i våre naboland som har mye mer forskning innen barneonkologi enn oss

- Foreslå en barneonkologisk forskningsstrategi på lang sikt
- Utarbeide forslag til tiltak for å øke forskningsaktiviteten i norsk barneonkologi, blant leger, sykepleiere og andre profesjoner
- Hvordan igangsette flere barneonkologiske forskningsprosjekter blant unge leger/klinikere?
- Utrede finansieringsmodeller for barneonkologisk forskning, mer spesifisert:
 - Mulighet for øremerking av midler til barnekreftforskning
 - Mulighet for finansiering av kombinerte kliniske/forskningsstillinger
 - Mulighet for frikjøp til forskning i kortere perioder (3–6 måneder) for erfarne barneonkologer
 - Oppbygging av forskningsstøttefunksjoner ved ansettelse av studiesykepleiere og annet forskningsadministrativt personale
 - Muligheten for kortvarig frikjøp av klinikere til nasjonalt arbeid med internasjonale behandlings- og forskningsprotokoller
- Mulighet for å opprette en nasjonal biobank
- Mulighet for optimal utnyttelse av barnekreftregisterene
- Andre tiltak som kan styrke barnekreftforskning i Norge

Mandatet er godkjent av lederne for KSSB, IPHO og de nasjonale faggruppene i barneonkologi, som har støttet utredningen.

Gruppen har valgt å avgrense vurderingen til forskning som utføres av leger, sykepleiere, psykologer og annet personale som arbeider innen barneonkologi, eller i nært samarbeid med disse. Det gjøres også viktig forskning for barneonkologi av en rekke andre legespesialister og realister. Mye av dette er biologisk forskning som er felles for barnekreft og voksenkreft, og det faller derfor utenfor gruppens mandat.

Barnekreftforeningen (BKF) har bidratt med lønnsmidler til 50 % frikjøp av Marit Hellebostad for å lede arbeidet, og i tillegg bidratt med reisestøtte og lokalleie til møtene. Vi er svært takknemlige for denne støtten. Vi har arbeidet uavhengig av BKF bortsett fra finansieringen, og det har ikke vært lagt føringer for våre konklusjoner. BKF ønsker å bidra økonomisk for å øke norsk barneonkologisk forskningsaktivitet gjennom sitt forskningsfond.

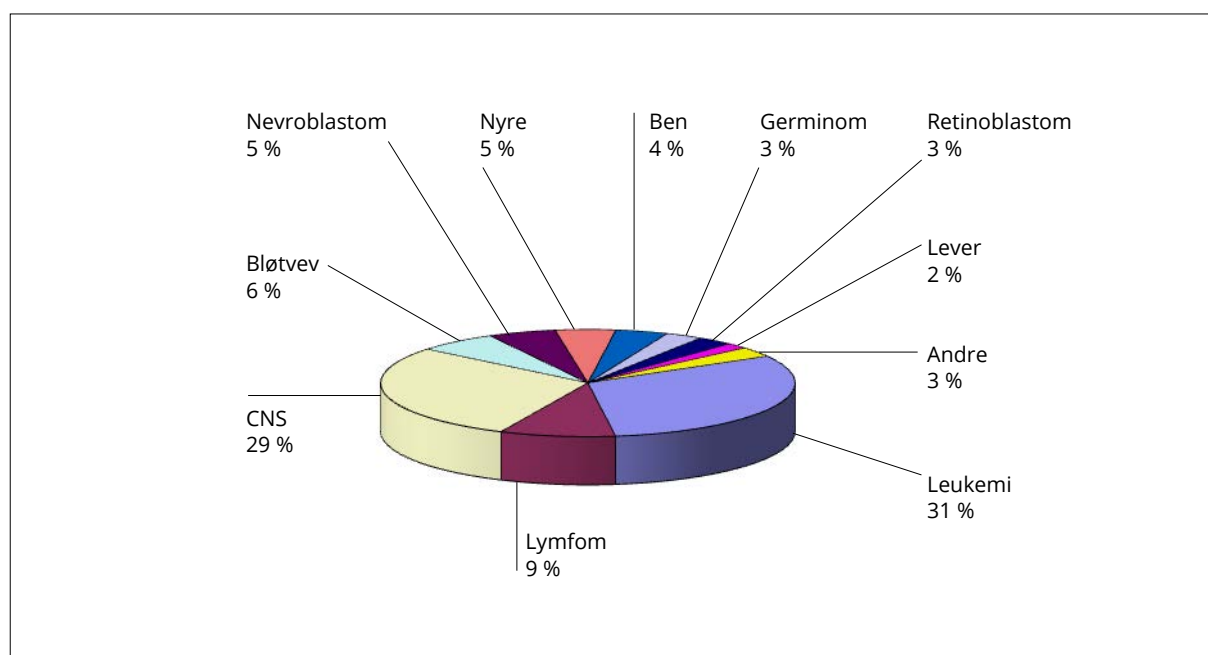
Bakgrunn

Kreft hos barn og ungdom er sjelden, med ca. 200 nye tilfeller per år i Norge i aldersgruppen 0–18 år. Den hyppigste barnekreftformen, akutt lymfatisk leukemi, har ca. 40–50 nye pasienter årlig. Et tilsvarende antall nye tilfeller er det av svulster i sentralnervesystemet hos barn, mens resten er fordelt på en rekke ulike diagnoser¹:

Sentrale kjennetegn ved barnekreft:

- Barn får andre krefttyper enn voksne. De vanligste kreftformene er akutt leukemi og hjernesvulster, mens svulster utenfor sentralnervesystemet (CNS) oftest er embryonale svulster eller sarkomer. De vanligste svulstypene hos voksne er carcinomer.
- Kreft hos barn har som regel god prognose, med rundt 80 % overlevelse alle krefttyper sett under ett, forutsatt optimal behandling. Målet for fremtiden er 100 % overlevelse.
- Barnekreftbehandling er oftest intensiv, komplisert og multimodal med deltagelse av en rekke faggrupper til diagnostikk og behandling.
- Kreft hos barn innebærer en dramatisk inn- gripen i hele familiens liv, der den psykososiale oppfølging er viktig for at familien skal kunne mestre sin situasjon på en best mulig måte.

FIGUR 1: Fordeling av de ulike barnekrefttypene i Norge 1985–2014 (tall fra Norsk barnekreftregisters årsrapport 1985–2014)



1) Sykdomsgruppen «leukemi» består av akutt lymfatisk leukemi, akutt myelogen leukemi og et fåtall svært sjeldne typer. Gruppen «CNS» (svulster i sentralnervesystemet) inneholder en rekke forskjellige svulsttyper med ulike egenskaper

- Siden barn behandlet for kreft har et langt livsløp foran seg, er det av avgjørende betydning at behandlingen tar sikte på helbredelse med minst mulig senskader. Dette er et langsiktig perspektiv – barna må jo overleve for at senskadene skal bli synlige, og ved endringer av behandlingen for å redusere senskader tar det lang tid før man ser om dette lykkes uten at det går på bekostning av overlevelsen.

For ytterligere bakgrunnsinformasjon henvises det til Barnekreftregisterets årsrapport [3] og Nasjonalt handlingsprogram for kreft hos barn [4].

Kort beskrivelse av dagens situasjon

Det er 4 regionale barneonkologiske avdelinger i Norge, hver med ansvaret for behandling av barn med kreft i sin geografiske region. Alle barn med kreft i Norge behandles etter internasjonale behandlingsprotokoller som i de fleste tilfellene også er forskningsprotokoller. Dette sikrer at alle barn får lik behandling for samme krefttype uansett hvor i landet de bor. Behandlingen foregår som regel i et samarbeid mellom den regionale barnekreftavdelingen og den lokale barneavdelingen som barnet tilhører. Enkelte funksjoner er landsfunksjoner, f. eks. allogen stamcelletransplantasjon, behandling av retinoblastom (øyekreft) og behandling med gamma-kniv. Norge og Norden ligger i verdenstoppen når det gjelder behandlingsresultater for barn med kreft [1–2].

En del behandlingsprotokoller benytter vi som «best available treatment» uten at vi formelt inkluderer pasienter og bidrar med forskningsdata. Dette skyldes at vi i dag ikke har ressurser til å gjennomføre alle de formelle prosessene som er nødvendige for full deltagelse i protokollene for de mest sjeldne krefttypene, men er nødt til å konsentrere den innsatsen om de vanligere kreftformene, først og fremst leukemiene.

Vi opplever liten forståelse for at barnekreftpasienter generelt er mer arbeidskrevende enn voksne kreftpasienter av ulike grunner, først og fremst fordi det er få pasienter pr. diagnose, men også fordi de aller fleste pasientene får intensiv multimodal behandling som strekker seg over lang tid, ofte flere år. Og når det gjelder omsorgsperspektivet, vil behandling av et barn med kreft alltid inkludere omsorg og ivaretagelse av en hel familie, i langt større grad enn for voksne pasienter. Her ligger det også godt til rette for forskningsstudier innen livskvalitet, krisehåndtering og mestring av vanskelige livssituasjoner.

Pågående barneonkologisk forskningsaktivitet:

Deltagelse i internasjonale behandlings-/ forskningsprotokoller er grunnleggende for all pasientbehandling innen barneonkologi. Dette er klinisk forskning på høyt nivå som krever svært mye arbeid i form av detaljert dokumentasjon og rapportering av data, og som er gjenstand for ekstern monitorering [5–6] som også er ressurskrevende. Denne virksomheten er sentral ved alle de barneonkologiske avdelingene. Den befinner seg i gråsonen mellom forskning og kvalitets-sikring av pasientbehandling og er en forutsetning for at vi kan drive barnekreftbehandling i toppklasse. Siden alle barnekreftformer er sjeldne, og de fleste «svært sjeldne», er internasjonalt samarbeid eneste mulighet til å kunne videreutvikle behandlingen og forbedre resultatene ytterligere.

Det internasjonale samarbeidet foregår dels gjennom NOPHO (Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology/Nordisk forening for Pediatrisk Hematologi og Onkologi – nordisk sammenslutning av barneleger som behandler barn med kreft og blodsykdommer), dels SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique/ International Society of Pediatric Oncology, verdensforeningen). Vi har norske deltagere i alle NOPHOs arbeidsgrupper og flere innen SIOP, noe som sikrer aktiv deltagelse i de fellesnordiske og internasjonale behandlingsstudiene.

Det er i Norge i dag kun én barneonkolog i hovedstilling som professor (Trond Flægstad, Tromsø). Det er tre i bistilling som professor II (20% forskning/undervisning): Finn Wesenberg og Ellen Ruud på Rikshospitalet og Svein Kolmannskog ved St. Olavs Hospital. De fleste overlegene innen barneonkologi har doktorgrad/PhD, men driver i begrenset grad egeninitiert forskning etter avlagt doktorgrad pga. meget stort arbeidspress med pasientbehandling. Dette rammer også muligheten til å veilede nye doktorgradskandidater.

OSLO: Det foregår en rekke prosjekter helt eller delvis i regi av Barnemedisinsk seksjon for kreft og blodsykdommer ved OUS. En oppsummering kan fås om ønskelig. Flere av prosjektene er seneffektstudier, de øvrige er gensekvenseringsprosjekter, trombosestudier og andre. Prosjektene har ulike finansieringskilder. Forskningsaktiviteten er knyttet til dannelsen av en forskergruppe, INTERPRET (INTEgrative and Regulatory Paediatric REsearch Team) ledet av Ellen Ruud som er forskningsansvarlig ved seksjon for kreft og blodsykdommer, Barnemedisinsk avdeling ved OUS.

BERGEN: Bergen har for tiden 1 doktorgradsstipendiat som driver seneffektstudier, finansiert av Helse Vest. Det pågår ingen sykepleierforskning innenfor barneonkologi for tiden.

TRONDHEIM: I Trondheim er det for tiden 3 doktorgradsstipendiater (lege/sykepleier/psykolog). En barneonkolog disputerte for PhD-graden i 2014 etter et samarbeidsprosjekt mellom NTNU og NOPHO.

TROMSØ: Pediatrisk forskningslaboratorium har 4 PhD-stipendiater (1 lege, 1 sivilingeniør, 2 molekylærbiologer), lønnet av: Kreftforeningen (1), UiT (1), Helse Nord (2). Virksomheten ledes av professor Christer Einvik (molekylærbiolog) og professor Trond Flægstad (barneonkolog). Alle arbeider med molekylær- og cellediagnostikk ved nevroblastom. Det har de siste årene vært 3 doktordisputaser fra denne gruppen.

Det foregår altså en del forskningsaktivitet allerede, mest klinisk forskning som beskrevet ovenfor, men også grunnforskning, translasjonsforskning (forskning som skal knytte sammen basalforskning og pasientbehandling) og helsefaglig forskning. Spesielt på de eksperimentelle laboratoriene og innen psykososiale prosjekter er det en del forskere som ikke er leger. På laboratorier er molekylærbiologi og bioinformatikk viktig.

Karakteristisk er at forskningsaktiviteten blant legene ofte stopper etter fullført doktorgrad, først og fremst fordi det er vanskelig, ofte umulig, å fortsette aktiv forskning når man går tilbake til en ordinær klinisk stilling, pga. stort arbeidspress i klinikken.

Kort beskrivelse av barneonkologisk forskning i våre naboland:

SVERIGE: Det er utstrakt forskningsaktivitet som i stor grad finansieres av den svenske Barn-cancerfonden (BCF). BCF finansierer vanligvis ikke doktorgrader, men utdeler en del postdokstipendier (stipendier etter avlagt doktorgrad), dels 2-årige (38 i 2015!), dels 4-årige (for tiden 3). De 4-årige stipendiene er beregnet til et 2-års forskningsopphold i utlandet og forutsetter at de siste to årene brukes til å bygge opp forskningsgrupper i eget land. BCF finansierer også en del forskerstillinger ved sykehusene, dels kombinerte tidsbegrensede stillinger der sykehuset finansierer den kliniske delen, dels fulle forskerstillinger. Utdelt beløp til barneonkologisk forskning var 220 millioner svenske kroner i 2015. Men også i Sverige kan det være vanskelig å få frigjort tid fra klinikken, slik at bevilgede midler til forskning kan bli stående ubenyttet.

DANMARK: Det er stor barneonkologisk forskningsaktivitet, først og fremst i København og Århus, men også ved de andre universitetsavdelingene. Finansieringen er gjennom ulike kilder. Overlegene ved de danske barneonkologiske avdelingene skal ha 10–15 % av arbeidstiden avsatt til forskning. Ved Bonkolab² i København

er det nærmere 60 ansatte (deltids- og fulltidsansatte). Den danske Børnecancerfonden som ble stiftet i 1995, har kommet sterkere på banen år for år og donerte i 2015 40 millioner danske kroner til barneonkologisk forskning.

FINLAND: Det er ingen kombinerte stillinger med definert tid forskning og klinisk arbeid. Forsknin- gen finansieres på ulike måter. Finland har et nokså nystartet barnekreftfond fra 2012 og en eldre privat stiftelse fra 1992 tilegnet først og fremst forskning på barneleukemi. Det deles også ut begrensede forskningsmidler gjennom sykehusene.

Barnekreftforskning i Norge sammenlignet med våre naboland:

Det fremgår av det ovenstående at Norge henger langt etter i forskningsaktivitet sammenlignet med Sverige, Danmark og Finland. Dette er svært synlig på de årlige NOPHO-møtene, der det de siste årene har vært få vitenskapelige bidrag fra Norge:

TABELL 1: Antall vitenskapelige presentasjoner ved de siste 5 NOPHO-årsmøter (frie foredrag og postere)

	2011 Turku	2012 Uppsala	2013 København	2014 Bergen	2015 Oulu	Sum per land
Norge	0	8	3	6	1	18
Danmark	11	8	17	16	15	67
Finland	13	6	5	4	15	43
Sverige	7	23	14	15	13	72
Litauen	1	2	3	1	9	16

Norge ligger klart dårligst an, bortsett fra Litauen som er et mindre land som bare har vært med i NOPHO-samarbeidet noen få år.

Ser man på vitenskapelige artikler relatert til barnekreft, er bildet om mulig enda dystre.

Av totalt 54 artikler registrert ved www.nopho.org, utgående fra/relatert til det nordiske barneonkologiske samarbeidet for årene 2011–2015, er det ikke én eneste som har norsk førsteforfatterskap. Kun én har norsk sisteforfatter (som oftest representerer lederen for gruppen).

Trenger Norge barneonkologisk forskning?

Hvis Norge skal bevare sin gode posisjon innen behandling av barn med kreftsykdommer, er det tvingende nødvendig at det drives barneonkologisk forskning av høy kvalitet av de personene som også er ansvarlige for pasientbehandlingen. Forskning er en nødvendighet for å kunne følge med på nyvinninger innen faget, for å bidra med ny kunnskap selv, og for å kunne ta i bruk nye behandlingsstrategier på rett måte og til riktig tid. Et aktivt nasjonalt barneonkologisk forskningsmiljø er en forutsetning for deltagelse i internasjonale forsknings- og behandlingssamarbeider, både i og utenfor Norden, og vårt fagfelt er fullstendig avhengig av denne aktiviteten for å kunne tilby pasientene moderne behandling også i fremtiden [7]. Aktiv forskning bidrar også til å kvalitetssikre den behandlingen vi til enhver tid gir, både rent medisinsk behand-

ling og omsorg for pasient og familie.

Norge har en relativt stabil befolkning, og vi har gode registre som er velegnet til å drive forskning. Dette bør vi gjøre bruk av i langt større utstrekning enn i dag, også innen barnekreftforskning.

Vi har allerede en tett oppfølging av ferdigbehandlede pasienter, noe som tillater seneffektstudier og studier av psykososiale forhold under og etter behandling. Dette er noe som det kan og bør forskes mer på.

Kreftbehandling generelt går i retning av person-tilpasset behandling. For at dette skal bli mulig, trenger man nøye karakterisering av tumorvev for å kunne målrette behandlingen mot egenskaper ved selve svulsten, men også kartlegging av en del pasientegenskaper som vil kunne påvirke hva hver enkelt pasient kan tåle av behandling. Dette er forhold som krever aktiv grunnforskning, og i Norge har vi muligheter til å bidra på dette feltet gjennom våre gode offentlige registre, standardiserte behandlingsprotokoller, etablerte basalmedisinske forskningsplattformer og tilgang til biologisk materiale samlet inn gjennom f. eks. MoBa-prosjektet (den norske mor- og barnundersøkelsen [8]) og Leukemibiobanken i Uppsala.

Dagens utfordringer, strategi og forslag til tiltak:

- Norsk barneonkologi er underbemannet og underfinansiert. Dette gjelder både direkte pasientbehandling og forskning. Uten klart definert forskningstid i stillingsbeskrivelsene vil det kliniske arbeidet alltid prioriteres på bekostning av forskningen. Dette bidrar også til at en del forskningsinteresserte dyktige medarbeidere forsvinner ut av barneonkologien.
 - Vi trenger flere stillinger for barneonkologer for å ivareta både den kliniske virksomheten og gi rom for å frigjøre tid til forskning.
 - Det må opprettes faste kombinerte forsknings-/kliniske stillinger for barneonkologer og andre aktuelle faggrupper etter avsluttet doktorgrad for å gi mulighet for fortsatt forskning, inkludert veiledning av nye doktorgradskandidater.
- Hva særpreger barneonkologisk forskning? Hvilke områder er det viktig å forske på?
 - Direkte pasientbehandling for å forbedre behandlingsresultatene. Dette er noe som også i dag pågår kontinuerlig, som ledd i de nordiske og internasjonale studiene beskrevet ovenfor.
 - Psykososial og tverrfaglig forskning gjennom hele behandlingsforløpet for å øke vår kunnskap om barnas og familienes totale omsorgsbehov.
 - Senskadeforskning – spesielt viktig ved kreft i barnealder pga. det lange tidsperspektivet for barn som blir helbredet for sin kreftsykdom.
 - Rehabiliteringsforskning med intervensjonsstudier – har vi mulighet ved intervensjonstiltak til å bedre kreftoverlevernes funksjon i samfunnet?
- Den mest omfattende forskningsaktiviteten i dag er som beskrevet ovenfor deltagelse i de store nordiske og internasjonale behandlingsstudiene. Dette er en nødvendighet for å drive pasientbehandling av ypperste kvalitet. Kravene til registrering, monitorering og lovmessig oppfølging har økt sterkt i de senere årene. Hver studie skal ha en nasjonal «Principal investigator» (PI – ansvarlig forskningsleder/nasjonal koordinator).
 - Det må finansieres stillinger til hjelpepersonell for gjennomføringen av prosjektene (forskningskoordinator, studiesykepleier etc.) ved hvert senter.
 - Nasjonal koordinator trenger frikjøp til nødvendig arbeid med den enkelte protokoll.
 - Øvrige utgifter til deltagelse må finansieres, spesielt monitorering som er kostbart. Siden dette er en obligatorisk del av studiedeltagelse og dermed pasientbehandling, mener gruppen det er naturlig at sykehusavdelingene må finansiere dette.
- Målet med forskningen er å bruke resultatene til beste for pasientene. Derfor bør stimulering av etterutdanning, nettverksbygging og oppdatering av kunnskap hos behandlende fagpersoner være en del av forskningsstrategien. Deltagelse i internasjonal og nasjonal diskusjon om fagutviklingen er viktig.
 - De nasjonale faggruppene må opprettholdes og videreutvikles.
 - Det skal være nasjonale norske representanter som deltar i utviklingen av nye forskningsprotokoller. Deres deltagelse i dette arbeidet må finansieres.

- Det må stilles midler til rådighet for fagfolkenes deltagelse der forskningsresultater presenteres, som kongresser og fagmøter.
 - Det er generelt få søknader om forskningsmidler fra det barneonkologiske miljøet til de store forskningsinstitusjonene (universitetene, Norges Forskningsråd, Kreftforeningen) og de regionale helseforetakene.
 - Det må frigjøres tid til å utarbeide gode forskningsprotokoller. Dette kan gjennomføres ved at det defineres en bestemt andel forskningstid i de faste barneonkologistillingene ved universitetssykehusene, alternativt ved korttidsfrikjøp eller stipend til utarbeidelse av forskningsprotokoller.
 - Barneonkologiske prosjekter konkurrerer i dag alltid med prosjekter innen voksenonkologien om finansiering, og pga. det lille volumet av barnepasienter vil barneonkologien nesten alltid tape den kampen.
 - Det er behov for forskningsmidler som øremerkes prosjekter innen barneonkologi. Dette er nok mest realistisk å få til gjennom et eget forskningsfond for barnekreft med egen utlysning av forskningsmidler tilegnet barnekreftforskning.
 - Tildeling av forskningsmidler forutsetter vanligvis at man er del av et større forskningsmiljø eller en forskningsgruppe. Dannelsen av INTERPRET har hatt til hensikt å etterkomme dette kravet og er et godt eksempel på hvordan forskningsmidler kan skaffes. Det samme gjelder den eksperimentelle forskningen i Tromsø. For å bygge opp en slik gruppe trengs tid til å utvikle egen forskning og et egnet miljø etter oppnådd doktorgrad.
 - Det må utdeles postdok-stipendier til forskere etter fullført doktorgrad for å gi mulighet til å etablere forskningsgrupper til videreføring av egen forskning og rekruttering av nye kandidater.
 - Yngre norske leger presenterer mindre forskningsarbeider langt sjeldnere enn sine nordiske kolleger. Dette gjelder både som innlegg på kongresser og som vitenskapelige publikasjoner. Årsaken er nok delvis bedre tilgang til finansiering i våre naboland, bedre tid til veiledning fra overlegene, men også muligens ulike holdninger og forventninger i miljøet.
 - Leger under videreutdanning i barneonkologi bør forventes å presentere et mindre forskningsarbeid innen fagfeltet innen 2–3 år fra start, med veiledning.
 - Det må bli lettere å få økonomisk støtte til mindre forskningsprosjekter.
 - Det foregår en rekke forskningsprosjekter innen NOPHO som hovedsakelig er initiert av andre, og som vi deltar i. Vårt bidrag er da som regel å forsyne prosjektansvarlig med norske data. Dette er noe vi selvfølgelig gjerne gjør, men det er tidkrevende og lite meritterende for hver enkelt.
 - Vi må bli flinkere til selv å benytte oss av den ressursen som NOPHO-samarbeidet er, ikke bare «henge oss på» andres prosjekter. Da vil vi også kunne bruke våre samarbeidspartnere i NOPHO på samme måten.
 - Vi mangler infrastruktur, til daglig mest merkbart når det gjelder gjennomføring av alle de kliniske behandlings- og forskningsprotokollene. Generelt er det vanskelig å skaffe midler til dette.
 - Det må i første omgang benyttes eksisterende infrastruktur på sykehusene/ universitetene.
 - Det må etableres fast samarbeid med statistiker(e) som kan bidra helt fra idéfasen for å øke sannsynligheten for at planlagte prosjekter er gjennomførbare og vil gi den informasjon som vi er ute etter.
 - Vi trenger en nasjonal biobank for tumorvev med generelt samtykkeskjema til barneonkologisk forskning på biobankmateriale. Dette arbeidet er startet ved Monica Munthe-Kaas.
 - I første omgang bør en utnytte de regionale forskningsbiobankene, som er i startfasen flere steder, og allerede har finansiering.
- Mål: ca. 10 avlagte doktorgrader pr. 5-årsperiode.

Videre- og etterutdanning og fagutvikling

Norge har så langt hatt svært gode resultater innen kreftbehandling av barn. Dette skyldes blant annet at det har vært tilgang til økonomiske ressurser for barneonkologer og andre fagfolk til å delta i møter og kongresser hvor forskningsprotokoller har blitt laget, og hvor resultater har blitt presentert. Nettverkskontakter for forskning og klinikk utvikles i dette miljøet. Dessverre har midler til deltagelse i slike aktiviteter blitt mindre de siste årene. Støtte til slik aktivitet må være en naturlig del av en forskningsstrategi.

Finansiering:

Vi har vist at Norsk barnekreftforskning henger betydelig etter i internasjonal sammenheng og må styrkes. Vi har videre påpekt hvilke tiltak som er nødvendige for å nå dette målet. Dette kan ikke skje uten et betydelig finansielt løft, først og fremst via det offentlige, men også via private kilder om nødvendig.

Gruppen mener at det er en offentlig oppgave å finansiere barnekreftbehandling og forskning innen barneonkologi. Som beskrevet tidligere, er pasientbehandling og forskning innen barneonkologi så nært knyttet sammen at de vanskelig lar seg atskille. Helseforetakene har det naturlige ansvaret for opprettelse av nye stillinger som kan finansieres enten ved tilførsel av friske midler fra Staten eller ved omprioriteringer. HOD bør gi føringer til Helseforetakene om å prioritere barnekreftforskning.

Gruppen har liten tro på at norsk barneonkologisk forskning kan styrkes vesentlig uten eksterne finansieringskilder i tillegg til de offentlige. Basert på erfaringene fra våre naboland ser vi at de respektive barnekreftfondene har vært sentrale i oppbyggingen av forskningsaktiviteten både i Sverige og Danmark. Barnekreftforeningen i Norge har allerede et forskningsfond som de har ambisjoner om å styrke for å kunne bidra til økt forskningsaktivitet innen norsk barneonkologi. Gruppen stiller seg svært positiv til dette og anser

at et slikt fond på lang sikt kan utgjøre et viktig tillegg til finansiering av barnekreftforskning, ved siden av det offentlige og eventuelle bidrag fra andre ideelle organisasjoner som ønsker å støtte norsk barnekreftforskning. Hvis Barnekreftforeningens forskningsfond skal kunne bidra vesentlig til finansiering av norsk barneonkologisk forskning, må det styrkes og profesjonaliseres.

Utredningens målgruppe:

Denne utredningen er ment som en bakgrunn for vurdering av tiltak som kan føre til økt forskning innen barneonkologi. Hele fagmiljøet står bak disse forslagene. Vi vet at det er stor støtte for dette i befolkningen. Det er vårt håp at våre helsepolitiske myndigheter vil bruke den til å ta et krafttak for de kreftsyke barna. Dette gjelder beslutningstakere på flere nivåer: helseministeren, direktører og styrer for helseforetak og sykehus, samt lederne av barneavdelingene på de fire barneonkologiske sentrene. Også universitetene er viktige i dette arbeidet.

Vi ønsker også at utredningen kan gi ideer til ideelle organisasjoner som er opptatt av barnekreft, i dag først og fremst Barnekreftforeningen, til å prioritere bruk av innsamlede midler.

Mars 2016

På vegne av

Utredningsgruppen for vurdering av forskningsaktivitet innen norsk barneonkologi
Interessegruppen for Pediatrisk Hematologi og Onkologi i Norsk barnelegeforening: Einar Stensvold (leder)
Norsk Barneleukemigruppe (NBLG): Trond Flægstad (leder)
Faggruppe for solide svulster hos barn: Dorota Wojcik (leder)
Faggruppe for CNS-svulster hos barn: Harald Thomassen (leder)
Kompetansetjenesten for solide svulster hos barn (KSSB): Finn Wesenberg (leder)/Bernward Zeller (konst. leder)

Marit Hellebostad
(leder av utredningsgruppen)

Referanser:

1. Bosetti C mfl. Childhood cancer mortality in Europe, 1970–2007. *Eur J Cancer* 2010; 46: 384–394
2. Gatta G mfl. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 35–47
3. Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft. Årsrapport 1985–2014. Kreftregisteret
4. Barnekreft: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn. Helsedirektoratet. 2015
5. Clinical trial directive: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf
6. GCP directive: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2005_28/dir_2005_28_en.pdf
7. Hudson M mfl. Progress born from a legacy of collaboration. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2935–37
8. Magnus P mfl. Cohort profile: the Norwegian mother and child cohort study (MoBa). *Int J Epidemiol*. 2006 Oct;35(5):1146–50

VIa: Wilms' tumor			
S	157	0.91±0.02	p overall: 0.36 p pairwise: N vs DK: 0.04 others n.s.
DK	76	0.97±0.02	
N	66	0.87±0.04	
FIN	75	0.92±0.03	
I	1	-	
All countries	375	0.92±0.02	

3) Også resultatene for andre kreftsvulster har blitt sammenlignet med de øvrige Nordiske land i NOPHO årsrapport 2016 ([vedlegg 2c](#)). Her fremkommer det en bekymring vedr behandlingsresultater av hjernesvulster i Norge (Norge 74% overlevelse, SE 80%, DK 82% og FI 83%).

Group III: CNS tumors			
S	757	0.80±0.02	p overall: 0.10 p pairwise: N vs FIN <0.01, N vs DK=0.05. others – no sign.
DK	387	0.82±0.02	
N	351	0.74±0.03	
FIN	418	0.83±0.02	
I	30	0.83±0.07	
All countries	1943	0.80±0.01	

Spesielt i undergruppen astrocytomer var dette tilfelle (Norge 73% overlevelse, FI 84%, SE 87% og DK 91%).

IIIb: astrocytoma			
S	291	0.87±0.02	p overall: < 0.01 p pairwise: N vs S: < 0.01, N vs DK: < 0.01, DK vs FIN: 0.02 Others: n.s.
DK	151	0.91±0.02	
N	148	0.73±0.04	
FIN	190	0.84±0.03	
I	13	0.92±0.07	
All countries	793	0.84±0.01	

Vi har satt i gang arbeidet med å finne ut om dette kan skyldes registreringsforskjeller eller faktiske kvalitetsforskjeller i behandlingen.

4) En artikkel ved Ole Solheim et al (Acta Neurochir (2011) 153:1219–1229) viste at behandlingsresultatene for medulloblastomer (en type hjernesvulst) var dårligere i Helse Sør-Øst enn i resten av landet. Dette gikk selvsagt imot den vanlige antakelsen at et stort pasientvolum gir bedre resultater. Diagram fra publikasjonen:

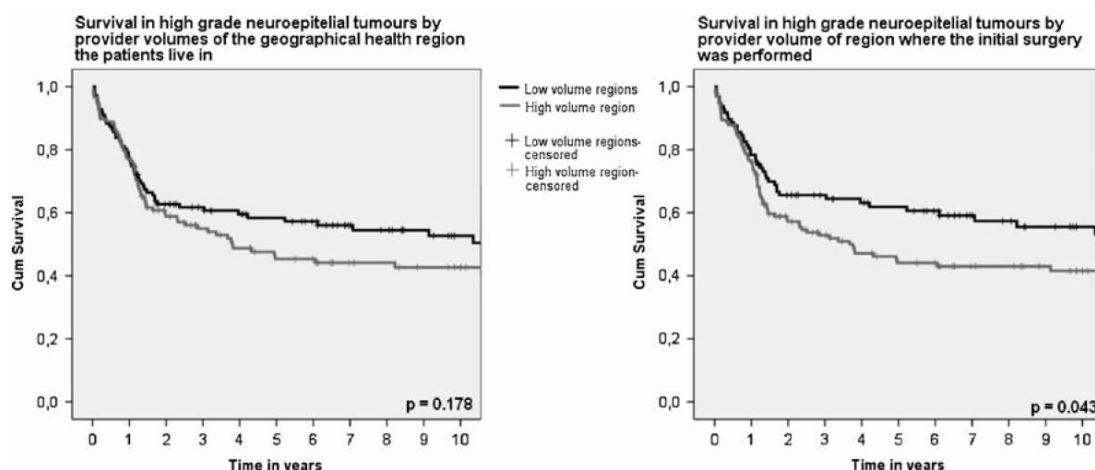


Fig. 2 Kaplan–Meier curves displaying cumulative survival in the 230 children with high-grade neuroepithelial tumors

Faggruppen for svulster i sentralnervesystemet diskuterte resultatene i flere møter, og dette resulterte i oppstart av en forskningsstudie (PhD arbeid ved Einar Stensvold) som skal se på pasientmateriale i hele Norge og prøve å identifisere grunner hvorfor pasientene i HSØ skulle ha kommet dårligere ut. Studien er et typisk eksempel på at gode registre kan identifisere et problem, som KSSB og faggruppene kan gjøre noe med. Resultatene foreligger kun delvis (Stensvold et al, *Acta Oncol.* 2017 May;56(5):698-705).

5) Forskningen på barnekreft har vært svært underprioritert de siste 10-20 årene. Barnekreftmiljøet har i samarbeid med Barnekreftforeningen og kompetansetjenesten for solide svulster hos barn utgitt en rapport om dette. Rapporten fra 2016 er merket som vedlegg 3b. Rapporten viser bl.a. at Norge bidrar med kun ytterst få vitenskapelige presentasjoner ved de Nordiske barnekreft-årsmøtene, og at det er svært få Nordiske barnekreft artikler med norsk førsteforfatter.

6) Eksperimentelle studier hos barn som har hatt terapisivik i primærbehandlingen (oftest «målrettet terapi» med antistoffer eller små molekyler) har kommet i økende grad de siste årene. Barn fra Norge kan få slik behandling ved avdelinger i hele Norden der slik behandling er etablert. NOPHOs nettside har en liste over tilgjengelige eksperimentelle behandlinger i Norden. Av 21 anførte eksperimentelle studier er det kun 2 studier som utføres i Norge. Dette betyr at Norge ikke bidrar på lik linje med de øvrige Nordiske land.

7) Til slutt skal det nevnes at kompetansen på solide svulster hos barn har blitt svekket de siste årene pga et generasjonsskifte i legemiljøet. I løpet av de siste 10 år har svært erfarne barnekreftleger blitt pensjonister eller har sluttet (Prof Sverre O. Lie, Ingebjørg Storm-Mathisen, Anders Glomstein, Jon Helgestad, Eva Widing, Finn Wesenberg, Harald Thomassen) og innen få år vil ytterligere fire bli pensjonister. Vårt lille miljø er svært sårbar og opplæring av yngre kollegaer vil bli en viktig oppgave fremover hvor også kompetansetjenesten har en viktig funksjon.

This report is published with financial support from:
The Swedish Childhood Cancer Foundation



Photography credits: www.iceland.is (cover)

Contents

2	Foreword
---	----------

NOPHO ORGANISATION

3	NOPHO Board
4	NOPHO Secretariat and Webmaster
5	Participating clinics/institutions/physicians
7	NOPHO Educational Course Committee (ECC)
8	NOPHO scientific committee
9	Young NOPHO

SOLID AND BRAIN TUMOUR WORKING GROUPS

11	Solid Tumour Committee
12	The Solid Tumor Registry Group
27	Lymphoma Working Group
32	Germ Cell Tumor (GCT) Working Group
33	Retinoblastoma Working Group
34	Brain Tumor Committee

LEUKAEMIA WORKING GROUPS

38	ALL Working Group
41	Leukemia – ALL Registration Working Group
72	ALL-2008 PI Working Group
78	ALL 2016 Working Group
80	AML Working Group
89	Cytogenetic Working Group
92	Myelodysplastic Syndrome (MDS) and Juvenile Myelomonocytic Leukemia (JMML) Working Group
95	Infant Leukemia Working Group
97	Pharmacology Working Group
100	SCT Working Group
101	ALL Relapse Working Group
103	Events Working Group (EVG)
107	NOPHO Leukemia Biobank Committee
108	LL Biology Working Group

OTHER DISEASE WORKING GROUPS

111	Platelet Working Group
112	Aplastic Anemia Working Group
113	Histiocytosis Working Group
115	Novel Therapy Working Group
116	Late Effects Working Group
118	Thrombosis and Haemostasis Working Group
121	Childhood Cancer Etiology Working Group
123	Radiotherapy Working Group
125	NOPHO/NOBOS Working Group on Ethics (WGE)
128	NOPHO Pharmacists

PUBLICATIONS

129	NOPHO Publications
-----	--------------------

Foreword

Dear NOPHO members,

The NOPHO report 2016 is ready. Thank you for reporting data to the registries and for being active in the working groups! Thanks to the authors for communicating those results to us all and thanks to Jenny Juhlin who once again succeeded to put the report together in due time!

The last NOPHO year has been an exciting one. Above all, the approval of the Lithuanian full memberships comes with a significant and very welcomed strengthening of our society.

International collaboration with partners outside NOPHO is steadily increasing with a challenge to improve our organization in order to facilitate such collaborations even more. We need to have an efficient and fast way of dealing with requests and offers from outside with a smooth pathway to anchor decisions at national levels. The newly formed Solid Tumour Committee is an attempt to organize the solid tumour issues accordingly, parallel to the Leukemia lymphoma committee and Brain Tumour committee. As a part of the structural process, the so called sleeping or inactive working groups have been transferred to the archive part of the website - they could of course be resuscitated if needed.

In January, a working group assigned by the Board, arranged a workshop on legal issues within the Nordic countries. Invited lawyers and representatives from ethics committees, biobanks, medical product agencies and data protection authorities were present and gave valuable advice on how to prepare for future studies and collaborations both within and outside NOPHO, you will find the memos on www.nopho.org under "NOPHO Board".

Once again; thank you all for contributing to NOPHO!

Stockholm April 18th 2016
Cecilia Petersen
Secretary General

NOPHO Board

Members 2015 - May 2016

Secretary-

-general	Cecilia Petersen (SE)	elected 2014
-elect	Mervi Taskinen (FI)	elected 2014
Treasurer	Peder Skov Wehner (DK)	elected 2015
Auditors of accounts	Gustaf Ljungman (SE)	elected 2005
	Birgitte Klug Albertsen(DK)	elected 2015
Stand in auditor of accounts	Svein Kolmannskog (NO)	elected 2005
Denmark	Peder Skov Wehner	elected 2015
	Lisa Hjalgrim	elected 2014
Finland	Jukka Kanerva	elected 2012
	Satu Lehtinen	elected 2013
Iceland	Ólafur Gisli Jónsson	elected 2000
	Solveig Hafsteinsdottir	elected 2013
Norway	Bendik Lund	elected 2015
	Petter Brandal (radiotherapy)	elected 2012
	Eva Widing	elected 2013
Sweden	Torben Ek	elected 2012
	Per Kogner	elected 2015
Young NOPHO	Jan-Bernd Stukenborg (SE)	elected 2014

NOPHO Secretariat and Webmaster

NOPHO Secretariat

Jenny Juhlin
Mats Heyman
Childhood Cancer Research Unit
Astrid Lindgren Children's Hospital
SE-17176 Stockholm
Sweden
jenny.juhlin@ki.se
mats.heyman@ki.se
Tel: +46 8 517 777 69

Webmaster

Elisabeth Broby
Simply Web
Sallerup 5010
SE-24193 Eslöv
Sweden
Elisabeth.Jensen-BrobyHeldrup@skane.se
Tel: +46 413 55 56 50
Mobile: +46 705 18 70 34

Participating clinics/institutions/physicians

Through the years, many colleagues in NOPHO have been involved in treating and reporting of tumor childhood cancer from the Nordic countries. The main contributors are listed below:

Denmark	Copenhagen, Rikshospitalet	Kjeld Schmiegelow, Thomas Frandsen, Karsten Nysom, Catherine Rechnitzer, Birgitte Lausen, Astrid Sehested
	Odense	Peder Skov Wehner, Eckhard Schomerus
	Aarhus	Niels Clausen, Henrik Schrøder, Henrik Hasle, Birgitte Klug Albertsen, Pernille Edslev Wendtland Christine Dahl, Karin Bækgaard Nissen
	Aalborg	Steen Rosthøj, Erik Østergaard, Ruta Tuckuviene
Finland	Helsinki	Kim Vettenranta, Pasi Huttunen, Kirsi Jahnukainen, Jukka Kanerva, Kirsti Sirkiä, Mervi Taskinen, Virve Pentikäinen, Minna Koskenvuo, Samppa Ryhänen, Helena Olkinuora
	Turku	Päivi Lähteenmäki, Marika Grönroos, Anu Huurre Laura Korhonen, Linnea Schuez-Havupalo
	Oulu	Merja Möttönen, Satu Lehtinen, Hanna Juntti, Riitta Niinimäki, Anne Hekkala
	Tampere	Olli Lohi, Mikko Arola, Katriina Parto, Niina Valtanen Päivi Raittinen
	Kuopio	Pekka Riikonen, Kaisa Vepsäläinen, Jouni Pesola, Tuuli Pöyhönen
Iceland	Reykjavik	Ólafur G. Jónsson, Halldóra K. Thórarinsdóttir, Sólveig Hafsteinsdóttir, Ragnar Bjarnason, Jóhann Heidar Jóhannsson
Norway	Oslo	Anne Grete Bechensteen, Ellen Ruud, Heidi Glosli, Finn Wesenberg, Eva Widing, Charlotte Alme, Einar Stensvold, Jochen Büchner, Monica Cheng Munthe-Kaas, Aina Ulvmoen, Inga Maria Johannsdottir, Marta Maria Dirdal, Harald Thomassen. Associate member: Marit Hellebostad
	Trondheim	Ann Elisabeth Åsberg, Svein Kolmannsskog, Erling Moe, Harald Thomassen, Bendik Lund
	Bergen	Maria W Gunnes, Dorota Malgorzata Wojcik, Anita Andrejeva, Ingrid Kristin Torsvik
	Tromsø	Tore Stokland, Trond Flaegstad, Niklas Stabell, Tove Nystad

Sweden	Stockholm, KS Solna	Arja Harila-Saari, Mats Heyman, Stefan Söderhäll, Cecilia Petersen, Niklas Pal, Stefan Holm, Tony Frisk, Jonas Karlén, Karin Strålin, Johan Malmros, Pernilla Grillner, Klas Blomgren, Jan-Inge Henter, Per Kogner, Trausti Óskarsson, Susanna Ranta, Nina Mogensen Tatiana Greenwood, Christina Egnell, Mari Wilhelmsson, Petter Svenberg, Jukka Vakkila, Ingrid Øra , Tomas Bexelius, Johan Hamrin
	Stockholm, KS Huddinge	Mikael Sundin, Jacek Winiarski, Lena Catry, Peter Priftakis, Kim Ramme, Lena-Maria Carlson, Petra Byström, Gauti Rafn Vilbergsson
	Lund	Jacek Toporski, Helga Björgvinsdottir, Anders Castor, Lars Hjorth, Helena Mörse, Kees-Jan Pronk, Dominik Turkiewicz, Ingrid Øra, Ulf Tedgård, Annika Mårtensson, Rolf Ljung, Marie Eliasson Hofvander, Patrik Romerius, Johan Svahn, Joakim Wille, Caroline Jepsen, Ladislav Krol, Nicholas Brodski
	Uppsala	Britt-Marie Frost, Gustaf Ljungman, Johan Arvidson, Josefine Palle, Per Frisk, Åke Jakobson, Anders Öberg, Clary Georgantzi, Annika Englund, Natalja Jackmann
	Göteborg	Karin Mellgren, Jonas Abrahamsson, Birgitta Lannering, Margareta Bergkvist, Gustaf Österlundh, Marianne Jarfelt, Magnus Sabel, Magnus Göransson, Cecilia Langenskiöld, Lene Karlsson, Elizabeth Schepke, Lars Kawan
	Umeå	Ulrika Norén Nyström, Per-Erik Sandström, Erik Forestier, Ulf Hjalmar, Caroline Björklund Mattias Mattsson, Camilla Fahlgård, Frans Nilsson
	Linköping	Mikael Behrendtz, Britt-Marie Holmqvist, Per Nyman Hartmut Vogt, Irene Devenney, Lisa Törnudd
The Leukemia Registry		Mats Heyman Childhood Cancer Research Unit Astrid Lindgren Children's Hospital SE-17176 Stockholm Sweden Tel: + 46 8 517 724 84 Fax: + 46 8 517 731 84
The Solid Tumor Registry		Göran Gustafsson/Mats Heyman (Sweden) Bem Zeller/Finn Wesenberg (Norway) Henrik Schröder (Denmark) Päivi Lähtenmäki (Finland) Ólafur G. Jónsson (Iceland) Tel: +46 8 517 724 84 mats.heyman@ki.se

NOPHO Educational Course Committee (ECC)

Coordinator	Lisa Lyngsie Hjalgrim
Denmark	Lisa Lyngsie Hjalgrim Thomas Frandsen Mimi Kjærsgaard
Finland	Marika Grönroos Päivi Raittinen
Norway	Bernward Zeller Finn Wesenberg Trond Flægstad
Sweden	Pernilla Grillner Stefan Holm Ulf Tedgård
Young NOPHO	Anne Vestli

The Educational course committee has continuously over the last years focused on organizing the NOPHO courses and on developing their curricula. Efforts have in particular centered on the format of the individual courses, and the possibility of making them very case-based and interactive as requested by the participants.

New recommendations for the form of the courses were put online last year, and it is encouraged to use them in the planning of future courses. The course curricula have to comply with SIOPE's "Pediatric Oncology Syllabus" also available online.

A new NOPHO course on pediatric oncology emergencies is planned for 2017. It is hoped that this may become part of courses offered in the NOPHO setting henceforth.

The financing of the courses comes from: Børnecancerfonden (DK), Barncancerfonden (SE), Barnekreftforeningen (NO) and from different private sponsors in connection with the course in Finland.

The ECC meets every year during the annual meeting and usually has an additional phone meeting during the year. Last year's minutes can be found on the NOPHO website.

There is a wish to strengthen the collaboration with "young NOPHO" concerning course planning and the ECC meeting is open to any young NOPHO member during the annual meeting.

On behalf of the ECC
Lisa Lyngsie Hjalgrim
Rigshospitalet, Copenhagen, April 2016

NOPHO scientific committee

Members 2015-2016

Denmark: Karsten Nysom (chair)

Finland: Markku Heikinheimo.

Iceland: Ragnar Bjarnason

Lithuania: Sonata Trakymiene

Norway: Anne Grete Bechensteen

Sweden: Kees-Jan Pronk

Young NOPHO: Jan-Bernd Stukenborg

The deadline for applications for NOPHO studies is 2 months before each NOPHO board meeting.

For the November 2015 term, 4 applications were submitted and evaluated.

For the May 2016 term, 10 applications were submitted and are currently under evaluation.

For each application term, we have held a 1-2 hour telephone conference some weeks after the application deadline, where the applications have been thoroughly discussed before evaluation notes were subsequently drafted, revised by e-mail, approved and entered into the NOPHO scientific study platform.

Copenhagen, April 12th, 2016
Karsten Nysom

Young NOPHO

Young NOPHO Board

Denmark: Mette Levinsen, Stine Nygaard Nielsen

Finland: Anu Vatanen, Laura Madanat-Harjuoja

Iceland: Thorgerdur Gudmundsdottir (Chair elected)

Lithuania: Audrone Muleviciene

Norway: Simon Kranz, Marta Maria Dirdal

Sweden: Jan-Bernd Stukenborg (Chair), Maria Henningsson

Last year the annual meeting of Young NOPHO (YN) was held together with the annual NOPHO meeting in Oulu, Finland. During this meeting the YN regulations have been updated and revised. Together with the minutes from the meeting, the new regulations can be found at the NOPHO website.

YN continues to be very active. Therefore and, due to the new YN regulations, the membership of all YN members has been revised on an annual basis. The YN regulations, state that, NOPHO members who have completed their sub-specialization as pediatric oncologist/ hematologist, or who hold a permanent position as attending in this field, as well as researchers who have established their own research group are no longer Young NOPHO members. Students working on time-limited research projects within pediatric hematology/ oncology are YN members for the duration of this project. According to these regulations, the status of the memberships will be reviewed on a yearly basis. In April 2016, 75 members (11 members (NO), 21 members (SWE), 22 members (DK), 16 members (FI), 3 members (IS) and 2 members (LIT)) have been registered as YN members. We hope that this positive development will continue during the next year.

Today, YN is represented by 24 YN members in 17 Working Groups (WG). As WGs are open for one YN member from each country, there is still room for more YN members to engage in this important and exciting area of work within NOPHO. Please contact the WG Chair or the YN coordinator if you are interested.

During the last years, the YN Web Portal, a platform for connecting YN, information and discussions, was launched. The Web Portal has been developed by Elisabeth Broby Jensen and Dragi Petkovski together with YN members. However further development and promotion of the Web Portal is still needed to increase the activity in the forum. The responsible YN board members for the Portal are Mette Levinsen and Stine Nygaard Nielsen. We hope that the activity on the Forum will increase during 2016 and that it will be used to stimulate new research collaboration throughout NOPHO.

In 2015 the board of YN met in Stockholm to plan the next steps to further increase the activity within YN. During the YN board meeting, the board decided to:

- send out a questionnaire to evaluate what YN members expect and require from YN.
- assess if the YN members feel that there is a need for the web portal. This question is

inculded in the questionnaire send out to all YN members.

- organise the next YN annual meeting in collaboration with NOBOS. NOBOS is now active in the Late Effects WG and would like also to collaborate with YN. Therefore, the YN board decided that this year's meeting will be held together with NOBOS. We hope this will establish a base for more collaboration in the future. The feedback from last annual YN meeting in 2015 was very positive. Participants stated that, YN works as a way of easy access and introduction to NOPHO and is valuable to be introduced to other YN members before the big NOPHO annual meeting, gave a sense of "belonging".

The structure of the annual meeting in 2016, will be similar to the 2015 meeting, but with a more clear division of the scientific programme: 50% research and 50% clinical focus. Again this year we will take topics from the Annual NOPHO meeting and use the YN meeting as an introduction hereto. Preliminary we have chosen the topic "ALL".

The YN board would like to thank the Swedish Childhood Cancer Foundation (Barncancerfonden) for supporting all YN related meetings in 2015 and the upcoming annual meeting in Iceland 2016. Last but not least we would also like to thank all YN members for their activities and energy invested in 2015 to make YN a more active and collaborative WG. Thank you!

11th of April, 2016

On behalf of the YN board,

Jan-Bernd Stukenborg, Sweden, YN Coordinator

Solid Tumour Committee

Participants: Torben Ek (SE), Göran Gustavsson (SE), Solveig Hafsteinsdottir (IC), Mats Heyman (SE), Lisa Hjalgrim (DK), Lars Hjorth (SE), Jukka Kanerva (FI), Per Kogner (SE), Gustaf Ljungman (SE), Päivi Lähteenmäki (FI), Karsten Nysom (DK), Niklas Pal (SE), Cecilia Petersen (GS), Catherine Rechner (DK), Henrik Schröder (DK), Jan-Bernd Stukenborg (YN), Goda Vaitkeviciene (LT), Eva Widing (NO), Dorota Wojcik (NO), Bem Zeller (NO), Gustaf Österlundh (SE), Alexandar Jovanovic (DK)

The NOPHO Solid Tumour Committee (STC) was formed November 19th 2015 at a meeting in Copenhagen where interested people from different NOPHO Solid Tumour Working groups and the NOPHO Solid Tumour Registry group were invited. The initiative to form a Solid Tumour Committee was initially taken by the NOPHO GCT group, inspired by the newly formed Brain Tumour Committee.

The GS gave a background for the initiative. The activity of the different NOPHO Solid tumour working groups has been low in recent years with only two WGs being active. It is evident that NOPHO as a society needs a decision making body for solid tumour questions that has the capacity to anchor decisions and disseminate information at a national level. There is an urgent need for more collaboration in certain defined areas, e.g. very rare tumours of relapse projects. There is a need for a platform to appoint NOPHO representatives for different international collaborative projects.

Members from the NOPHO Solid Tumour Registry group presented the current status of the different national registries together with the newly created mirror database of more than 14000 Nordic patients. A scientific publication will be prepared when data from 2014 has been entered. An application for a common Nordic registry study "NOPHO CARE" will be prepared in order to improve future common Nordic registration and make the data usable for research. To avoid some potential legal issues as well as demarcation lines between solid tumours and leukaemias with regard to lymphomas, "NOPHO-CARE" will include all malignant diseases, also leukaemias.

The major part of the meeting was focusing on the formation of the STC. Three members from each country need to be elected by the national societies as formal members of the STC, according to NOPHO statutes. Additionally YN representative should be appointed. Beside the ordinary members there should be an extended mailing list with all other interested NOPHO members that are willing to actively participate in the work. People from the mailing list may participate in STC meetings and be members of WG:s sorting under the STC.

It was agreed that the STC should be a forum for clinical and strategic discussions. More than having stationary WG:s the STC could be the forum to form ad hoc WG:s for upcoming protocols or other burning issues. One such ad hoc WG was formed during the meeting in order to participate in the preparations for a new joint European protocol on rhabdoid tumours.

It was stated that the STC should work side by side with the NOPHO Solid tumour registry group. The STC may also suggest consultation networks within NOPHO for discussion of difficult cases. NOPHO countries do not have to join the same international protocols, but if there is consensus– it is possible with common NOPHO representatives. The STC should have meetings at least yearly, favorably two-day meetings. The importance of having own studies within the group and studies connected to the registry was emphasized. Next meeting will be held Nov 17-18th 2016 in Stockholm.

/Cecilia Petersen
GS

The Solid Tumor Registry Group

Chair	Vacancy
Denmark	Henrik Schröder
Finland	Päivi Lähteenmäki
Iceland	Olafur G. Jonsson
Norway	Bern Zeller, Finn Wesenberg
Sweden	Göran Gustafsson
	Mats Heyman (Leukemia registry)
Young NOPHO	Vacancy

The Nordic Childhood Solid Tumor Registry was started up and maintained since 1982 by the Norwegian Cancer Registry. Annual reports have been included in the NOPHO Report since 1995. The NOPHO Board has earlier decided to transfer the responsibility and future maintenance of the Nordic Solid Tumor Registry from the Norwegian Cancer Registry in Oslo to the Childhood Cancer Research Unit in Stockholm.

The first accepted classification of childhood cancer was published by Birch and Marsden in 1987. The diagnoses were divided into 12 diagnostic groups. The second classification was published in 1996 - International Classification of Childhood Cancer (ICCC) and was based on the same 12 main diagnostic groups but further subdivided into sub diagnoses. The third edition of classification (ICCC-3) was published in 2005 and has become internationally accepted.

The NOPHO-report 2013 presented the results from the reclassification of the patients according to the new WHO classification ICCR-3 from 2005.

The Nopho-report from 2014 included detailed analyses on survival for different diagnoses and sub diagnoses based on the new classification. Survival figures according to KM-method for diagnoses and countries were presented and finally figures showing 5-years survival over time for selected diagnoses for the five countries.

The actual Nopho-report 2016 presents data on all reported children diagnosed with solid- and CNS tumors during the 30-years period 1985-2014 in the five Nordic countries. The analyses are focused on 5-years estimations - according to the Kaplan-Meier method - for different diagnoses and for the five Nordic countries separately. Thus, we can compare our Nordic results with other international studies, often based on 5-years survival.

It should be observed that these 5- years' survival data are not the final cure-estimate for corresponding group as the estimations will fall with longer follow up before the results will level out at 10-20 years follow up.

This report has been worked out by the members of the working group through merging data bases from the five Nordic countries.

We have focused on prognostic changed between the three 10-years intervals from 1985 to 2014 and eventual differences between countries for different time periods and diagnoses.

The total database consists of more than 19 000 patients.

The population based cohort contains children < 15 years of age at diagnosis and diagnosed 1985-2014. A preliminary result of a non-population based cohort containing children 15-18 years of age at diagnosis is included for comparison against children < 15 years of age.

In accordance with international recommendations we excluded children with LCH/HLH from further analyses. All patients' status has been updated with date of deaths of deceased patients.

The material covers a time period of 30 years. The material has been divided into three 10-years periods.

This inventory has been possible through collaborative hard work of many oncologists in the five Nordic countries.

1. Survey of the material

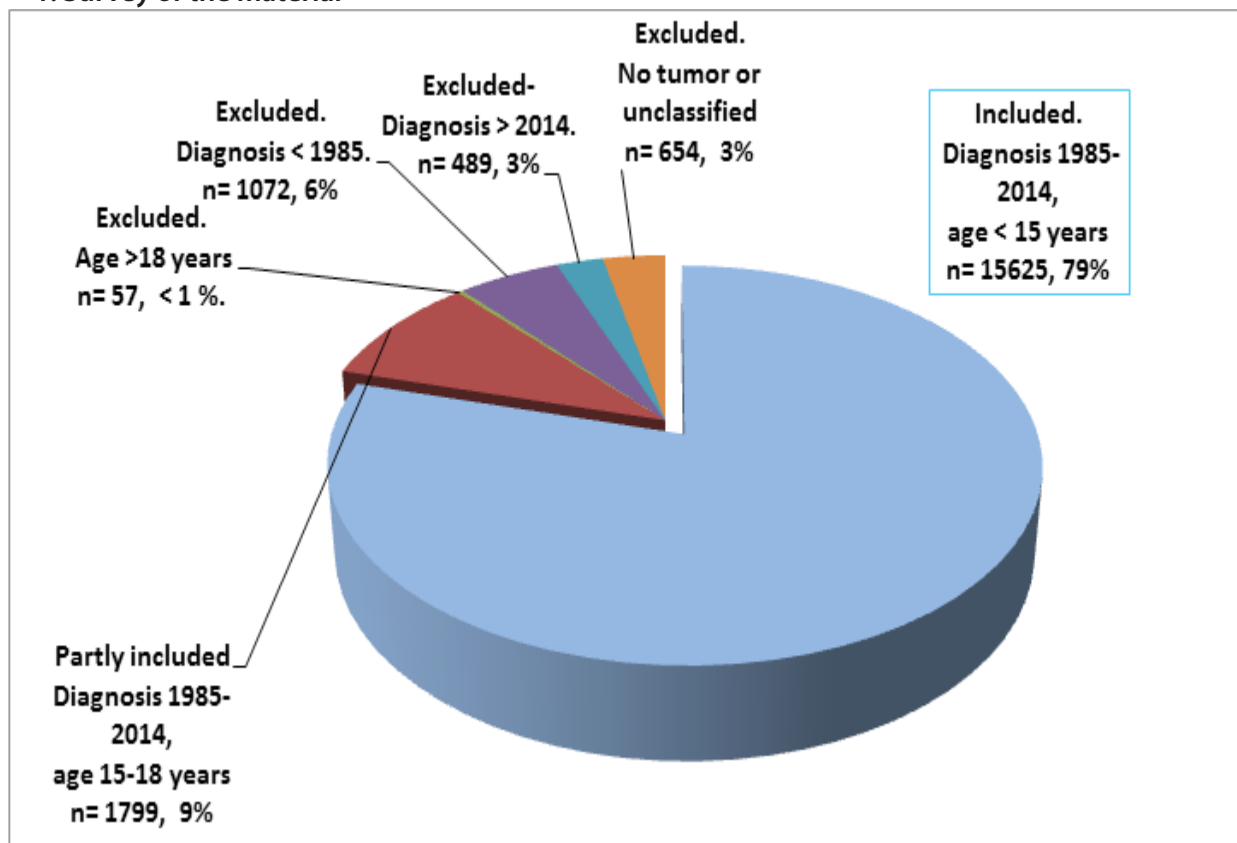


Figure-Survey 1. All patients in the data base. Included/excluded patients. (n=19696)

Diagnosis 1985-2014, age < 15 years: LCH/HLH (n=675) + All others (n=14950)= 15625.

- " 15-18 years: LCH/HLH (n=26) + All others (n=1773) = 1799.

Children with LCH/HLH are reported to the database but are excluded in the analyses in accordance with international recommendation. The main cohort with children < 15 years of age and diagnosed 1985-2014 is population-based in contrast to the adolescents aged 15-18 years.

Three percent of the children were unclassified or had a tumor that should not be included as cancer.

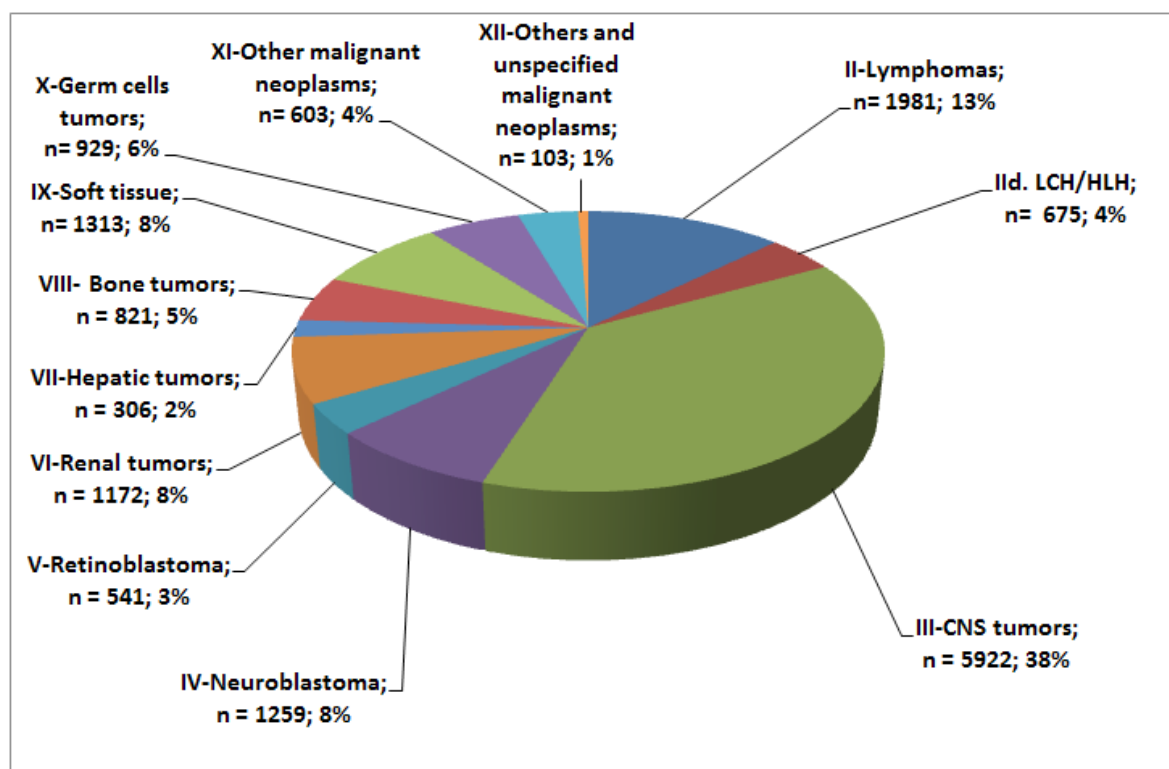


Figure - Survey 2. Distribution of diagnoses in children < 15 years of age at diagnosis (n=15 625)
The distribution of diagnoses is the same as in earlier reports and is broadly in accordance with international figures.

2.1 Survival analyses. Children < 15 years of age. Diagnosis 1985-2014

	N	Survival at 5 years –Kaplan- Meier (± SD)				OS 5 years
		1985-1994	1995-2004	2005-2014	p-value*	1985-2014**
II-XII: All cancer - excl LCH/HLH	14950	0.76±0.01	0.80±0.01	0.84±0.01	<0.01	0.80±0.01
II, IV-XII: Solid tumors-excl LCH/HLH	9028	0.78±0.01	0.83±0.01	0.86±0.01	<0.01	0.82±0.01
III: CNS tumors	5922	0.73±0.01	0.76±0.01	0.80±0.01	<0.01	0.77±0.01
IIa: Hodgkin's	700	0.95±0.02	0.95±0.01	0.97±0.01	0.19	0.96±0.01
IIb: non-Hodgkin's (except Burkitt's)	899	0.76±0.02	0.86±0.02	0.85±0.02	<0.01	0.82±0.01
IIc: Burkitt's	311	0.78±0.06	0.90±0.03	0.91±0.02	0.10	0.89±0.02
IIIa: ependymoma	537	0.66±0.04	0.72±0.03	0.84±0.03	<0.01	0.73±0.02
IIIb: astrocytoma	2322	0.81±0.02	0.82±0.01	0.84±0.01	0.07	0.83±0.01
IIIc: embryonal CNS tumors	1041	0.55±0.03	0.58±0.03	0.62±0.03	0.15	0.58±0.02
IVa: neuroblastoma	1210	0.56±0.02	0.70±0.02	0.74±0.03	<0.01	0.66±0.01
VIa: Wilms' tumor	1154	0.88±0.02	0.88±0.02	0.92±0.02	0.13	0.89±0.01
VIII: bone tumors-all	821	0.63±0.03	0.72±0.03	0.73±0.03	0.03	0.70±0.02
IXa: rhabdomyosarcoma	682	0.69±0.03	0.74±0.03	0.69±0.04	0.66	0.71±0.02

* p-values between time periods. ** OS at 5 years – whole time period.

Table 1. 5-years estimates of survival over three time periods - all children and selected diagnoses

The prognosis has improved significantly over time for as well all cancer as a whole and solid/CNS tumors separately.

Significant improvement was also seen in non-Hodgkin's lymphoma, ependymoma and neuroblastoma.

The prognosis for rhabdomyosarcoma seemed to be better during the second time period compared to the last one. This trend – although not significant - could be seen in S, DK and Norway (see later table 5).

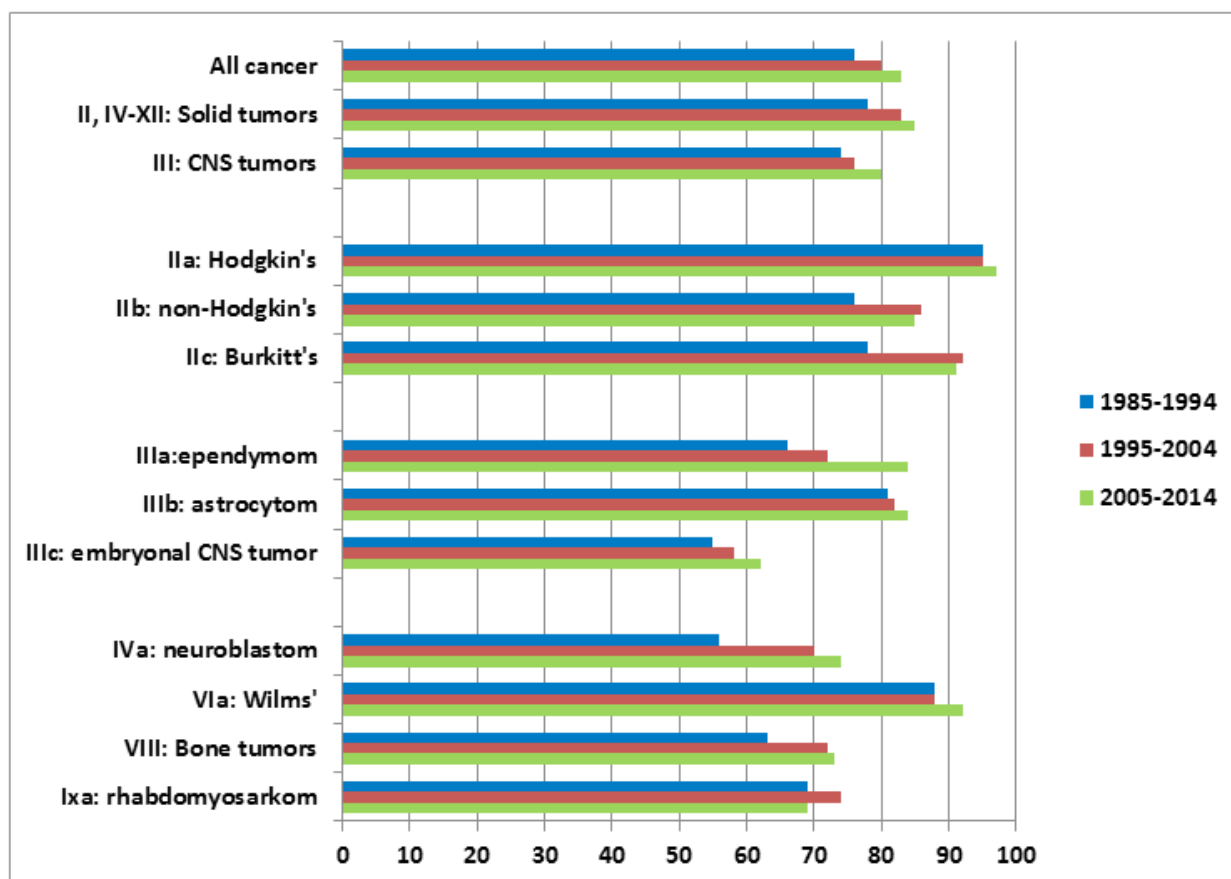


Figure 1. 5-years estimates of survival over three time periods - all children and selected diagnoses

The figure illustrates the results from Table 1.

Embryonal CNS tumor has the worst prognosis with 62% 5 years survival.

Hodgkin's, Burkitt's and Wilms' results exceed 90% in 5 years survival.

Children with Neuroblastomas have increased survival from 56% to 74% which stands for the most prominent improvement in the material.

	N	Survival at 5 years –Kaplan- Meier ($\pm$ SD)				OS 5 years
		1985-1994	1995-2004	2005-2014	p-value*	1985-2014**
II-XII: All cancer (except LCH/HLH)						
S	5298	0.77 $\pm$ 0.01	0.81 $\pm$ 0.01	0.83 $\pm$ 0.01	<0.01	0.80 $\pm$ 0.02
DK	3305	0.72 $\pm$ 0.01	0.77 $\pm$ 0.01	0.84 $\pm$ 0.01	<0.01	0.78 $\pm$ 0.01
N	2913	0.74 $\pm$ 0.01	0.84 $\pm$ 0.01	0.82 $\pm$ 0.01	<0.01	0.80 $\pm$ 0.01
FIN	3226	0.79 $\pm$ 0.01	0.81 $\pm$ 0.01	0.83 $\pm$ 0.01	0.04	0.81 $\pm$ 0.01
I	208	0.83 $\pm$ 0.05	0.81 $\pm$ 0.04	0.86 $\pm$ 0.04	0.61	0.83 $\pm$ 0.02
All countries	14950	0.76 $\pm$ 0.01	0.80 $\pm$ 0.01	0.84 $\pm$ 0.01	<0.01	0.80 $\pm$ 0.01
II, IV-XII: Solid tumors						
S	3083	0.79 $\pm$ 0.01	0.83 $\pm$ 0.01	0.86 $\pm$ 0.01	<0.01	0.83 $\pm$ 0.01
DK	2009	0.72 $\pm$ 0.02	0.80 $\pm$ 0.02	0.86 $\pm$ 0.01	<0.01	0.79 $\pm$ 0.01
N	1818	0.76 $\pm$ 0.02	0.88 $\pm$ 0.01	0.87 $\pm$ 0.02	<0.01	0.84 $\pm$ 0.01
FIN	1990	0.82 $\pm$ 0.02	0.82 $\pm$ 0.02	0.82 $\pm$ 0.02	0.64	0.82 $\pm$ 0.01
I	128	0.83 $\pm$ 0.06	0.78 $\pm$ 0.06	0.87 $\pm$ 0.06	0.51	0.83 $\pm$ 0.03
All countries	9028	0.78 $\pm$ 0.01	0.83 $\pm$ 0.01	0.86 $\pm$ 0.01	<0.01	0.82 $\pm$ 0.01
III: CNS tumors						
S	2215	0.76 $\pm$ 0.02	0.77 $\pm$ 0.02	0.80 $\pm$ 0.02	0.10	0.77 $\pm$ 0.01
DK	1296	0.71 $\pm$ 0.02	0.73 $\pm$ 0.02	0.82 $\pm$ 0.02	<0.01	0.75 $\pm$ 0.01
N	1095	0.71 $\pm$ 0.02	0.76 $\pm$ 0.02	0.74 $\pm$ 0.03	0.09	0.74 $\pm$ 0.01
FIN	1236	0.73 $\pm$ 0.02	0.79 $\pm$ 0.02	0.83 $\pm$ 0.02	0.03	0.78 $\pm$ 0.01
I	80	0.82 $\pm$ 0.08	0.82 $\pm$ 0.07	0.83 $\pm$ 0.07	0.91	0.82 $\pm$ 0.04
All countries	5922	0.73 $\pm$ 0.01	0.76 $\pm$ 0.01	0.80 $\pm$ 0.01	<0.01	0.77 $\pm$ 0.01

Table 2. 5-years estimates of survival over three time periods - all children and selected diagnoses. Countries separately.

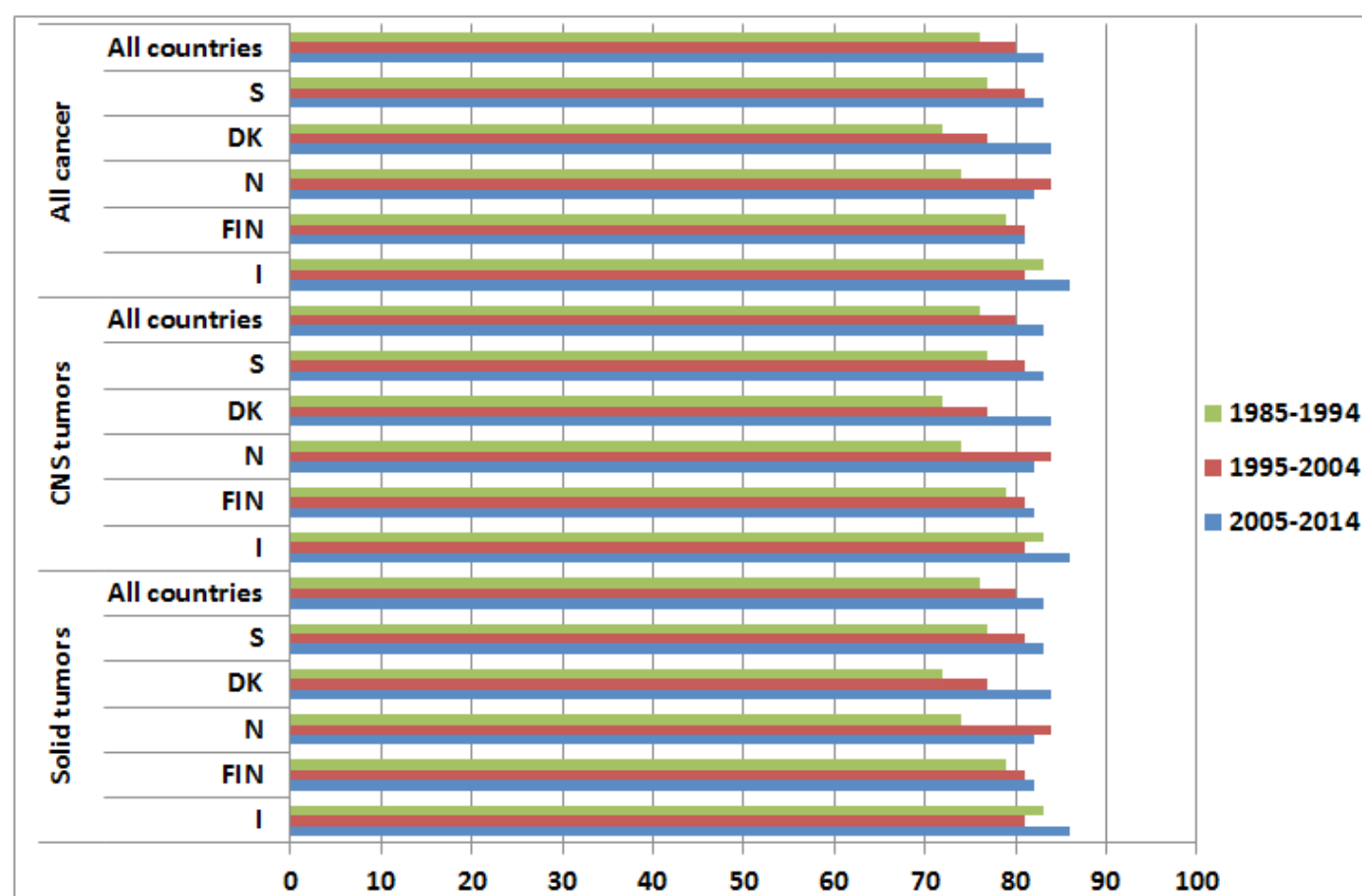


Figure 2. 5-years estimates of survival over three time periods-all children and selected diagnoses. Countries separately.

	N	Survival at 5 years –Kaplan- Meier ($\pm$ SD)				OS 5 years
		1985-1994	1995-2004	2005-2014	p-value*	1985-2014**
IIa: Hodgkin's						
S	241	0.98 $\pm$ 0.01	0.97 $\pm$ 0.02	1.00	0.38	0.98 $\pm$ 0.01
DK	161	0.88 $\pm$ 0.06	0.95 $\pm$ 0.03	0.95 $\pm$ 0.03	0.19	0.94 $\pm$ 0.02
N	127	0.96 $\pm$ 0.04	0.96 $\pm$ 0.03	0.97 $\pm$ 0.03	0.49	0.97 $\pm$ 0.02
FIN	160	0.93 $\pm$ 0.04	0.95 $\pm$ 0.03	0.96 $\pm$ 0.03	0.80	0.94 $\pm$ 0.02
I	11	1.00	0.75 $\pm$ 0.02	1.00	0.42	0.91 $\pm$ 0.09
All countries	700	0.95 $\pm$ 0.02	0.95 $\pm$ 0.01	0.97 $\pm$ 0.01	0.19	0.96 $\pm$ 0.01
IIb: non-Hodgkin's (except Burkitt's)						
S	340	0.78 $\pm$ 0.04	0.82 $\pm$ 0.04	0.88 $\pm$ 0.03	0.23	0.82 $\pm$ 0.02
DK	169	0.68 $\pm$ 0.07	0.86 $\pm$ 0.04	0.82 $\pm$ 0.05	0.03	0.79 $\pm$ 0.03
N	157	0.69 $\pm$ 0.06	0.90 $\pm$ 0.04	0.87 $\pm$ 0.06	0.01	0.81 $\pm$ 0.03
FIN	227	0.82 $\pm$ 0.05	0.87 $\pm$ 0.03	0.80 $\pm$ 0.06	0.28	0.84 $\pm$ 0.03
I	6	-	1.0	1.0	-	1.0
All countries	899	0.76 $\pm$ 0.02	0.86 $\pm$ 0.02	0.85 $\pm$ 0.02	<0.01	0.82 $\pm$ 0.01
IIc: Burkitt's						
S	85	0.88 $\pm$ 0.08	1.0	0.88 $\pm$ 0.06	0.08	0.93 $\pm$ 0.03
DK	102	0.67 $\pm$ 0.10	0.90 $\pm$ 0.06	0.90 $\pm$ 0.04	0.02	0.85 $\pm$ 0.04
N	55	0.80 $\pm$ 0.18	0.91 $\pm$ 0.06	0.93 $\pm$ 0.05	0.72	0.91 $\pm$ 0.04
FIN	60	1.0	0.81 $\pm$ 0.07	0.92 $\pm$ 0.05	0.39	0.86 $\pm$ 0.05
I	9	-	0.67 $\pm$ 0.27	1.0	0.37	0.89 $\pm$ 0.10
All countries	311	0.78 $\pm$ 0.06	0.90 $\pm$ 0.03	0.91 $\pm$ 0.02	0.10	0.89 $\pm$ 0.02

Table 3. 5-years estimates of survival over three time periods - selected lymphoma diagnoses. Countries separately.

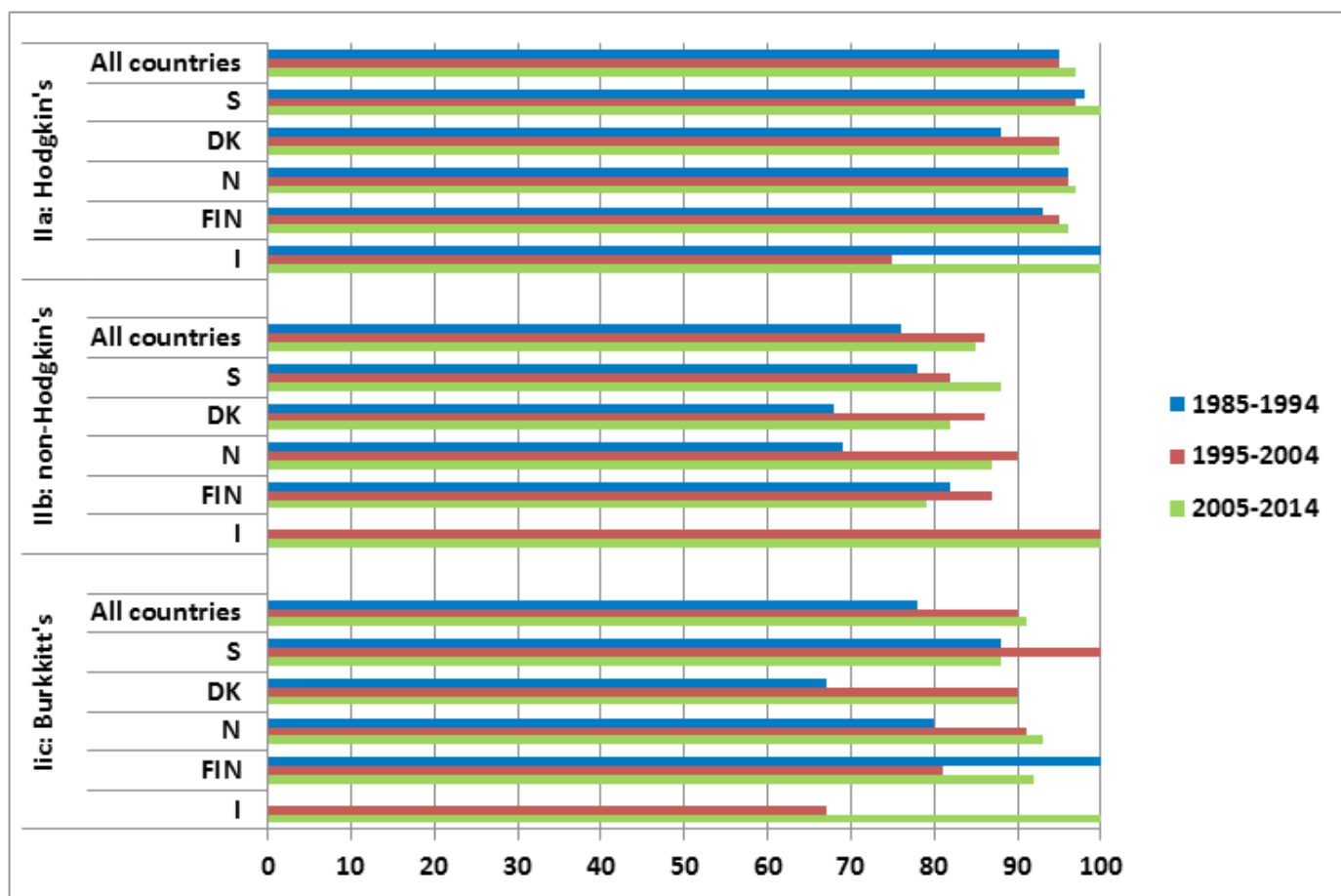


Figure 3. 5-years estimates of survival over three time periods - selected diagnoses. Countries separately.

	N	Survival at 5 years –Kaplan- Meier ($\pm$ SD)				OS 5 years
		1985-1994	1995-2004	2005-2014	p-value*	1985-2014**
IIIa: ependymoma						
S	207	0.72 $\pm$ 0.05	0.76 $\pm$ 0.06	0.85 $\pm$ 0.05	0.14	0.77 $\pm$ 0.03
DK	105	0.54 $\pm$ 0.10	0.65 $\pm$ 0.07	0.81 $\pm$ 0.08	0.29	0.66 $\pm$ 0.05
N	94	0.69 $\pm$ 0.09	0.71 $\pm$ 0.07	0.86 $\pm$ 0.08	0.79	0.74 $\pm$ 0.05
FIN	126	0.58 $\pm$ 0.08	0.78 $\pm$ 0.06	0.88 $\pm$ 0.06	<0.01	0.73 $\pm$ 0.04
I	5	0.75 $\pm$ 0.21	-	-		0.75 $\pm$ 0.21
All countries	537	0.66 $\pm$ 0.04	0.72 $\pm$ 0.03	0.84 $\pm$ 0.03	<0.01	0.73 $\pm$ 0.02
IIIb: astrocytoma						
S	952	0.84 $\pm$ 0.02	0.86 $\pm$ 0.02	0.87 $\pm$ 0.02	0.23	0.86 $\pm$ 0.01
DK	449	0.85 $\pm$ 0.03	0.75 $\pm$ 0.04	0.91 $\pm$ 0.02	<0.01	0.83 $\pm$ 0.02
N	481	0.73 $\pm$ 0.03	0.79 $\pm$ 0.03	0.73 $\pm$ 0.04	0.41	0.75 $\pm$ 0.02
FIN	404	0.76 $\pm$ 0.06	0.84 $\pm$ 0.03	0.84 $\pm$ 0.03	0.60	0.83 $\pm$ 0.02
I	36	1.0	0.86 $\pm$ 0.09	0.92 $\pm$ 0.07	0.73	0.92 $\pm$ 0.05
All countries	2322	0.81 $\pm$ 0.02	0.82 $\pm$ 0.01	0.84 $\pm$ 0.01	0.07	0.83 $\pm$ 0.01
IIIc: embryonal CNS tumors						
S		0.65 $\pm$ 0.04	0.58 $\pm$ 0.04	0.60 $\pm$ 0.05	0.55	0.61 $\pm$ 0.04
DK		0.41 $\pm$ 0.06	0.59 $\pm$ 0.06	0.63 $\pm$ 0.06	0.03	0.54 $\pm$ 0.04
N		0.53 $\pm$ 0.07	0.51 $\pm$ 0.06	0.60 $\pm$ 0.06	0.41	0.55 $\pm$ 0.04
FIN		0.52 $\pm$ 0.06	0.61 $\pm$ 0.06	0.68 $\pm$ 0.06	0.12	0.60 $\pm$ 0.04
I		0.40 $\pm$ 0.22	0.80 $\pm$ 0.18	0.50 $\pm$ 0.25	0.32	0.56 $\pm$ 0.13
All countries	1041	0.55 $\pm$ 0.03	0.58 $\pm$ 0.03	0.62 $\pm$ 0.03	0.15	0.58 $\pm$ 0.02

Table 4. 5-years estimates of survival over three time periods - selected CNS-diagnoses. Countries separately.

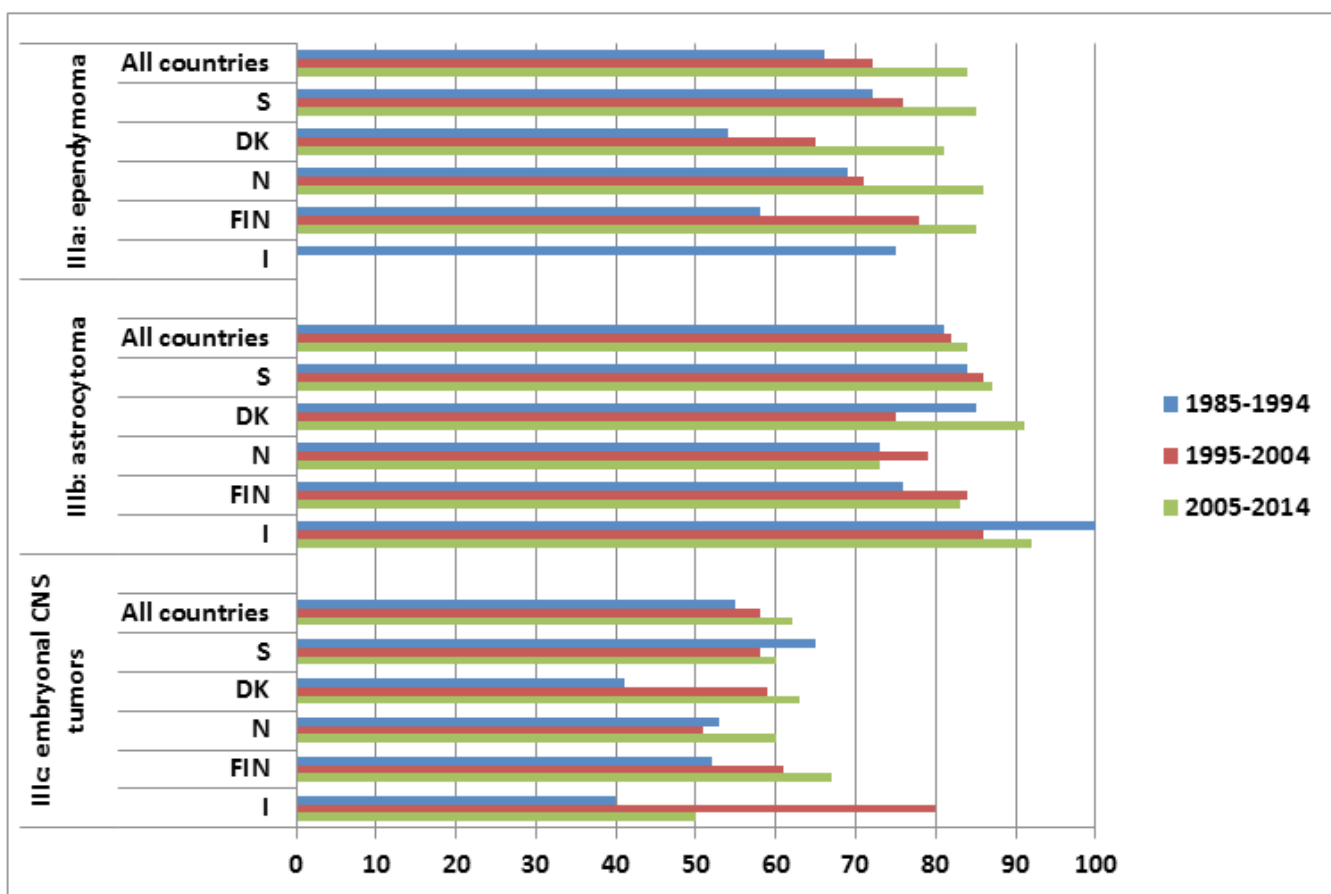


Figure 4. 5-years estimates of survival over three time periods - selected CNS-diagnoses. Countries separately.

	N	Survival at 5 years –Kaplan- Meier (± SD)				OS at 5 years
		1985-1994	1995-2004	2005-2014	p-value*	1985-2014**
IVa: neuroblastoma						
S	420	0.61±0.04	0.66±0.04	0.74±0.04	0.045	0.67±0.02
DK	268	0.39±0.05	0.68±0.05	0.71±0.06	<0.01	0.59±0.03
N	233	0.51±0.05	0.83±0.05	0.88±0.04	<0.01	0.73±0.03
FIN	279	0.68±0.05	0.67±0.05	0.68±0.06	0.93	0.67±0.03
I	11	0.67±0.27	0.75±0.21	0.75±0.21	0.92	0.72±0.14
All countries	1210	0.56±0.02	0.70±0.02	0.74±0.03	<0.01	0.66±0.01
VIa: Wilms' tumor						
S	446	0.87±0.03	0.84±0.03	0.91±0.02	0.22	0.87±0.02
DK	241	0.82±0.04	0.93±0.03	0.97±0.02	<0.01	0.90±0.02
N	197	0.97±0.02	0.89±0.04	0.87±0.04	0.18	0.92±0.02
FIN	260	0.91±0.03	0.88±0.04	0.92±0.03	0.78	0.90±0.02
I	10	1.00	0.83±0.15	-		0.87±0.11
All countries	1154	0.88±0.02	0.88±0.02	0.92±0.02	0.13	0.89±0.01
VIII: Bone tumors-all						
S	292	0.65±0.05	0.70±0.05	0.80±0.04	0.14	0.72±0.03
DK	210	0.62±0.06	0.56±0.06	0.69±0.06	0.62	0.63±0.03
N	177	0.51±0.07	0.87±0.04	0.73±0.07	<0.01	0.74±0.03
FIN	128	0.72±0.07	0.77±0.06	0.66±0.09	0.84	0.73±0.04
I	14	0.60±0.22	0.75±0.22	0.60±0.22	0.81	0.64±0.13
All countries	821	0.63±0.03	0.72±0.03	0.73±0.03	0.03	0.70±0.02
IXa: rhabdomyosarcoma						
S	233	0.72±0.05	0.78±0.05	0.69±0.06	0.71	0.73±0.03
DK	203	0.71±0.05	0.72±0.05	0.69±0.08	0.83	0.71±0.03
N	128	0.67±0.07	0.81±0.06	0.77±0.07	0.48	0.74±0.04
FIN	111	0.58±0.09	0.65±0.08	0.66±0.07	0.96	0.62±0.05
I	7	0.50±0.35	0.25±0.21	-	-	0.33±0.20
All countries	682	0.69±0.03	0.74±0.03	0.69±0.04	0.66	0.71±0.02

Table 5. 5-years estimates of survival over three time periods - selected diagnoses groups IV-IX. Countries separately.

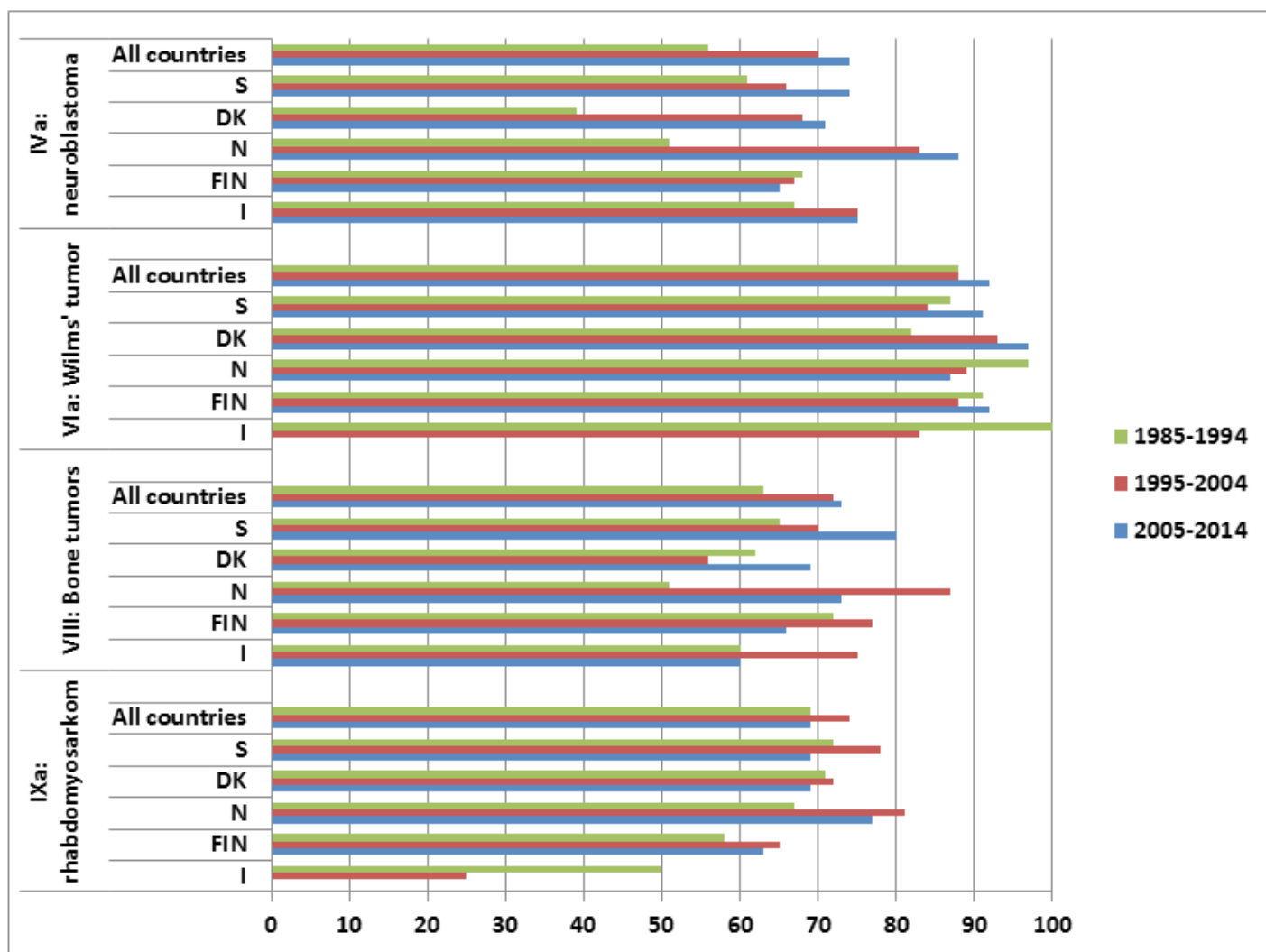


Figure 5. 5-years estimates of survival over three time periods - selected diagnoses groups IV-IX. Countries separately.

2.2 Survival analyses. Children < 15 years of age. Diagnosis 2005-2014.

		Survival at 5 years – Kaplan- Meier ($\pm$ SD) Diagnosis 2005-2014	
	N	5 yrs surv.	Sign tests (Log Rank)
Groups II-XII: All cancer (except LCH/HLH)			
S	1795	0.83 $\pm$ 0.01	p overall: 0.98 p pairwise: No sign difference between countries (n.s.)
DK	1078	0.84 $\pm$ 0.01	
N	924	0.82 $\pm$ 0.01	
FIN	1049	0.83 $\pm$ 0.01	
I	73	0.86 $\pm$ 0.04	
All countries	4942	0.83 $\pm$ 0.01	
Groups II, IV-XII: Solid tumors (except LCH/HLH)			
S	1040	0.86 $\pm$ 0.01	p overall: 0.20 p pairwise: FIN vs N = 0.02, others-no sign.
DK	692	0.86 $\pm$ 0.01	
N	593	0.87 $\pm$ 0.02	
FIN	631	0.82 $\pm$ 0.02	
I	43	0.87 $\pm$ 0.06	
All countries	2999	0.85 $\pm$ 0.01	
Group III: CNS tumors			
S	757	0.80 $\pm$ 0.02	p overall: 0.10 p pairwise: N vs FIN <0.01, N vs DK=0.05. others – no sign.
DK	387	0.82 $\pm$ 0.02	
N	351	0.74 $\pm$ 0.03	
FIN	418	0.83 $\pm$ 0.02	
I	30	0.83 $\pm$ 0.07	
All countries	1943	0.80 $\pm$ 0.01	

Table 6a. Diagnosis 2005-2014. All tumors and selected diagnoses. Comparison between countries.

		Survival at 5 years –Kaplan- Meier (± SD) Diagnosis 2005-2014	
	N	5 yrs surv.	Sign tests (Log Rank)
Group II: Lymphomas			
IIa: Hodgkin's			
S	74	1.00	p overall: 0.49 p pairwise: n.s.
DK	66	0.95±0.03	
N	53	0.97±0.03	
FIN	50	0.96±0.03	
I	2	1.00	
All countries	245	0.97±0.01	
IIb: non-Hodgkin's			
S	102	0.88±0.03	p overall: 0.76 p pairwise: n.s.
DK	56	0.82±0.05	
N	34	0.87±0.06	
FIN	54	0.80±0.06	
I	3	1.0	
All countries	249	0.85±0.02	
IIc: Burkitt's			
S	33	0.88±0.06	p overall: 0.75 p pairwise: n.s.
DK	51	0.90±0.04	
N	28	0.93±0.05	
FIN	27	0.92±0.05	
I	5	1.0	
All countries	144	0.91±0.02	

Table 6b. Diagnosis 2005-2014. Selected lymphoma diagnoses. Comparison between countries.

		Survival at 5 years – Kaplan- Meier (± SD) Diagnosis 2005-2014	
	N	5 yrs surv.	Sign tests (Log Rank)
Group III: CNS tumors			
IIIa: ependymoma			
S	63	0.85±0.05	p overall: 0.70 p pairwise: n.s.
DK	28	0.81±0.08	
N	26	0.86±0.08	
FIN	47	0.88±0.06	
I	-	-	
All countries	164	0.84±0.03	
IIIb: astrocytoma			
S	291	0.87±0.02	p overall: < 0.01 p pairwise: N vs S: < 0.01, N vs DK: < 0.01, DK vs FIN: 0.02 Others: n.s.
DK	151	0.91±0.02	
N	148	0.73±0.04	
FIN	190	0.84±0.03	
I	13	0.92±0.07	
All countries	793	0.84±0.01	
IIIc: embryonal CNS tumors			
S	135	0.60±0.05	p overall: 0.56 p pairwise: n.s.
DK	67	0.63±0.06	
N	79	0.60±0.06	
FIN	74	0.68±0.06	
I	4	0.50±0.25	
All countries	359	0.62±0.03	

Table 6c. Diagnosis 2005-2014. Selected CNS diagnoses. Comparison between countries.

		Survival at 5 years –Kaplan- Meier (±SD)	
		Diagnosis 2005-2014	
	N	5 yrs surv	Sign tests (Log Rank)
Selected diagnoses.			
IVa: neuroblastoma			
S	130	0.74±0.04	p overall: 0.06 p pairwise: N vs S: 0.02, N vs DK: <0.01, N vs FIN: < 0.01 Norway's data needs to be checked.
DK	79	0.71±0.06	
N	80	0.88±0.04	
FIN	85	0.68±0.06	
I	4	0.75±0.21	
All countries	378	0.74±0.03	
Vla: Wilms' tumor			
S	157	0.91±0.02	p overall: 0.36 p pairwise: N vs DK: 0.04 others n.s.
DK	76	0.97±0.02	
N	66	0.87±0.04	
FIN	75	0.92±0.03	
I	1	-	
All countries	375	0.92±0.02	
VIII: Bone tumors-all			
S	110	0.80±0.04	p overall: 0.45 p pairwise: n.s.
DK	79	0.69±0.06	
N	54	0.73±0.07	
FIN	45	0.66±0.09	
I	5	0.60±0.22	
All countries	293	0.73±0.03	
IXa: rhabdomyosarkoma			
S	78	0.69±0.06	p overall: 0.82 p pairwise: n.s.
DK	43	0.69±0.08	
N	45	0.77±0.07	
FIN	51	0.66±0.08	
I	1	-	
All countries	218	0.69±0.04	

Table 6d. Diagnosis 2005-2014. Selected group IV-IX diagnoses. Comparison between countries.

2.3 Survival analyses. Children 15 -18 years of age. Diagnosis 1985-2014.

	N	Survival at 5 years –Kaplan- Meier ($\pm$ SD)				OS at 5 years
		1985-1994	1995-2004	2005-2014	p-value	1985-2014
II-XII: All cancer - excl LCH/HLH	1773	0.76 $\pm$ 0.02	0.80 $\pm$ 0.02	0.85 $\pm$ 0.02	<0.01	0.81 $\pm$ 0.01
II, IV-XII: Solid tumors-excl LCH/HLH	1267	0.76 $\pm$ 0.03	0.82 $\pm$ 0.02	0.86 $\pm$ 0.02	<0.01	0.82 $\pm$ 0.01
III: CNS tumors	506	0.77 $\pm$ 0.04	0.77 $\pm$ 0.03	0.81 $\pm$ 0.03	0.57	0.79 $\pm$ 0.02
IIa: Hodgkin's	347	0.97 $\pm$ 0.02	0.94 $\pm$ 0.02	0.99 $\pm$ 0.01	0.22	0.97 $\pm$ 0.01
IIb: non-Hodgkin's (except Burkitt's)	146	0.60 $\pm$ 0.09	0.73 $\pm$ 0.06	0.90 $\pm$ 0.04	<0.01	0.76 $\pm$ 0.04
IIIb: astrocytoma	172	0.72 $\pm$ 0.07	0.79 $\pm$ 0.06	0.79 $\pm$ 0.05	0.65	0.77 $\pm$ 0.03
VIII: bone tumors-all	221	0.56 $\pm$ 0.06	0.66 $\pm$ 0.05	0.73 $\pm$ 0.06	0.03	0.65 $\pm$ 0.03

Table 7a. Adolescents 15-18 years at diagnosis. Comparison over time.
Selected groups with > 100 patients.

	N	Survival at 5 years –Kaplan- Meier ($\pm$ SD)				OS 5 years
		1985-1994	1995-2004	2005-2014	p-value*	1985-2014**
II-XII: All cancer - excl LCH/HLH	14950	0.76 $\pm$ 0.01	0.80 $\pm$ 0.01	0.84 $\pm$ 0.01	<0.01	0.80 $\pm$ 0.01
II, IV-XII: Solid tumors-excl LCH/HLH	9028	0.78 $\pm$ 0.01	0.83 $\pm$ 0.01	0.86 $\pm$ 0.01	<0.01	0.82 $\pm$ 0.01
III: CNS tumors	5922	0.73 $\pm$ 0.01	0.76 $\pm$ 0.01	0.80 $\pm$ 0.01	<0.01	0.77 $\pm$ 0.01
IIa: Hodgkin's	700	0.95 $\pm$ 0.02	0.95 $\pm$ 0.01	0.97 $\pm$ 0.01	0.19	0.96 $\pm$ 0.01
IIb: non-Hodgkin's (except Burkitt's)	899	0.76 $\pm$ 0.02	0.86 $\pm$ 0.02	0.85 $\pm$ 0.02	<0.01	0.82 $\pm$ 0.01
IIIb: astrocytoma	2322	0.81 $\pm$ 0.02	0.82 $\pm$ 0.01	0.84 $\pm$ 0.01	0.07	0.83 $\pm$ 0.01
VIII: bone tumors-all	821	0.63 $\pm$ 0.03	0.72 $\pm$ 0.03	0.73 $\pm$ 0.03	0.03	0.70 $\pm$ 0.02

Table 7b. Children < 15 years at diagnosis. Comparison against Table 7a.
(Table is copied partly from Table 1).

3. Summary and conclusions

The Nordic Solid Tumor Registry has been built up by interested pediatric oncologists at each of the 21 University Hospitals in the five Nordic countries. Annual reports have been worked out of the Norwegian Cancer Registry and have been part of the NOPHO Annual Report since 1995.

The Registry has been taken-over by the Childhood Cancer Research Unit at the Karolinska Institute, Stockholm.

The working group has re-classified the diagnoses for all patients according to modern International recommendations and has earlier presented actual follow up data of the patient cohort. In this annual report we have focused mostly on 5-years OS to make it possible to compare our results with other international materials.

Minor but constant improvements in prognosis have been seen over time for most of the diagnoses. A reasonable conclusion could be that we cure 75-80% of children with a solid tumor and 70-75% of children with a CNS-tumor treated according to modern stratified therapy, but with great variations between separate diagnoses.

A system for a future Web-based reporting of the patients has been worked out but has not – due to legal reasons – been used so far.

As quality registries are not allowed by the law in all NOPHO countries, we cannot directly use the currently collected protocol database. We need a new research project, which we have named the NOPHO-CARE, for storing and also using protocol data after the end of a planned treatment-study period. Therefore we have sent an application the NOPHO Scientific Committee to establish and expand the NOPHO Solid Tumor Registry as a research project called NOPHO-CARE. This seems necessary in order for some countries to be allowed to transfer clinical data to the database. NOPHO-CARE, A Nordic study on epidemiology, biology, treatment, and survival of children with cancer and hematological disorders.

Primary aim

We propose a scientific study called NOPHO-CARE with the overall goal of analyzing factors of importance for the relapse-free and overall survival as well as treatment late-effects of children with leukemia and solid tumours treated since 1985 and up to 2025 in the six NOPHO countries.

Secondary aims

- To study relapse-free and overall survival in all cancer children within NOPHO countries in relation to country- and patient-specific epidemiological factors, disease presentation and therapy.
- To extend the use of tumour/disease characteristics that potentially influence treatments and outcome, namely:
- Molecular biology in hematological diseases and solid tumors, and morphology, sub-site localization and stage at diagnosis in solid tumours.
- To further analyze areas of suboptimal results within selected diagnostic subgroups.
- To analyze the causes of death and their possible changes over the decades when treatments and environmental factors have changed. (Progressive cancer, toxicity of treatment, secondary cancer, other causes of death)
- To create a platform for discussion on the introduction of further common Nordic treatment protocols possibly with a wider European/worldwide collaboration.
- To estimate updated cancer prevalence (complete and by disease duration)
- To estimate updated incidence, survival and prevalence of rare cancers
- To estimate the proportion of cancer patients who are cured of their disease and may be in need for specialized late-effect follow-up services in each country.

- To estimate and analyze the number and proportion of avoidable deaths

The proposal awaits assessment by the Scientific Committee probably before the annual meeting in Iceland.

Our goal with this work has been to establish a solid data base for all sorts of childhood solid- and CNS- cancer. This can hopefully inspire colleagues for future research projects within this interesting and dynamic field. The Nordic Leukemia Registry could stand as model how to develop this project successfully.

References

Birch JM, Marsden HB. *A classification scheme for childhood cancer*. Int J Cancer 1987; 40: 620-624.

Kramarova E, Stiller CA. *The international classification of childhood cancer*. Int J Cancer 1996; 68: 759-65.

Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. *International Classification of Childhood Cancer, third edition*. Cancer 2005; 103 (7):1457-1467.

Stiller CA. *Childhood cancer in Britain. 2007*. Oxford University Press. ISBN 978-0-19-852070-2.

Gatta G, Botta L, Rossi S et al. *Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO-CARE-5- a population-based study*. Lancet Onc. 2014 Jan; 15(1):23-34 and 35-47.

Lymphoma Working Group

Chair	Lisa Hjalgrim DK
Denmark	Peder Skov Wehner
	Lisa Lyngsie Hjalgrim
	Eckhard Schomerus
Finland	Päivi Lähteenmäki
	Pasi Huttunen
	Päivi Raittinen
	Susanna Ranta
Iceland	Ólafur G. Jónsson
	Sólveig Hafsteinsdóttir
Norway	Maria Gunnes
	Erling Johan Moe
Sweden	Karin Mellgren
	Susanna Ranta
	Annika Englund
	Jonas Karlén
	Kristina Nilsson
Young NOPHO	Maria Henningsson (SE)
	Audrone Muleviciene (LT)
Reference pathologist	Ulrika Hansson (Sweden)

Introduction

The NOPHO Lymphoma group is the combination of the previous Hodgkin Lymphoma (HL) (est. 2014) and non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (est. 1992) working groups. It was decided to fuse the two fora at the annual NOPHO meeting in Oulu in May 2015. By thus increasing the number of group members, the idea was to achieve synergy by, e.g., facilitating and improving: 1) The registration of all lymphoma patients in the NOPHO register, 2) The sharing patient experiences and discussing of difficult patients, 3) The involvement of the Nordic countries in international lymphoma protocols and scientific projects, and 4) The creation of an infrastructure for handling, shipment, and analyses of bio-samples from patients with various types of

malignant lymphomas according to international protocols.

Over the last two decades, the treatment of both HL and NHL in children and adolescents has followed European protocols.

Hodgkin Lymphoma

Since approximately 2006 Norway, Sweden, and Denmark have treated their HL patients according to the international **Euro-Net-PHL-C1 protocol**. This is a PET-CT response-tailored protocol with a central board, which evaluates all PET-CT scans and standardizes staging and treatment of all included patients. The protocol is now closed and the survival rates are excellent. Since October 2015, the **Euro-Net-PHL-C2 protocol** has opened and all the Nordic countries plan to join within the

next year, establishing uniform diagnostic risk stratification and treatment of all Nordic HL patients age 0-18 years at diagnosis. Improving HL registration in the NOPHO database creates a unique opportunity for Nordic scientific projects. Countries where the Euro-Net-PHL-C2 protocol have not been initiated follow the **Euro-Net-PHL-C1-interim protocol**.

Non-Hodgkin Lymphoma

NOPHO-NHL group joined the **ALCL 99 protocol** for treatment of children with *Anaplastic Large Cell Lymphoma* in 2000 and the protocol is now closed for patient inclusion, but is continuously used as best available treatment in most European Countries. Among more than 400 children included from 15 different countries an EFS of 73% has been achieved. For ALCL, several new parameters predicting relapse have been identified in the last years. Among them, detection and quantification of minimal disseminated disease (MDD) in bone marrow or blood and low antibody titers against ALK turned out to be powerful prognostic factors for treatment failure. The inverse correlation of high antibody titers and negative MDD suggests a possibly meaningful combination of these parameters to define a very high risk group (HR) of ALCL-patients. MDD positive patients who produce low ALK-antibody titers ($\leq 1:750$) constitute a HR group of 20 % of ALCL patients. These HR-patients have a 70-80% risk of relapse with current standard multi-agent chemotherapy, e.g. ALCL 99, and include almost all patients with inherent chemo resistant disease (i.e. those patients who progress during front-line therapy). Another important finding from the international collaboration is that contrary to what is found in many other subtypes of NHL, ALCL relapse can be rescued in more than 70% of the patients. NOPHO contribute with patients to the international ALCL relapse protocol that has now been used in 80 evaluable patients with an EFS and OS of $53 \pm 6\%$ and $71 \pm 5\%$, respectively. It appears that Vinblastine monotherapy achieves high remission rates in patients with a late relapse of an ALCL. Furthermore, it appears that autologous SCT was ineffective for patients with relapsed CD3-negative

ALCL and that allogeneic SCT achieves a high survival rate for patients with relapse of a CD3 positive ALCL and offers a chance for those with progression during therapy. Work with a new international study, ALCL2 is ongoing.

NOPHO joined the **EURO-LB 02 protocol** for treatment of children with *lymphoblastic lymphoma* in 2005. Patient accrual to the study had to be prematurely closed at July 1st 2008 due to an excess of toxic deaths, of 3.8 %. 351 patients were registered in the study of which 319 were eligible (66 pB-LBL, 233 T-LBL, 20 ambiguous), and pEFS at 5 years was at $81 \pm 2\%$. At the moment NOPHO suggest EURO LB 02 as best available treatment for patients with lymphoblastic lymphomas. A new international protocol LBL2014 has been started in some countries aiming to find biological or genetic risk factors for relapse or disease progression. NOPHO will probably join the study during the last part of 2016,

Since 2005 the NOPHO-NHL has used the **B-NHL BFM-04 protocol** for the treatment of children with *B-cell lymphomas*. The work with the new cooperative study between NOPHO and BFM, B-NHL 2013 is now almost finalized and will be submitted to legal authorities before summer 2016.

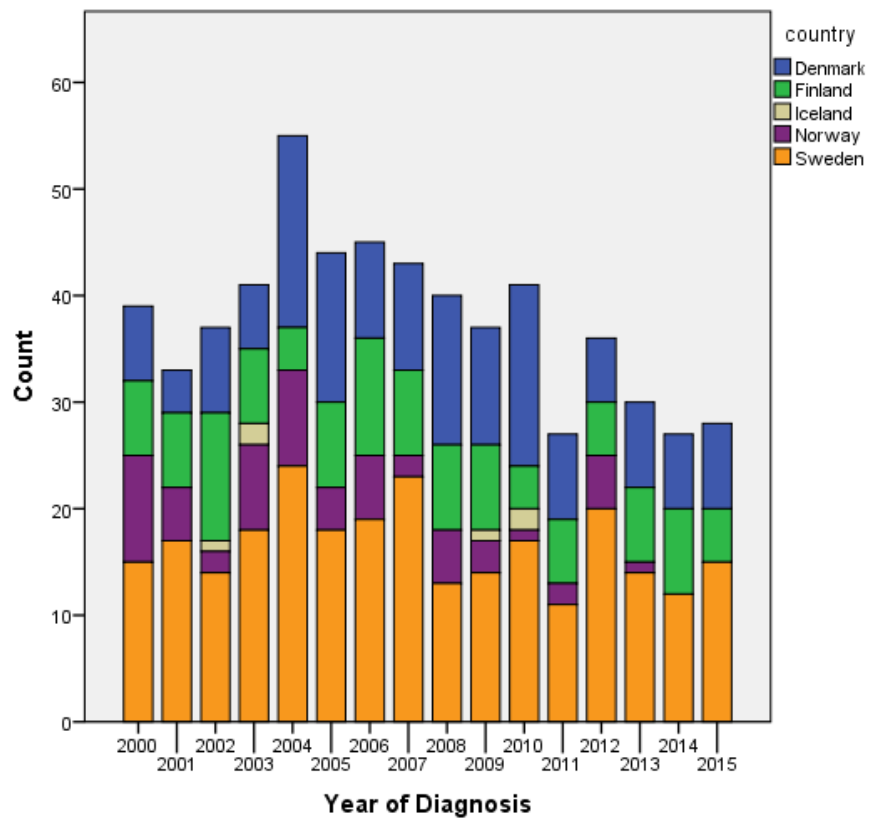
NOPHO is also contributing with patients to the newly opened **European international registry of rare pediatric non Hodgkin lymphomas** and is coordinating an international survey over patients with peripheral T-cell lymphomas.

The NOPHO NHL-group has been working with on-line registration of patients over the last year and the web-based register is open. All former patients have been entered into this register making reporting easier for all clinics. Today, all patients diagnosed with NHL should be reported to the on-line NOPHO database.

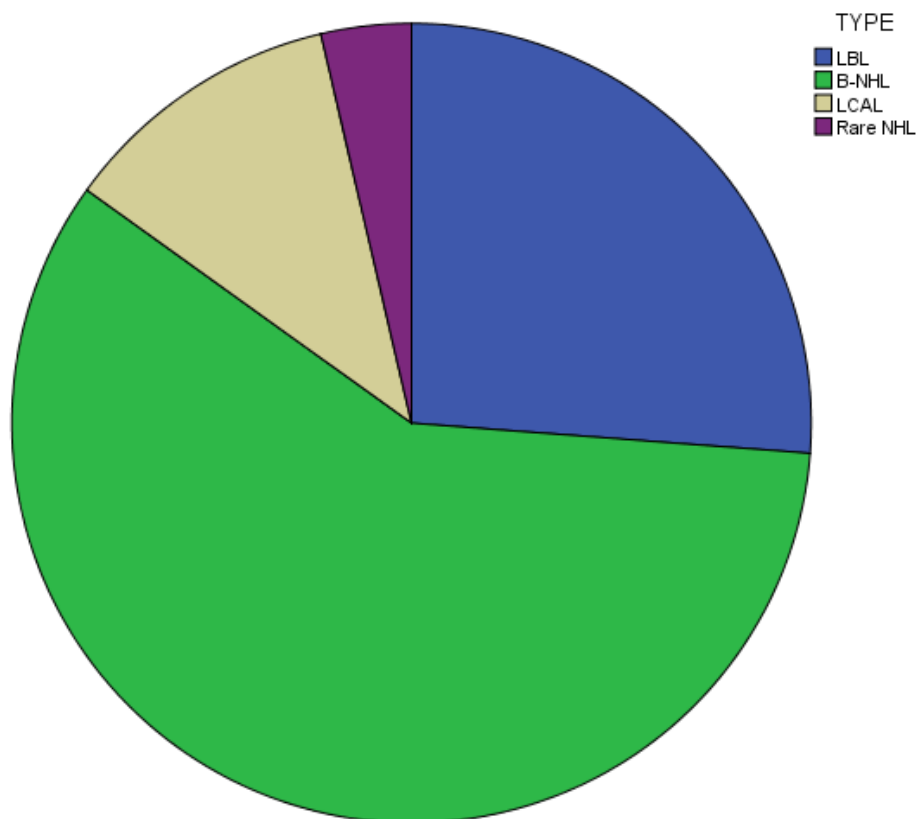
Survey over NHL children diagnosed 1995 - 2015

There were 609 reported cases of NHL diagnosed from 1.1.2000 to 31.12.2015 in the five Nordic countries. Patients age 0-18 years have been included in this report. Some data still lack in the database and twenty-six patients were excluded from the analysis because of missing data. The remaining 603 patients are reported here below.

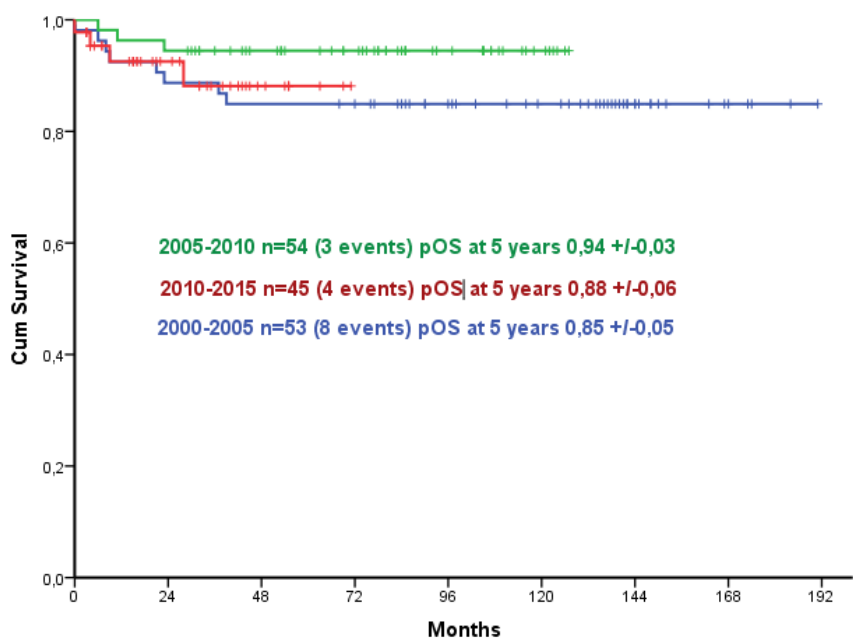
Distribution of patients according to year of diagnosis and country



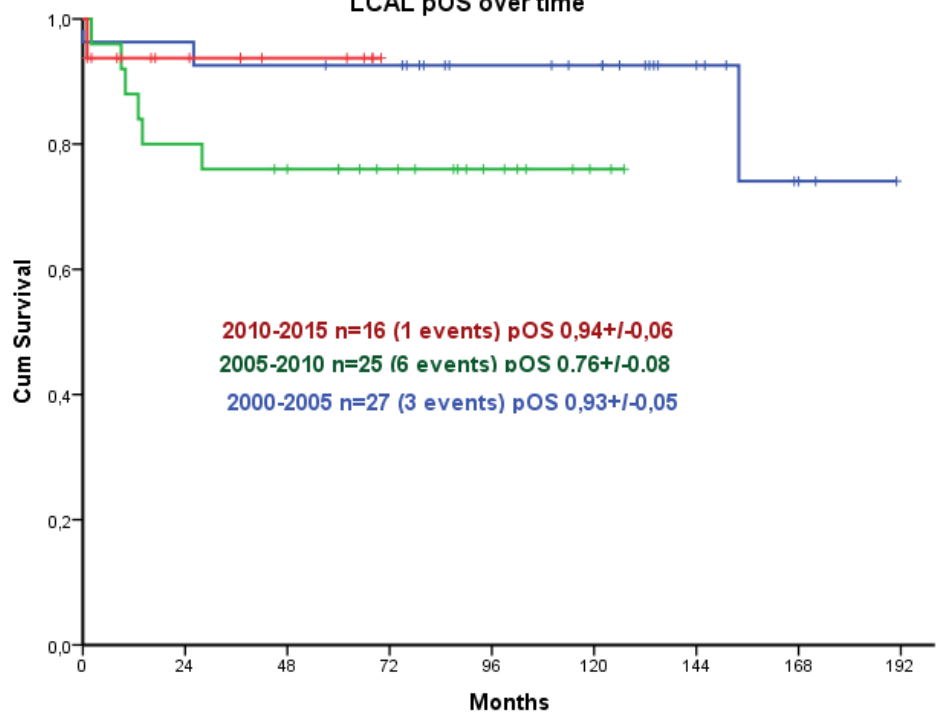
Distribution of phenotype

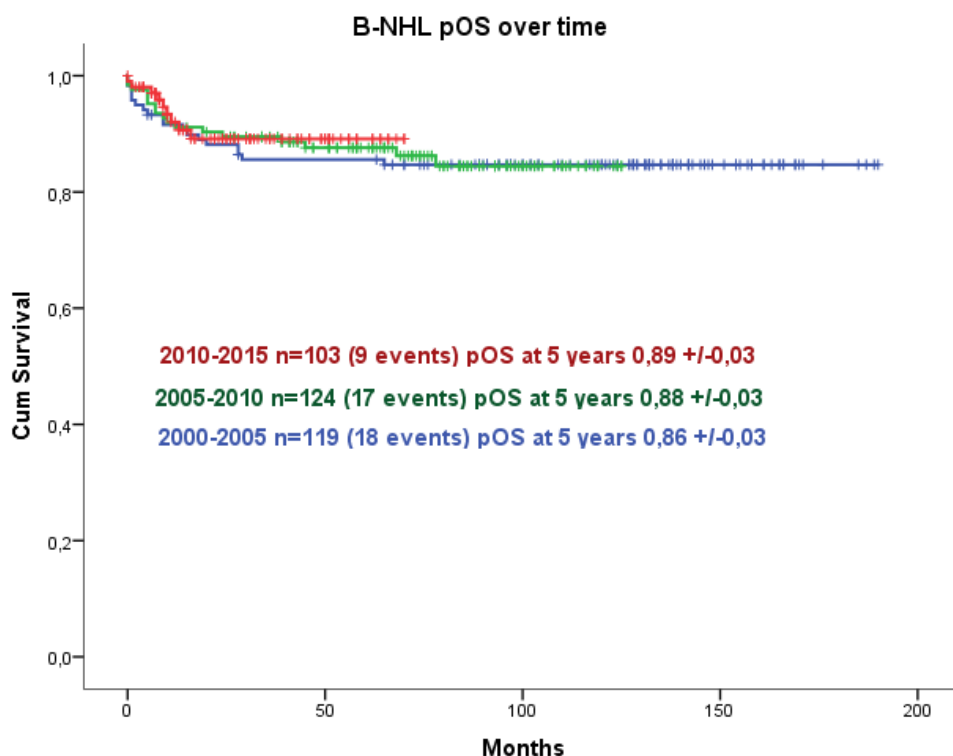


Lymphoblastic Lymphoma pOS over time



LCAL pOS over time





OS for the different types of lymphoma is comparable with what has been described by other groups. The database lack information about some patients.

Summary and conclusions

The results of the present inventory are in accordance with last year's analysis. The results remain relatively stable over time for B-NHL, pre-B NHL and ALCL. Our Nordic results are well comparable with the results from other groups.

Events in patients with NHL are mainly due to progressive disease or relapse, induction deaths and deaths in CCR.

NOPHO takes part of an international collaboration for treatment of NHL. Such cooperation is necessary to identify patients with specific risk-factors within the very heterogeneous group of NHL.

Publications

- Ceppi F, Weitzman S, Woessmann W, Davies K, Lassaletta A, Bettina R, Mellgren K, Uyttebroeck A, Maia I, Abdullah S, Miakova N, Glaser D, Cohn R, Abla O, Attarbaschi A, Alexander S. *Safety and efficacy of intrathecal rituximab in children with B cell lymphoid CD20+ malignancies: An international retrospective study.* Am J Hematol. 2016 Feb.
- Mellgren K, Attarbaschi A, Abla O, Alexander S, Bomken S, Brugieres L, Bubanska E, Chiang A, Csóka, M, Fedorova A, Kabickova E, Kobayashi R, Krenova, Z, Meyer-Wentrup F, Miakova N, Pillon M, Uyttebroeck A, Williams D, Wróbel G, and Kontny U on behalf of the European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) and the international Berlin-Frankfurt-Münster (i-BFM) Group. *Non-anaplastic peripheral T-cell lymphoma in children and adolescents – an international review of 143 cases.* Submitted.

Germ Cell Tumor (GCT) Working Group

Coordinator	Cecilia Petersen
Denmark	Catherine Rechnitzer, Henrik Schrøder, Jesper Brok
Finland	Markku Heikinheimo, Hanna Juntti
Iceland	Halldora Thorarinsdottir
Norway	Eva Widing, Dorota Wojcik
Sweden	Cecilia Petersen, Britt-Marie Holmqvist
Young NOPHO	Jan-Bernd Stukenborg, Samppa Ryhanen

The NOPHO GCT working group did not meet as a separate group in 2015 due to the start meeting of the Solid Tumour Committee (STC), see separate report.

The group is intending to keep on having contact and as a NOPHO group participating in the upcoming international study on malignant extracranial GCT:s, coordinated from the UK and the US. The protocol is supposed to be finalized in 2016.

Cecilia is stepping down as coordinator after eight years, according to the NOPHO statutes.

The group will meet in connection to the Solid Tumour Committee in Stockholm November 17th-18th 2016.

Retinoblastoma Working Group

Coordinator	Einar Stensvold	einar.stensvold@ous-hf.no
Sweden	Charlotta All-Eriksson	charlotta.all-eriksson@sankterik.se
	Katarina Bartuma	katarina.bartuma@sankterik.se
	Stefan Holm	stefan.holm@karolinska.se
	Niklas Pal	niklas.pal@karolinska.se
	Pernilla Grillner	pernilla.grillner@karolinska.se
Finland	Jouni Pesola	jouni.pesola@kuh.fi
Denmark	Steen Fiil Urbak	steeurba@rm.dk
	Mikkel Funding	mikkel.funding@dadlnet.dk
	Niels Clausen	nc@dadlnet.dk
Norway	Eva Widing	evawid@ous-hf.no
	Randi Skarpaas Tranheim	uxtrrb@ous-hf.no
	Marlies Hummelen	marhum@ous-hf.no
	Einar Stensvold	einar.stensvold@ous-hf.no
	Finn Wesenberg	fwesenbe@ous-hf.no
	Bård Nedregaard	bnedrega@ous-hf.no
	Bjørn Tennøe	btennoe@ous-hf.no
	Ketil R Heimdal	kheimdal@ous-hf.no
	Erlend C.S. Landsend	erllan@ous-hf.no

The NOPHO Retinoblastoma group was established after the first joint Nordic Retinoblastoma meeting held in Oslo in April 2013.

Members of this group are ophthalmologists, geneticist, radiologists and paediatricians with special interest in retinoblastoma. There are members from four Nordic countries; Sweden, Denmark, Norway and Finland are members of the group, but we are interested that people from Iceland become members of the group.

Annual meetings will rotate between the Scandinavian countries. The next meeting will be in Oslo in 14 – 15 of April 2016.

The different national guidelines for the treatment of Retinoblastoma are posted on the homepage. Our plan is to enhance the cooperation further, especially for international cooperation and discussion of complicated

patients. At the meeting in Oslo we will focus on finishing common Nordic guidelines.

Publications

2016

Gregersen PA, Urbak SF, Funding M, Overgaard J, Jensen UB, Alsner J. *Danish retinoblastoma patients 1943-2013 - genetic testing and clinical implications*. Acta Oncol. 2016;55(4):412-7.

2014

Bartuma K, Pal N, Kosek S, Holm S, All-Ericsson C. *A 10-year experience of outcome in chemotherapy-treated hereditary retinoblastoma*. Acta Ophthalmol. 2014 Aug;92(5):404-11.

Einar Stensvold

**Chair of the NOPHO Retinoblastoma Group
April 13th, 2016**

Brain Tumor Committee

Members of the board

Coordinator: Astrid Sehested (DK), stepping down May 2016, to be replaced by Virve Pentikäinen

Denmark: Niels Clausen, Astrid Sehested, Helle Broholm (neuropathologist)

Finland: Mikko Arola, Virve Pentikäinen, Tuula Lönnqvist (neuropaed)

Iceland: Halldora Thorarinsdottir

Norway: Tore Stokland, Harald Thomassen, Einar Stensvold, Petter Brandal (radiotherapist)

Sweden: Birgitta Lannering, Stefan Holm, Irene Devenney, Christoffer Ehrstedt, Bengt Gustavsson (NSurg) Baltic Countries: Rosita Kiudeliene (Lt), Sirje Mikkil (Ee), Zhanna Kovalova (Lv)

Young NOPHO Kristiina Nordfors (F)

NOPHO Solid Tumor Registry: Mats Heyman

SIOP-E BT working group members from NOPHO (also NOPHO representatives in the SIOP brain tumour working groups and where relevant national coordinators for SIOP protocols)

Medulloblastoma/PNET: Birgitta Lannering (S), Finn Wesenberg/Einar Stensvold (N), Astrid Sehested (DK), Virve Pentikäinen (F)

Low Grade Glioma: Tore Stokland (N), Per-Erik Sandström (S), Jon Helgestad, Karsten Nysom, Astrid Sehested (DK), Kamilla Rothe Nissen (ophthalmologist), Päivi Lähteenmäki / Tuire Lähdesmäki (F)

High Grade Glioma: Stefan Holm (S), Karsten Nysom (DK), Ingrid Torsvik (N), Virve Pentikäinen (F)
Ependymoma: Finn Wesenberg and Bernt Due-Tønnesen (N), Helena Morse (S), Pernille Wendtland Edslev (DK), Kirsti Sirkä (F)

CNS Germ cell tumors: Randi Nygaard (N), Irene Devenney (S), Astrid Sehested (DK) Craniopharyngioma: Bengt Gustavsson (S)

AT/RT: Karsten Nysom (DK), Pernilla Grillner (S)

DIPG: (Diffusely infiltrating pontine glioma) Sanna Kivivuori (F), Stefan Holm (S), Karsten Nysom (DK), Klas Blomgren (S)

Quality of Survival: Christoffer Ehrstedt

Change of members

Helle Broholm joined as neuropathology representative, and Rosita Kiudeliene (Lt), Sirje Mikkil (Ee), Zhanna Kovalova (Lv) joined as representatives from the Baltic countries.

Meetings

Board meetings

A Board meeting was held in Oulu on 22nd and 23rd May at the NOPHO meeting (minutes and presentations on www.nopho.org). The next

board meeting will be in Reykjavik on 27th and 28th May, also at the NOPHO meeting.

Brain tumour meetings

The **SIOP-E Brain Tumour Group** met in Heidelberg from June 4-6th 2015. Minutes of the meeting have been circulated to the SIOP-E BT working group members.

Separate SIOP-E BT working group meetings have also been held in several working

groups (GCT, low- grade glioma, DIPG and HGG).

The PaeNNO 2015 meeting took place from 22nd September (evening) until 25th September (morning) 2015 from Tromsø to Trondheim, on Hurtigruten, Norway. (see www.paenno.org). The meeting was very well- attended and was a great success with an excellent multi-disciplinary programme.

The 4. International Multidisciplinary Post-graduate Course on Childhood Craniopharyngioma took place from April 7th – 10th, in Bad Zwischenahn, Germany.

The 2nd Nordic Symposium in Pediatric Proton Therapy took place from 6-7 April 2016, in Nyborg, Denmark.

Future meetings

The next meeting of the **SIOP-E Brain Tumour Group** will take place in Liverpool from June 11th -12th 2016, in conjunction with the **ISPNO** meeting from 12-15th June 2016 (www.ispno2016.com).

The next **PaeNNO meeting** will be in 2017, organisation and date to be determined at the committee meeting in Reykjavik. Tentative responsible country Sweden (or Lithuania, if interested and ready).

Organization of the Brain Tumour Network

It was decided at the meetings in Bergen and Oulu to set up a Brain Tumour Network open to any NOPHO member working with paediatric brain tumours. The practical set-up of this network is not yet finalised.

Nordic CNS research projects

- **The Nordic study of Cerebellar Mutism Syndrome (CMS) in children with brain tumours of the posterior fossa** is open in five countries (Denmark, Sweden, Finland, Norway and Lithuania) and shortly to open in the Netherlands and the UK. Patient accrual is going well. The protocol and forms are on the NOPHO web site under “protocols”. The study database has been developed at CCEG at Karolinska and remote data entry is ongoing. There

have been several on-line meetings in the study group.

- **Lithium in the treatment of cognitive late effects after cranial radiotherapy** is a study proposed by Klas Blomgren during the PaeNNO meeting in Copenhagen, accepted as a NOPHO study by the NOPHO Board and is planned to run in cooperation with Institut Gustave Roussy in Paris.
- **NOPHO collaboration in a study of brain tumour diagnostics using methylation array analysis** is also anticipated, initiated from Gothenburg, Sweden.

Participation in SIOP brain tumour protocols

Within Europe, the SIOP brain tumour working groups work towards international cooperative protocols and registries to improve treatment for brain tumour patients. The NOPHO Brain Tumour Committee participates in this work through our elected NOPHO representatives, and we intend to have (at least) one Nordic member in the core committees of each of the new SIOP brain tumour protocols. With the present EU legislation, it is necessary to have a national coordinator from each participating country, who is also a member of the SIOPE working group.

Low Grade Glioma (LGG)

The SIOP-LGG 2004 has closed for randomisation in early 2013, but is still open for registration (treatment standard arm). National coordinators: Denmark: Jon Helgestad, Norway: Tore Stokland, Sweden: Per-Erik Sandström. We continue to recommend that all patients with low-grade glioma be registered in the protocol, including patients who do not receive chemotherapy or radiotherapy.

SIOP-LGG 201x, or LOGGIC protocol is still being worked upon, there are at present changes being made to the study design. Patients will be stratified into risk groups (infant, standard risk and diffuse glioma grade II). In addition to PFS as defined by MRI imaging, visual and neurological outcome will be included as primary outcome measures. This will necessitate close cooperation with study ophthalmologists for patients with a visual pathway tumour. A separate protocol for treat-

ment of patients with neurofibromatosis 1 and low-grade glioma is also being developed.

SIOP CNS GCT II

This SIOP protocol for patients with CNS germ cell tumours has opened in Germany, Sweden, Norway, UK and France, not open yet in Denmark. National coordinators: Denmark: Astrid Sehested, Norway: Randi Nygaard, Sweden: Irene Devenney.

PNET/Medulloblastoma

PNET V for low-risk and standard-risk medulloblastoma has opened in Germany, and also in Finland and Sweden, and is planned to open in Norway and Denmark. The study depends on upfront analysis of biological markers in fresh-frozen tumour tissue in order to stratify patients, done on a national basis. The study question is about lowering the dose of therapy (both radiotherapy and chemotherapy) for low-risk patients (a small subset) and randomising to concomitant carboplatin therapy during radiotherapy for standard-risk patients.

Protocols for treatment of infant medulloblastoma and high-risk medulloblastoma are in development; the infant protocol is furthest in its design and will have arms for all infant categories (low-risk, standard risk and metastatic) and will include radiotherapy for patients > 18 months with poor prognosis.

Ependymoma

SIOP Ependymoma 2 has opened in France and the UK, and is in the process of being opened in the Nordic countries. This protocol has 3 different strata (risk categories) with separate randomisations in each strata.

AT/RT

There is no protocol as such, but the European Rhabdoid Registry contains a registry and treatment suggestion (EU-RHAB). The most recent version of the protocol can be found on www.nopho.org. We continue to recommend that patients are discussed with Michael Frühwald in Augsburg, Germany, who coordinates the registry, and that the patients be reported to the registry.

High grade glioma and DIPG

Infant HGG has agreed upon and will be opened when the sponsor gets funding (Göttingen, Germany) The SIOP-e DIPG network is also developing a registry. The registry is not open yet.

BIOMEDE for DIPG has opened in France, and recently also in Copenhagen, Denmark. Sweden is planning on opening the trial.

Relapse protocols

A phase 1 trial with afatinib for relapsed or progressive patients with most brain tumours is open in Copenhagen, Denmark. The trial is currently on hold, but a dose expansion part will soon open, where patients must be selected based on tumour biomarker profile.

The VINILO study for relapsed low-grade glioma is at present closed for patient inclusion in an interim phase between phase 1 and phase 2, but will soon open again in Copenhagen, Denmark.

A dabrafenib trial for relapsed/progressive BRAF V600 mutated tumours will open in Copenhagen shortly.

A trial of PD1 inhibitor (pembrolizumab) in relapsed/progressive PD1 positive solid tumours including brain tumours is open in Lund, Sweden.

A phase 1 trial of tazemetostat for relapsed/progressive INI1-negative tumours including AT/RT is open in Copenhagen, Denmark.

The MEMMAT trial for metronomic anti-angiogenic therapy of relapsed medulloblastoma is now open in Copenhagen, Stockholm, Gothenburg, Uppsala, Umeå, Linköping and Lund.

Radiotherapy

The Skandion clinic in Uppsala has opened in June 2015, and several paediatric brain tumour patients have now received proton therapy there. Craniospinal radiotherapy has not yet been given but will soon become available. The Skandion Clinic represents the first and large step of increase in capacity for proton therapy

in the Nordic countries. A proton facility is also underway in Århus, Denmark, planned to open in October 2018, and Norway is developing its plans for building one or more proton facilities.

Use of the NOPHO web in CNS tumour work

We continue to encourage that active SIOP-e protocols be put on the NOPHO web. The LGG 2004 protocol is on the NOPHO web, as is the EU-RHAB protocol. Minutes of working group meetings should be posted if permission is granted by the working group chair.

Astrid Sehested

Chair of the NOPHO Brain Tumour Committee, April 16th, 2016

ALL Working Group

Coordinator	Mats Heyman
Denmark	Thomas Frandsen Birgitte Klug Albertsen
Finland	Päivi Lähteenmäki Mervi Taskinen
Iceland	Olafur Gisli Jonsson
Norway	Inga Maria Rinvoll Johannsdottir Trond Flaegstad Ann Åsberg
Sweden	Jonas Abrahamsson Stefan Söderhäll Anders Castor Johan Malmros
Representative from Baltic countries	
Estonia	Kaie Pruunsild
Lithuania	Goda Vaitkeviciene
Chair of the	
Leukemia and Lymphoma group	Päivi Lähteenmäki
MRD group	Finn Wesenberg
Pharmacology group	Goda Vaitkeviciene
Cytogenetic group	Erik Forestier and Ulrika Noren Nyström
Flow group	Hanne Marquart
MDS group	Henrik Hasle
Infant group	Birgitte Lausen
Event group	Thomas Frandsen
Relapse group	Johan Arvidson
Ph leukemia group	Anders Castor
ALL 2008 protocol committee	Kjeld Schmiegelow
A representative from:	
NOPHO registry	Mats Heyman
General secretary	Cecilia Petersen

The ALL group meets twice yearly, the day after the Leukaemia & Lymphoma Committee meetings. The meetings during the year from the last report have been held at Kastrup, Copenhagen (September 3rd 2015 and in Uppsala March 17th 2016).

The present ALL protocol (NOPHO ALL-2008)

ALL WG has cooperated with the NOPHO ALL 2008 PI-group in the follow-up of the ALL2008 protocol.

- The study protocol has recruited 1718 patients from 1.7.2008 to 31.12.2015. Out of those 1465 were children 1-17.99 years from the Nordic and Baltic countries, 253 adults (age 18-45) from the Nordic and Baltic adults. Since Lithuania has become a NOPHO member country and the Baltic overall outcome is approaching that of the rest of NOPHO, there does not seem to be very useful to divide the cohort into different regions as before. Since the protocol was accepted for use by adult haematologists in Finland, the first two patients have been registered.
- pEFS at five years: children: 0.86 , adults: 0.73.
- pOS at five years: overall: children: 0.92, adults: 0.74.
- The randomised parts (R1: treatment with or without 6MP increments during consolidation for SR and IR-patients; R2: 2-weekly vs 6-weekly PEG-Asp during post-consolidation therapy for SR and IR-patients) have been recruiting slower than expected, which has led to a necessity to prolong the studies. Analyses of the leukaemia-specific outcomes, in the case of R2 also balanced against toxicity have been submitted yearly to the data-safety monitoring committee (DSMC). The analyses 2015 included newly, through detailed focus-group studies acquired, data on the cumulative incidence of PEG-Asp related toxicities. These analyses showed a pronounced increased toxicity for the 2-week interval arm of R2 compared to the experimental 6-week interval arm, at the same time as the leukaemia-specific outcomes were very similar. This led the

DSMC to recommend the termination of this randomization and the future use of the experimental arm as standard of care. A decision to this effect was taken by the PI-group, the LLC and the NOPHO Board in March 2016.

- A discussion in the ALL-group about what should be done with the remaining time until a new protocol has been prepared and approved has started. Several suggestions of pilot-studies have been suggested and some of these are under consideration by the scientific committee.
- It has been decided that the first publication based on the NOPHO ALL-2008 protocol should be the comparison between adult (18-45 years) and paediatric (1-17 years) patients. A large number of additional publications have been planned based on the protocol.

The next ALL-protocol

During the year, the international collaboration started in 2013 to form an international consortium for a common ALL protocol ("ALLTogether") has continued and matured. The initial motivation was primarily the difficulties asking meaningful study-questions in smaller study-groups, due to the very good overall results, particularly for the lower-risk patients. There is also a wish to collaborate on research issues making use of the expertise in the different groups. The participating study groups are currently: NOPHO, UK-ALL, DCOG and COALL. The DFCI has declined participation on formal grounds. Mats Heyman, Kjeld Schmiegelow and Mervi Taskinen are the NOPHO representatives and in a meeting in April 2016 Mats Heyman was appointed coordinator of the common effort.

The NOPHO ALL-2016 group has thus been re-vamped into the NOPHO "ALLTogether"-group to support the NOPHO representatives and make sure that the protocol work is firmly based in the NOPHO membership.

Implications for ALL from the Nordic Study Day

The legal basis for the NOPHO registry was discussed at a meeting in January 2016 together with legal, medical, ethical and regulatory

expertise from several Nordic countries. It was concluded that the legislation in the different countries were diverse and that the legal basis for the accumulation of population-based data in the NOPHO registry was uncertain. All involved parties accepted that the use of this type of data had a value in itself and that it would probably be most adequate to reshape this collaboration as a long-term research project: “NOPHO-care” for the explicit purpose of following up diagnoses and therapy of childhood cancer in the NOPHO countries. Further discussions are ongoing to get this new framework set up.

The ALL-WG as an ALL forum

Several working- and ad hoc groups, for instance the ALL-biology group, the pharmacology group and the event-group have presented their projects to the ALL-group for feedback and discussion.

The ALL WG has also served as discussion-forum for NOPHO-studies pertaining to ALL-issues giving recommendations for amendments and further handling by the LLC.

International collaborations

Internationally, the NOPHO ALL working group has been represented in the I-BFM collaborative ALL working group, the Interfant 2006-, EsPhALL- and IntReALL relapse- study groups as well as an ad-hoc working group for the registration and treatment of patients with Mb Down and ALL originally started within the PdL collaboration.

An important contribution is the initiative from KS to the PdL-group to coordinate toxicity-registration internationally. Several meetings have been conducted and working-groups with representatives from the different study-groups have prepared consensus-documents for a long list of pre-defined toxicities. The efforts are planned to result in a consensus-paper. The first collaborative paper on Pancreatitis is under preparation and CNS-toxicity and Osteonecrosis have been chosen as second in line for consensus papers compiling clinical data and biologic material for GWAS-analysis.

Stockholm, Springtime, 2016

Mats Heyman

Leukemia – ALL Registration Working Group

Coordinator	Mats Heyman
Denmark	Niels Clausen
Finland	Kim Vettenranta
Iceland	Olafur Gisli Jonsson
Norway	Inga Maria Johannisdottir
Sweden	Jonas Abrahamsson, Mats Heyman

Data management group Stockholm

Mats Heyman
Matteo Bottai
Göran Gustafsson
Trausti Óskarsson
Kristian Lindström
Lili Zheng
Mats Nordström

Data checks Copenhagen (NOPHO ALL-08)

Kjeld Schmiegelow (PI, NOPHO ALL-08)
Thomas Frandsen
Louise Rold Helt
Kirsten Kørup Rasmussen
Nina Toft

Introduction

The NOPHO ALL-2008 trial has now been open for nearly 8 years. From 1.7.2008 to 31.12.2015, 1962 patients were diagnosed with ALL and entered in the NOPHO ALL registry. Infants <1 years (n=65) and patients >45 years (n=1) were excluded from the NOPHO ALL-2008 trial enrollment. In addition, 178 patients, 141 children (1-17 years) and 37 adults (18-45 years), were excluded since they did not meet the trial criteria for eligibility (Figure 1). The total number of patients analyzed in the annual report is 1718 patients. The follow-up time is getting longer, allowing a better capture of late events such as SMN and late relapses.

In previous reports, Baltic patients, NOPHO ALL-2008 Pilot patients, young adult patients treated in pediatric clinics and patients younger than 18 years treated in adult clinics were excluded from the all analyses. In this year report we include these patients but other exclusion criteria remain.

The special focus of this year annual report was on the subgroups of patients excluded from the trial that have not been described in earlier NOPHO reports (Down syndrome, pre-treatment and diagnosis abroad), a better description of primary events with a special focus on relapses.

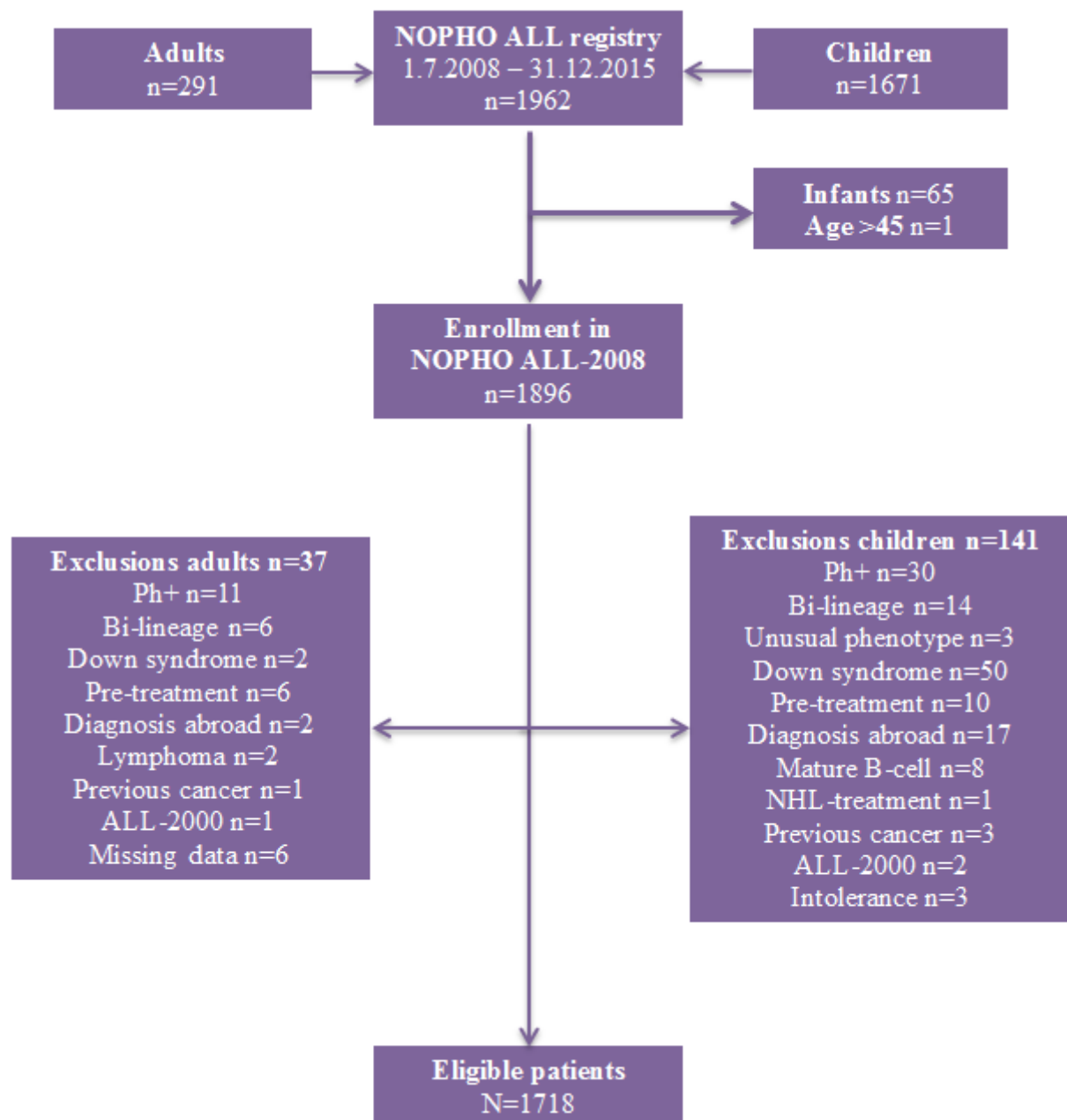


Figure 1. NOPHO ALL-2008 trial enrollment and exclusions.

Patient characteristics and risk stratification

The characteristics of patients eligible for the NOPHO ALL-2008 trial are described in Table 1. In general, adults had a higher proportion of adverse baseline factors compared to children, worse MRD response and were more often stratified to higher treatment intensity.

Table 1. Patient characteristics, by age groups.

	All patients	1-17 years	18-45 years
Overall	1718	1465	253
Gender			
Boys	948 (55.2)	792 (54.1)	156 (61.7)
Girls	770 (44.8)	673 (45.9)	97 (38.3)
WBC at primary diagnosis			
<100 x 10 ⁹ /l	1623 (95.1)	1393 (95.6)	230 (92.4)
≥100 x 10 ⁹ /l	83 (4.9)	64 (4.4)	19 (7.6)
Immunophenotype			
Pre-B ALL	1450 (84.4)	1275 (87.0)	175 (69.2)
T-cell ALL	268 (15.6)	190 (13.0)	78 (30.8)
CNS involvement			
CNS1	1498 (87.3)	1269 (86.6)	229 (91.2)
CNS2	139 (8.1)	127 (8.7)	12 (4.8)
CNS3	71 (4.1)	65 (4.4)	6 (2.4)
Missing data	8 (0.5)	4 (0.3)	4 (1.6)
Cytogenetics			
<i>Unfavorable cytogenetics</i>	82 (4.8)	59 (4.0)	23 (9.1)
MLL rearrangements	64 (3.7)	45 (3.1)	19 (7.5)
Hypodiploidy	19 (1.1)	15 (1.0)	4 (1.6)
<i>Intermediate cytogenetics</i>	108 (6.3)	95 (6.5)	13 (5.1)
t(1;19)	49 (2.9)	42 (2.9)	7 (2.8)
iAMP21	31 (1.8)	27 (1.8)	4 (1.6)
dic(9;20)	27 (1.6)	25 (1.7)	2 (0.8)
<i>Favorable cytogenetics</i>	808 (47.0)	781 (53.3)	27 (10.7)
t(12;21)	330 (19.2)	328 (22.4)	2 (0.8)
High-hyperdiploidy	478 (28.6)	453 (30.9)	25 (9.9)
<i>Other</i>	377 (21.9)	293 (20.0)	84 (33.2)
<i>Normal</i>	288 (16.8)	206 (14.1)	82 (32.4)
<i>Missing data</i>	55 (3.2)	31 (2.1)	24 (5.1)
MRD day 29			
≥25%	18 (1.0)	14 (1.0)	4 (1.6)
≥5% - <25%	55 (3.2)	33 (2.3)	22 (8.7)
≥0.1% - <5%	437 (25.4)	354 (24.2)	83 (32.8)
<0.1%	543 (31.6)	485 (33.1)	58 (22.9)
<0.1% negative	601 (35.0)	539 (36.8)	62 (24.5)
Blocks direct	37 (2.2)	21 (1.4)	16 (6.3)
Missing data	22 (1.3)	18 (1.3)	4 (1.6)
No marker	5 (0.3)	1 (0.1)	4 (1.6)
Risk group			
Standard risk	770 (44.8)	720 (49.1)	50 (19.8)
Intermediate risk	611 (35.6)	506 (34.6)	104 (41.1)
High risk chemo	200 (11.6)	147 (10.0)	53 (20.9)
High risk HSCT	118 (6.9)	75 (5.1)	43 (17.0)
No risk group assigned	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Induction Failure	17 (1.0)	14 (1.0)	3 (1.2)

Risk stratification

The decision on the final risk group of patients is made on the "intention-to-treat" basis. All cases undergo central review for the final risk group, cytogenetics and MRD response. Two patients could not be assigned a risk group since there was insufficient data for risk stratification (Figure 2). Seventeen patients died during induction and could therefore not be assigned a risk group.

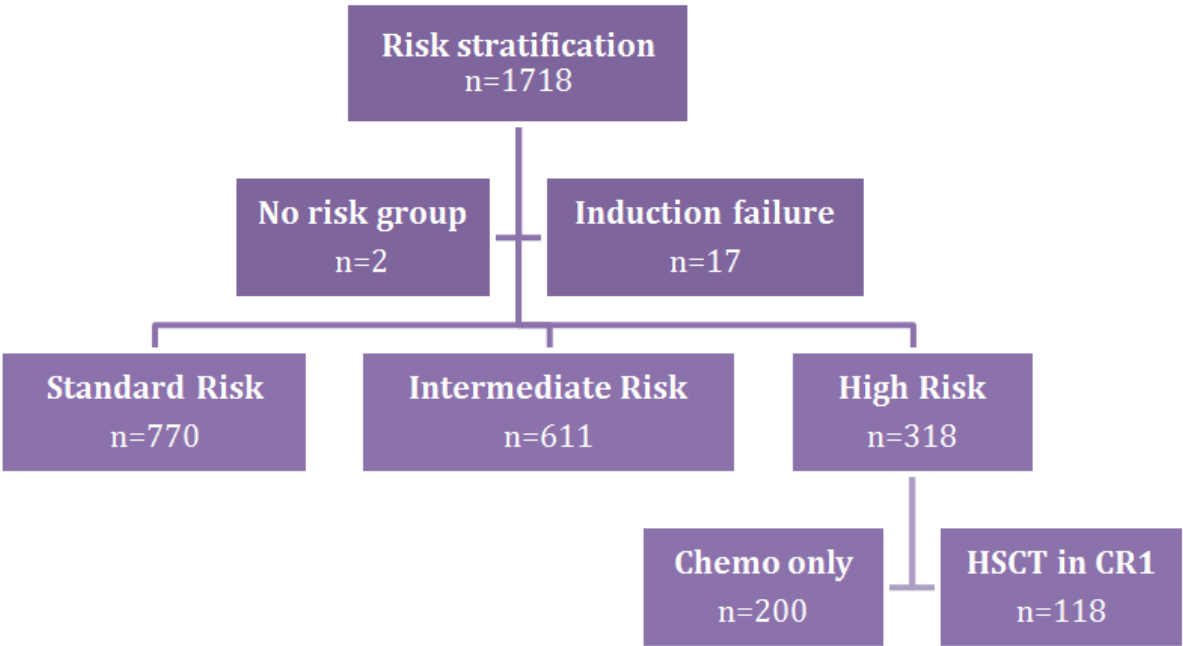


Figure 2. Final risk stratification of patients included in analyzes, as intention to treat.

Pre-treatment

Sixteen patients were excluded from the trial because of pre-treatment with glucocorticoids or other immunosuppressive drugs. Four patients were treated for suspected rheumatic disease and one for immune thrombocytopenic purpura. Table 2 describes the characteristics of these patients. Induction failure occurred in one patient and relapse in one patient. Pre-treatment did not have a negative effect on the event-free survival or the overall survival.

Table 2. Characteristics of patients that received pre-treatment.

Pre-treatment	Number of patients
Overall	16
Age	
Children	10
Adults	6
Gender	
Boys	12
Girls	4
WBC at primary diagnosis	
<100 x 10 ⁹ /l	15
≥100 x 10 ⁹ /l	1
Immunophenotype	
Pre-B ALL	13
T-cell ALL	3
Cytogenetics	
Unfavorable cytogenetics	2
Intermediate cytogenetics	0
Favorable cytogenetics	4
Normal	6
Other	4
Country	
Denmark	4
Finland	4
Iceland	0
Norway	2
Sweden	2
Estonia	3
Lithuania	1
Survival	
5-year overall survival ± s.e.	93.8 ± 6.1%
5-year event-free survival ± s.e.	85.2 ± 9.8%

Diagnosis abroad

Nineteen patients were diagnosed abroad and started treatment with glucocorticoids or received chemotherapy according to a different ALL protocol. One patient received full treatment for ALL abroad but was treated for ALL relapse in Sweden.

Table 3. Characteristics of patients diagnosed abroad.

Diagnosis abroad	Number of patients
Overall	19
Age	
Children	17
Adults	2
Gender	
Boys	9
Girls	10
WBC at primary diagnosis	
<100 x 10 ⁹ /l	7
≥100 x 10 ⁹ /l	0
Missing data	12
Immunophenotype	
Pre-B ALL	17
T-cell ALL	2
Cytogenetics	
Unfavorable cytogenetics	1
Intermediate cytogenetics	0
Favorable cytogenetics	5
Normal	2
Other	2
Missing data	9
Country	
Denmark	1
Finland	1
Iceland	0
Norway	0
Sweden	15
Estonia	1
Lithuania	1
Location of diagnosis	
Asia	9
Africa	1
Australia	1
Europe	7
Missing info	1

Down syndrome

Patients with Down syndrome were excluded from the trial but received modified treatment according to the protocol amendment to limit the risk of toxicities. Table 4 describes the characteristics of patients with Down syndrome. One patient had a Ring chromosome 21 and was labeled as Down syndrome and excluded from the trial.

Although 3 patients were stratified to HR+HSCT based on the treatment response none underwent HSCT in CR1. Both relapses occurred on-protocol (very early iBM and very early iCNS relapses), hence stratified as High Risk relapses, both patients died after relapse. Two patients died of infection during induction and three of infection in CR1. One patient that died in CR1 had a missing data on the cause of death. Two patients experienced SMN; both had received modified block treatment according to the High Risk arm. One developed AML one year after start of treatment, but the other had signs of MDS in bone marrow at the end of Maintenance II but was not considered a candidate for HSCT because of underlying morbidity. That patient developed AML approximately 5 years after the cession of primary treatment.

Table 4. Characteristics of patients with Down syndrome.

Down syndrome	Number of patients
Overall	51
Age	
Children	49
Adults	2
Gender	
Boys	25
Girls	26
WBC at primary diagnosis	
<100 x 10 ⁹ /l	48
≥100 x 10 ⁹ /l	2
Missing data	1
Immunophenotype	
Pre-B ALL	51
T-cell ALL	0
Cytogenetics	
Unfavorable cytogenetics	0
Intermediate cytogenetics	1
Favorable cytogenetics	5
Normal	24
Other	18
Missing data	3
CNS status at diagnosis	
CNS1	44
CNS2	6
CNS3	1
Risk group	
Standard Risk	0
Intermediate Risk	43
High risk chemo	2
High risk HSCT in CR1	3
Insufficient data	3
Primary events	
CR1	41
Induction failure	2
DCR1	4
Relapse	2
SMN	2
Survival	
5-year overall survival ± s.e.	78.9 ± 6.3%
5-year event-free survival ± s.e.	79.6 ± 6.1%

Both overall survival ($p=0.005$) and event-free survival ($p=0.03$) was significantly lower in patients with Down syndrome compared to patients that did not have Down syndrome. One of the main reasons for worse outcome in patients with Down syndrome was the high frequency of treatment-related mortality (7 deaths, 13.5%).

The outcome for patients with Down syndrome is still inferior to other patients with pre-B ALL. The 5-year overall survival (OS) was 78.9% ($\pm 6.3\%$) and 5-year event-free survival (EFS) 79.6% ($\pm 6.1\%$). The survival has not improved significantly compared to ALL-92 and ALL-2000 (Figure 3), but there is a trend in the EFS-analysis, which with longer follow-up may translate into an improvement. It should also be kept in mind that as far as we know, all patients with Mb Down in the latter period have received therapy. A few cases from the older cohorts have not been treated due to co-morbidities.

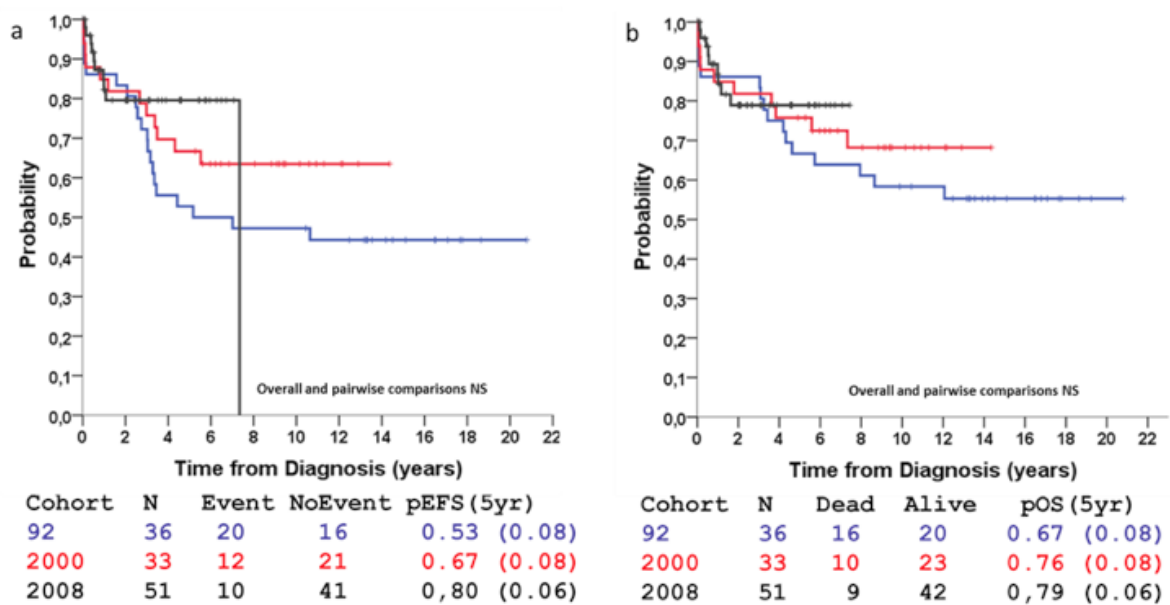


Figure 3. Outcome of patients with Down syndrome in NOPHO ALL-92, ALL-2000 and ALL-2008 protocols. a. Event-free survival b. Overall survival.

Induction failure

Induction failure occurred in 17 patients. The median time to death was 19 days from diagnosis (range 1-50 days). Interestingly, females were in majority and 5 of 17 had unfavorable cytogenetics (all MLL positive) (Table 5). Twelve were registered with infection as the cause of death; four with bleeding. One patient did not have data on the cause of death.

Table 5. Characteristics of patients with induction failure.

Induction failure	Number of patients
Overall	17
Age	
Children	14
Adults	3
Gender	
Boys	6
Girls	11
WBC at primary diagnosis	
<100 x 10 ⁹ /l	9
≥100 x 10 ⁹ /l	4
Missing data	4
Immunophenotype	
Pre-B ALL	13
T-cell ALL	4
Induction treatment	
Non-high risk induction	9
High risk induction	8
Cytogenetics	
Unfavorable cytogenetics	5
Intermediate cytogenetics	0
Favorable cytogenetics	5
Normal	3
Other	4

Second malignant neoplasm

Second malignant neoplasms (SMN) have occurred in 13 patients, mostly children with hematological SMN (Table 6). In contrast to other primary adverse events, SMN mainly occurred in patients with a low risk baseline characteristics; pre-B immunophenotype, no hyperleukocytosis at diagnosis, good response etc. One patient had undergone HSCT in CR1. The patient with sarcoma had a synovial sarcoma. Second malignant neoplasm originating in lymphoid tissues, were Hodgkin's lymphoma, B-cell lymphoma, lymphomatoid granulomatosis and post-transplantation lymphoproliferative disease (PTLD). The median time to SMN was 741 days (range 273-1932 days). Ten of the 13 patients with SMN are alive at the time of follow-up.

Table 6. Characteristics of patients diagnosed with second malignant neoplasm as a primary event.

SMN	Number of patients
Overall	13
Age	
Children	12
Adults	1
Gender	
Boys	7
Girls	6
WBC at primary diagnosis	
<100 x 10 ⁹ /l	13
≥100 x 10 ⁹ /l	0
Immunophenotype	
Pre-B ALL	13
T-cell ALL	0
Cytogenetics	
Unfavorable cytogenetics	2
Intermediate cytogenetics	0
Favorable cytogenetics	10
Normal	0
Other	1
MRD day 29	
≥5%	0
≥0.1% - <5%	2
<0.1%	4
<0.1% negative	7
Risk group	
Standard risk	10
Intermediate risk	1
High risk chemo	2
High risk HSCT	0
SMN type	
MDS	4
AML	4
Lymphoma	4
Sarcoma	1

Death in first complete remission

Death in CR1 occurred in 53 patients (3.1%) and as in cases where induction deaths occurred patients had more adverse clinical and cytogenetic factors, worse MRD response and were stratified to higher treatment intensity (Table 7). Eight of the DCR1 events occurred after HSCT in CR1. Information on the exact cause of death needs to be supplemented since the current data in the ALL registry is insufficient.

Table 7. Characteristics of patients that died in first complete remission.

DCR1	Number of patients
Overall	53
Age	
Children	39
Adults	14
Gender	
Boys	29
Girls	24
WBC at primary diagnosis	
<100 x 10 ⁹ /l	48
≥100 x 10 ⁹ /l	5
Immunophenotype	
Pre-B ALL	33
T-cell ALL	20
Induction treatment	
Non-high risk induction	26
High risk induction	27
Cytogenetics	
Unfavorable cytogenetics	7
Intermediate cytogenetics	4
Favorable cytogenetics	10
Other	19
Normal	12
Missing data	1
MRD day 29	
≥25%	1
≥5% - <25%	4
≥0.1% - <5%	19
<0.1%	7
<0.1% negative	15
Blocks direct	6
Missing data	1
Risk group	
Standard risk	9
Intermediate risk	16
High risk chemo	20
High risk HSCT	8

Relapse

In total, 126 relapses occurred as a first event, 88 in children and 38 in adults (Table 8). Compared to data on ALL relapse in children 1-14.9 years that were treated in the NOPHO ALL-92 and ALL-2000 trials the pattern of relapse was similar except for a higher proportion of T-cell relapses in the ALL-2008 trial, 27% (25% if 1-14 years, n=81) compared to 12% (1-14 years) in the ALL-92 and ALL-2000 trials. The CNS was involved in 29% of ALL relapses, similar to the ALL-92 and ALL-2000 trials (28%). Six of the patients with CNS involvement at relapse were CNS3 at diagnosis. Interestingly 12 patients with CNS2 status at diagnosis relapsed, eight with iBM relapse, two with iCNS relapse and two with combined relapse. Both, the immunophenotype and CNS involvement at relapse could be affected by the short time of follow up since most T-cell and CNS involving relapses occur on-treatment. In the ALL-2008 trial, 21.8% received HR-induction but among the patients that relapsed, 42.6% had undergone HR-induction.

Patients were assigned a risk group at relapse according to the IntReALL protocol, which uses the immunophenotype, time from diagnosis to relapse and the site of relapse, to group patients to High Risk or Standard Risk relapses. High Risk if a very early relapse, early and late T-cell bone marrow involving relapse and early pre-B isolated bone marrow relapse. All other relapses were stratified as Standard Risk.

There has been a shift in the treatment of ALL relapses in the NOPHO countries from the ALL-REZ BFM protocols to the newer ALLR3 and IntReALL protocols. The IntReALL study is now formally open in Denmark, Norway and Finland.

Table 8a) Characteristics of patients with relapse as a primary event. b) Characteristics at relapse

a)

Relapse	Number of patients
Overall	126
Age	
Children	88
Adults	38
Gender	
Boys	73
Girls	53
WBC at primary diagnosis	
$<100 \times 10^9/l$	106
$\geq 100 \times 10^9/l$	18
Missing data	2
Immunophenotype	
Pre-B ALL	92
T-cell ALL	34
Induction treatment	
Non-high risk induction	73
High risk induction	53
Cytogenetics	
Unfavorable cytogenetics	11
Intermediate cytogenetics	7
Favorable cytogenetics	30
Normal	25
Other	46
Missing data	7
CNS status at diagnosis	
CNS3	104
CNS2	12
CNS1	9
Missing data on CNS status	1
MRD day 29	
$\geq 25\%$	1
$\geq 5\% - <25\%$	8
$\geq 0.1\% - <5\%$	56
$<0.1\%$	30
$<0.1\%$ negative	18
Blocks direct	12
Missing data	1
Risk group	
Standard risk	24
Intermediate risk	43
High risk chemo	37
High risk HSCT	20
No risk group assigned	2
HSCT in CR1	
Yes	18
No	108

Table 8b) Characteristics at relapse

b)

Relapse	Number of patients
Site of relapse	
Isolated bone marrow relapse	79
Combined relapse	19
Isolated extramedullary relapse	28
CNS involvement at relapse	
Yes	36
No	90
Time to relapse	
<18 months - Very early	62
≥18 months to 36 months - Early	41
≥ 36 months - Late	23
Relapse risk group (IntReALL)	
Standard Risk	41
High Risk	85
Relapse treatment	
IntReALL	24
BFM REZ-ALL	14
NOPHO-High Risk arm	10
ALL-R3	20
RALLE	3
Other	34
Missing data	21
5-year overall survival ± s.e.	
All relapses	26.3 ± 4.8%
Standard Risk	54.6 ± 11.4%
High Risk	14.8 ± 4.4%

In general, outcome after relapse was poor, 5-year overall survival was $26.3 \pm 4.8\%$, $54.6 \pm 11.4\%$ for Standard Risk relapses and only $14.8 \pm 4.4\%$ for High Risk relapses. Register data was not sufficient to analyze treatment response during relapse treatment, second events, event-free survival and HSCT in CR2.

Compared to the outcome of ALL relapse in children 1-14.9 years that were treated in the NOPHO ALL-92 and ALL-2000 trials the outcome has not improved. For patients 1-14 years (patients that underwent HSCT in CR1 excluded) and relapsed during or after the NOPHO ALL-2008 trial the 5-year OS was $35.4\% \pm 7.1\%$ (n=75) compared to $51.5 \pm 2.3\%$ (n=485) in the ALL-92 and ALL-2000 era. The 5-year OS for children with Standard Risk relapses (n=30) was $70.7 \pm 12.9\%$ but for High Risk relapses (n=45) the 5-year OS was very poor, $15.9 \pm 6.5\%$. Figure 4 illustrates overall survival after relapse in Standard Risk and High Risk relapses in the ALL-92, ALL-2000 and ALL-2008 trials. The overall survival for High Risk relapses in ALL-2000 was superior to High Risk relapses in ALL-2008 (p=0.001).

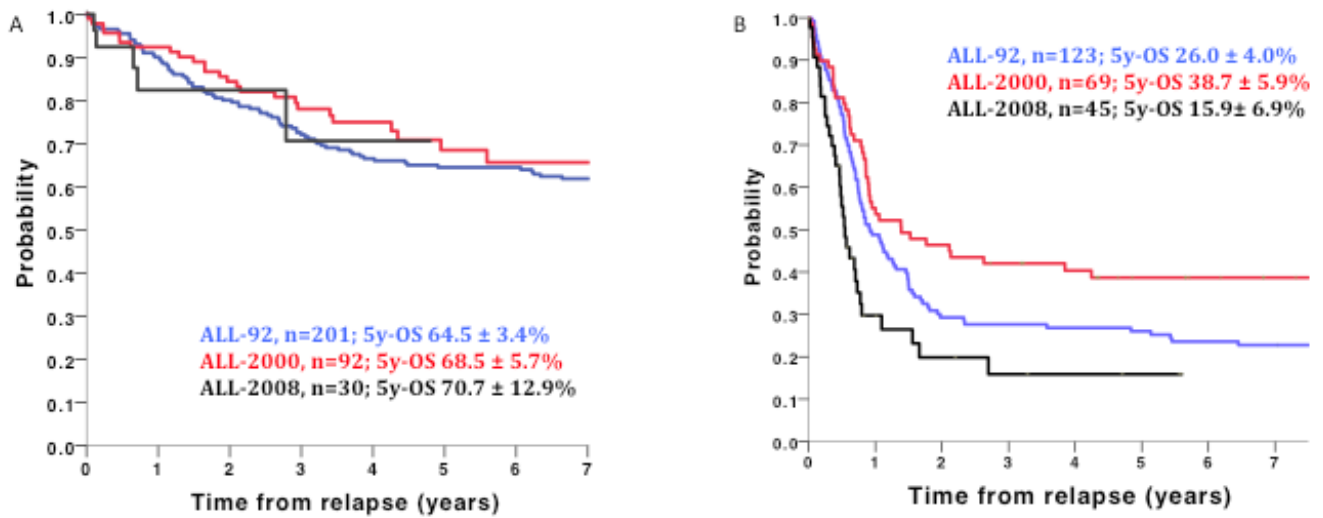


Figure 4. Overall survival after relapse, age 1-14 years. HSCT in CR1 excluded.
A. Standard Risk relapse. B. High Risk relapse.

When comparing relapses in the ALL-2008 trial to previous trials, both shorter follow-up time and lower relapse rate have to be taken into account. Sixty percent of the ALL-92/ALL-2000 relapses were Standard Risk but only 33% of the relapses that have occurred in the ALL-2008 trial are Standard Risk. As mentioned above, High Risk relapses have a very poor outcome. Table 9 illustrates the pattern of relapse by the time of relapse. The lower relapse rate in ALL-2008 and a higher proportion of patients initially stratified as HR (57% vs. 41%) could also cause a selection of treatment resistant relapses.

Table 9. Pattern of relapse by the time from diagnosis to relapse.

	< 18 months Very early	≥18 months to 36 months Early	≥36 months Late
Total number	62	41	23
WBC at primary diagnosis			
<100 x 10 ⁹ /l	48 (77.4)	36 (90.0)	22 (100)
≥100 x 10 ⁹ /l	14 (22.6)	4 (10.0)	0
Immunophenotype			
Pre-B ALL	38 (61.3)	33 (80.5)	21 (91.3)
T-cell ALL	24 (38.7)	8 (19.5)	2 (8.7)
Risk group			
Standard risk	7 (11.3)	10 (24.4)	7 (30.4)
Intermediate risk	13 (21.0)	16 (39.0)	14 (60.9)
High risk	40 (64.5)	15 (36.6)	2 (8.6)
No RG assigned	2 (3.2)	-	-
Cytogenetics			
Unfavorable	7 (11.3)	4 (9.8)	0
Intermediate	1 (1.6)	4 (9.8)	2 (8.7)
Favorable	7 (11.3)	14 (34.1)	9 (39.1)
Normal	18 (29.0)	3 (7.3)	4 (17.4)
Other	27 (43.5)	12 (29.3)	7 (30.4)
Missing data	2 (3.2)	4 (9.8)	1 (4.3)
MRD day 29			
≥25%	1 (1.6)	0	0
≥5% - <25%	7 (11.3)	1 (2.4)	0
≥0.1% - <5%	24 (38.7)	19 (46.3)	13 (56.5)
<0.1%	14 (22.6)	13 (31.7)	3 (13.0)
<0.1% negative	6 (9.7)	6 (14.6)	6 (26.1)
Blocks direct	9 (14.5)	2 (4.9)	1 (4.3)
Missing data	1 (1.6)	0	0
Site of relapse			
iBM	43 (69.4)	20 (48.8)	16 (69.6)
Combined	6 (9.7)	9 (22.0)	4 (17.4)
iEM	13 (21.0)	12 (29.3)	3 (13.0)

Cytogenetics

Cytogenetic aberrations are reviewed regularly by the NOPHO Cytogenetic Working Group. When comparing the data on cytogenetic finding in the ALL registry and from the central review, some discrepancies were observed, mainly in cases of t(12;21) and high-hyperdiploidy (HeH) (Table 10).

Table 10. Cytogenetic results reported from clinics (columns) and results from central review (rows).

Central review/clinics	MLL	<45 chr	45 chr	t(1;19)	iAMP21	dic(9;20)	t(12;21)	HeH
MLL	64						2	3
Hypodiploidy		16						1
t(1;19)				49				3
iAMP21					31			1
dic(9;20)					1	25	1	
t(12;21)					1	1	322	14
HeH			1	1	3	1	8	413
Other	1	1	4	1	1		4	17
Normal		1	1	1	2		6	6
Missing								2
Total	65	18	6	52	39	27	343	460

As expected, patients with unfavorable cytogenetics experienced more adverse primary events (Table 11). Five (16.1%) patients positive for iAMP21 relapsed.

Table 11. Primary events by cytogenetics central review

Cytogen./Prim.event	Total number	CR1	Induction failure	DCR1	Relapse	SMN
MLL	64	44 (68.8)	5 (7.8)	5 (7.8)	9 (14.1)	1 (1.6)
Hypodiploidy	19	13 (68.4)	0	3 (15.8)	2 (10.5)	1 (5.3)
t(1;19)	49	47 (95.9)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0
iAMP21	31	25 (80.6)	0	1 (3.2)	5 (16.1)	0
dic(9;20)	27	25 (92.6)	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0
t(12;21)	330	312 (94.5)	1 (0.3)	5 (1.5)	10 (3.0)	2 (0.6)
HeH	478	441 (92.3)	4 (0.8)	5 (1.0)	20 (4.2)	8 (1.7)
Other	377	307 (81.4)	4 (1.1)	19 (5.0)	46 (12.2)	1 (0.3)
Normal	288	248 (86.1)	3 (1.0)	12 (4.2)	25 (8.7)	0
Missing	55	47 (85.5)	0	1 (1.8)	7 (12.7)	0

Treatment

Induction treatment

A majority (1343, 78.2%) of patients received induction treatment according to the non-HR arm and 375 patients (21.8%) received HR-induction. In the ALL registry there were 12 patients with pre-B Immunophenotype and hyperleukocytosis that started HR-induction but were switched to prednisolone when t(12;21) was confirmed, as recommended in the protocol amendment. In addition, there were registered modifications in the induction treatment in 19 patients, mostly regarding the steroid treatment, for example delays in the start of steroid treatment and switch between dexamethasone and prednisolone.

Protocol adherence

Most, but not all patients were treated according to their assigned risk group. Protocol adherence was higher among the pediatric patients 97.7%, compared to 91.6% in adults (Table 12 and 13).

Table 12. Protocol adherence - Final risk-group (patients 1-17 years)

Admin\RG	RG=SR	RG=IR	RG=HR-chemo	RG=HR-SCT	Total
Admin=SR	704	6	0	1	711
Admin=IR	11	498	2	5	512
Admin=HR	2	6	145	69	222
Other	3	1	0	0	4
Total	720	507	147	75	1449

Protocol adherence: Risk group = Administered (RG = Adm):

704+498+145+69/1449 (97.7%)

Table 13. Protocol adherence - Final risk-group (patients 18-45 years)

Admin\RG	RG=SR	RG=IR	RG=HR-chemo	RG=HR-SCT	Total
Admin=SR	45	6	0	0	51
Admin=IR	5	91	0	1	97
Admin=HR	0	2	53	40	95
Other	0	4	0	2	7
Total	50	104*	53	43	250

Protocol adherence: RG = Adm: 45+91+53+40/250 (91.6%).*One patient had missing information on administered treatment.

Among the HR patients, 92 of the 118 patients stratified to HR+HSCT underwent HSCT in CR1 but 21 of the 200 patients in the HR chemo group underwent HSCT in CR1. Table 14 describes the reasons for not adhering to the HSCT indication in patients stratified as HR+HSCT and Table 15 describes the indications for performing HSCT in CR1 in patients stratified to HR+chemo. One patient stratified as SR underwent HSCT in CR1 as initial karyotyping showed hypodiploidy but central review confirmed t(12;21). One patient with T-ALL was stratified as IR but underwent HSCT because of rising MRD between d79, d87 and d121. There were several reasons for patients stratified as HR+chemo to undergo HSCT (10 adult, 11 children). The most common reasons were unfavorable cytogenetics (MLL or hypodiploidy) and the interpretation of the MRD response, for example poor MRD response during block therapy or discrepancies between MRD measured with flow cytometry and PCR.

Table 14. Treatment adherence to the HSCT indication in High-Risk patients.

HR+HSCT admin/not admin	Number of patients
Risk group HR+HSCT	118
HSCT in CR1	92
No HSCT in CR1	26
<i>DCR1</i>	2
<i>Relapse</i>	5
<i>Toxicity</i>	2
<i>On-going block therapy</i>	5
<i>No donor available</i>	2
<i>IR-arm treatment given</i>	6
<i>Other</i>	1
<i>Missing info</i>	3

Table 15. HSCT in CR1 in patients not stratified as High Risk with HSCT.

HR+chemo Admin HSCT in CR1	Number of patients
Risk group HR+chemo	200
HSCT in CR1	21
<i>Unfavorable cytogenetics</i>	8
<i>Poor MRD response during block therapy</i>	5
<i>PCR MRD high</i>	3
<i>Rising MRD</i>	2
<i>Toxicity</i>	2
<i>Other</i>	1

Primary events - children

Table 16. NOPHO ALL-2008 - treatment-results – all events

Patients 1-17 years treated in Nordic and Baltic centres.

Event	BCP WBC<100 n=1179		BCP WBC>100 n=96	T-cell n=190	Total n=1465
Induction failure	9		2	3	14
Resistant disease	0		0	0	0
Induction death	9		2	3	14
CR-reached	1170		94	187	1451
Remission %	99.2		97.9	98.4	99.0
CR1, no RG d29*	2		0	0	2
	SR n=720	IR n=507	HR- chemo n=147	HR-SCT n=75	n=1449
Death in CR1	8	11	14	6	39
Relapses	22	30	27	7	86 (88)**
BM	11	15	20	6	52 (54)**
CNS	5	9	4	0	18
BM+CNS	3	4	3	0	10
BM+CNS+testis	1	1	0	0	2
BM+Other site	1	1	0	1	3
SMN	10	1	1	0	12
All events	40	42	42	13	137 (153)**
CCR number	680	465	105	62	1312 (1312)**
CCR %	94.4	91.7	71.4	82.7	90.5 (89.6)**
CR> /=2 (n)	22	20	6	4	52 (52)**
pDFS (60 mo)	0.92 (0.01)	0.88 (0.02)	0.67 (0.04)	0.77 (0.06)	0.87 (0.01)***
pEFS (60 mo)	-	-	-	-	0.86 (0.01)
All dead	18	22	36	9	85 (101)**
All alive	702	485	111	66	1364 (1364)**
alive %	97.5	95.7	75.5	88.0	94.1 (93.1)
pOS (60 mo)	0.97 (0.01)	0.95 (0.01)	0.71 (0.04)	0.85 (0.05)	0.93 (0.01)
Overall pOS (60 Mo)	-	-	-	-	0.92 (0.01)

*Two patients with very severe infectious complications during induction. Long time in ICU and completely modified post-induction therapy. No RG-assignment possible. Both patients relapsed and died of disease.

** Figures in parenthesis include the outliers without risk-group. For “All Events”, “CCR number”, “All dead”, “All Alive” and “alive %”, they also include the induction deaths.

***For the risk-groups the estimates correspond to pDFS. In the Total column the pDFS/pOS for the whole group of patients that could be risk-grouped is given. The total overall pEFS and pOS also include the patients who could not be risk-grouped and the induction deaths.

Follow-up time for surviving patients: median 1309 days (range 19-2747).

Events since the last survey

Induction failures

There was one induction death:

A one-year old girl with MLL-rearranged ALL and an initial WBC of 95 died 20 days from diagnosis of RSV-infection causing progressive pulmonary failure. It is presently unknown at the moment if the leukaemia had responded to initial therapy or not.

Table 17. Post-induction Events by risk-group (final stratification)

Event	SR	IR	HR-chemo	HR-SCT	Total
Relapse	3	8	2	1	14
DCR1	0	0	1	1	2
SMN	3	1	1	0	5
Total	6	9	4	2	21

Table 18. Relapses by site and risk-group (final stratification)

Rel site	SR	IR	HR-chemo	HR-SCT	Total
BM	0	6	2	1	9
CNS	1	1	0	0	2
BM+CNS	1	0	0	0	1
BM+Other	1	1	0	0	2
Total	3	8	2	1	14

Deaths in CR1 (n=2)

HR-chemo-group: 1 case

A 14-year old boy at diagnosis with T-cell disease and WBC <10, CNS1 and no stratifying genetic changes responded very poorly to induction and was shifted to HR-blocks day15. Despite seemingly good response to block therapy, he underwent SCT in CR1 and died of unspecified complications to SCT more than three years after SCT. The death was reported late and occurred 2014.

HR-SCT group: 1 case

A 17-year old girl at diagnosis with BCP, WBC <10, CNS1 and no stratifying genetic changes responded very poorly to induction therapy, but responded well to HR-blocks. She underwent SCT in first remission, but developed pulmonary GvHD and died of an intercurrent RSV-infection 16 months after SCT.

SMNs (n=5)

Three cases from the SR-group, one case in the IR-group and one in the HR-chemo group.

SR-group: 3 cases

All of these were boys less than 10 years old, one with high hyperdiploidy, two with t(12;21) – one of which also had >67 chromosomes developed synovial sarcoma (the boy with HeH), MDS (the boy with t(12;21)) and AML (the boy with t(12;21) and >67 chromosomes) 30, 54 and 33 months after diagnosis respectively.

IR-group: 1 case

A girl 7 years old at diagnosis with BCP ALL and t(12;21) developed a lymphoproliferative disease judged as an SMN by the event-group towards the end of maintenance. Since the disease was related to the immunosuppression of the anti-leukemic therapy, the protocol-therapy was stopped and Rituximab was started. The diagnosis was actually made 2012, but the judgment of the event was made in the course of the work with the “defined publication cohort”.

HR-chemo-group: 1 case

A 13 year-old girl with BCP ALL, a hypodiploid karyotype and a good response to induction therapy was treated according to the HR-chemo arm of the protocol and was diagnosed with AML during the maintenance phase 20 months after diagnosis.

Primary events – Adults

Table 19. NOPHO ALL-2008 - treatment-results – all events

Patients 18-45 years mostly treated in Nordic and Baltic adult haematology clinics

Event	BCP WBC<100 n=158		BCP WBC>100 n=17	T-cell n=78	Total n=253
Induction failure	0		2	1	3
Resistant disease	0		0	0	0
Induction death	0		2	1	3
CR-reached	158		15	77	250
Remission %	100		88.2	98.7	98.8
	SR n=50	IR n=104	HR- chemo n=53	HR-SCT n=43	n=250
Death in CR1	1	5	6	2	14
Relapses	2	13	10	13	38
BM	1	8	6	10	25
CNS	0	3	1	0	4
Testis	1	1	0	0	2
BM+CNS	0	0	1	1	2
BM+other site	0	0	0	1	1
Other site	0	1	2	1	4
SMN	0	0	1	0	1
All events	3	18	16	15	53 (56)*
CCR number	47	86	37	28	197 (197)*
CCR %	94.0	82.7	69.8	65.1	78.8 (77.9)*
CR>=2 (n)	0	2	0	2	4 (4)*
pDFS (60 mo)	0.90 (0.06)	0.80 (0.05)	0.63 (0.08)	0.59 (0.08)	0.74 (0.03)**
pEFS (60 mo)	-	-	-	-	0.73 (0.03)
All dead	3	16	16	13	48 (51)
All alive	47	88	38	29	202 (202)
alive %	94.0	84.6	70.4	69.0	80.8 (79.8)
pOS (60 mo)	0.88 (0.07)	0.82 (0.04)	0.62 (0.08)	0.59 (0.09)	0.75 (0.03)
Overall pOS (60 Mo)	-	-	-	-	0.74 (0.03)

* Figures in parenthesis including induction deaths for “All Events”, “CCR number”, “All dead”, “All Alive” and “alive %”.

** For the risk-groups the estimates correspond to pDFS. In the Total column the pDFS/pOS for the whole group of patients that could be risk-grouped is given. The total overall pOS also includes induction deaths.

Follow-up time for surviving patients: median 1080 days (range 28-2716).

Events since the last survey

Induction failures

There were no induction deaths.

Table 20. Post-induction Events by risk-group (final stratification)

Event	SR	IR	HR-chemo	HR-SCT	Total
Relapse	1	2	2	3	8
DCR1	0	0	1	1	2
SMN	0	0	0	0	0
Total	1	2	3	4	10

There were about half as many new events in the adults as in the paediatric population, which is clearly disproportionate. Longer follow-up will be needed to see if this is a trend, or just an effect of the increased recruitment of new adult patients, who contribute early events.

Table 21. Relapses by site and risk-group (final stratification)

Rel site	SR	IR	HR-chemo	HR-SCT	Total
BM	0	2	2	2	6
Testis	1	0	0	0	1
Other	0	0	0	1	1
Total	1	2	2	3	8

Deaths in CR1 (n=2)

HR-chemo-group: 1 case

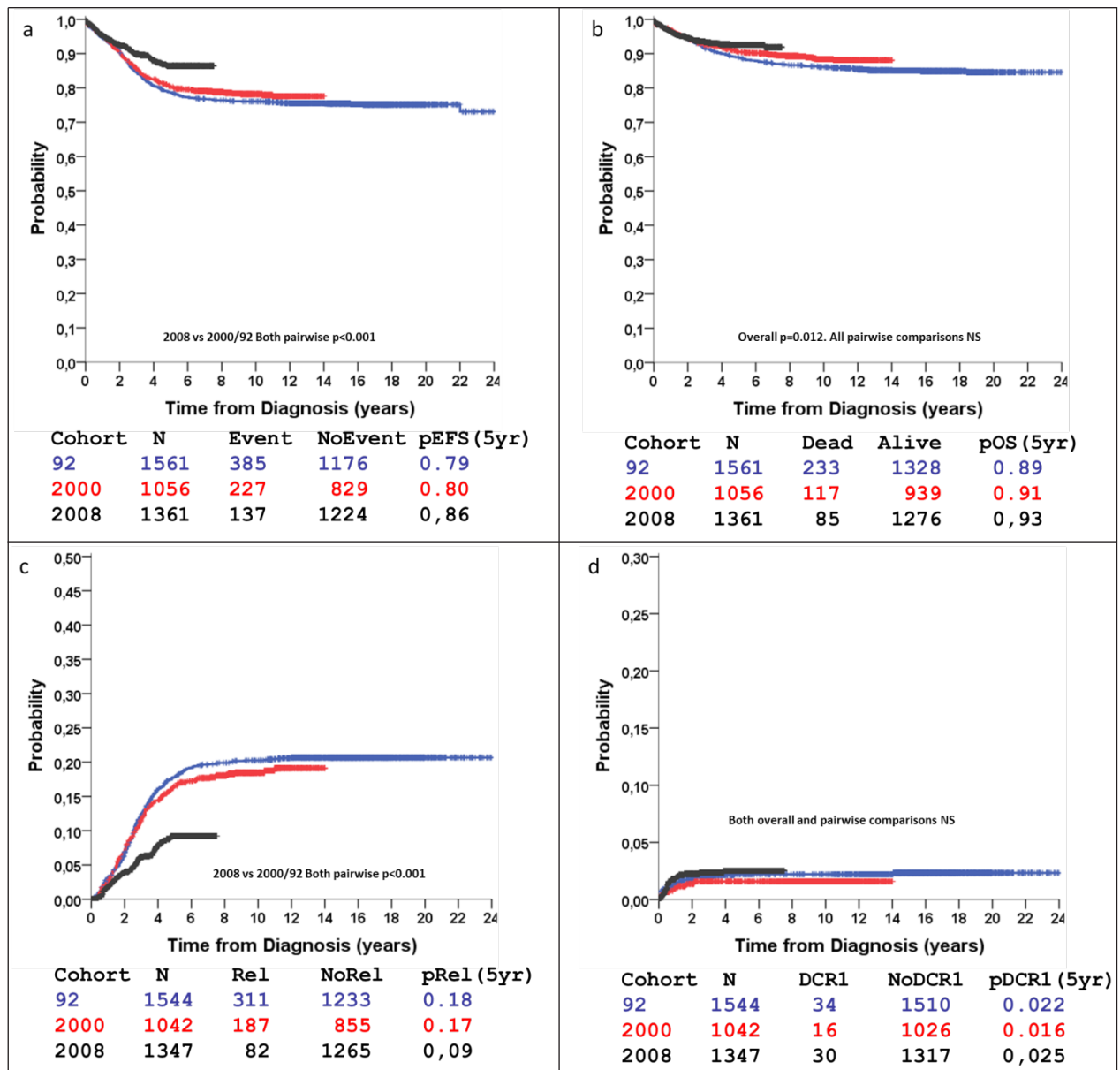
A 20-year old man who had T-cell disease, WBC >100, CNS1 and no stratifying genetic changes as well as high MRD at day 15 and 29, but not enough to qualify for SCT. He died after the C3-block from complications to septic shock with multi-resistant gram-negative bacteria.

HR-SCT group: 1 case

A 37-year old man with BCP, WBC <100, CNS1 and without stratifying genetic changes responded poorly to induction therapy and died from unspecified complications to allo-SCT in CR1.

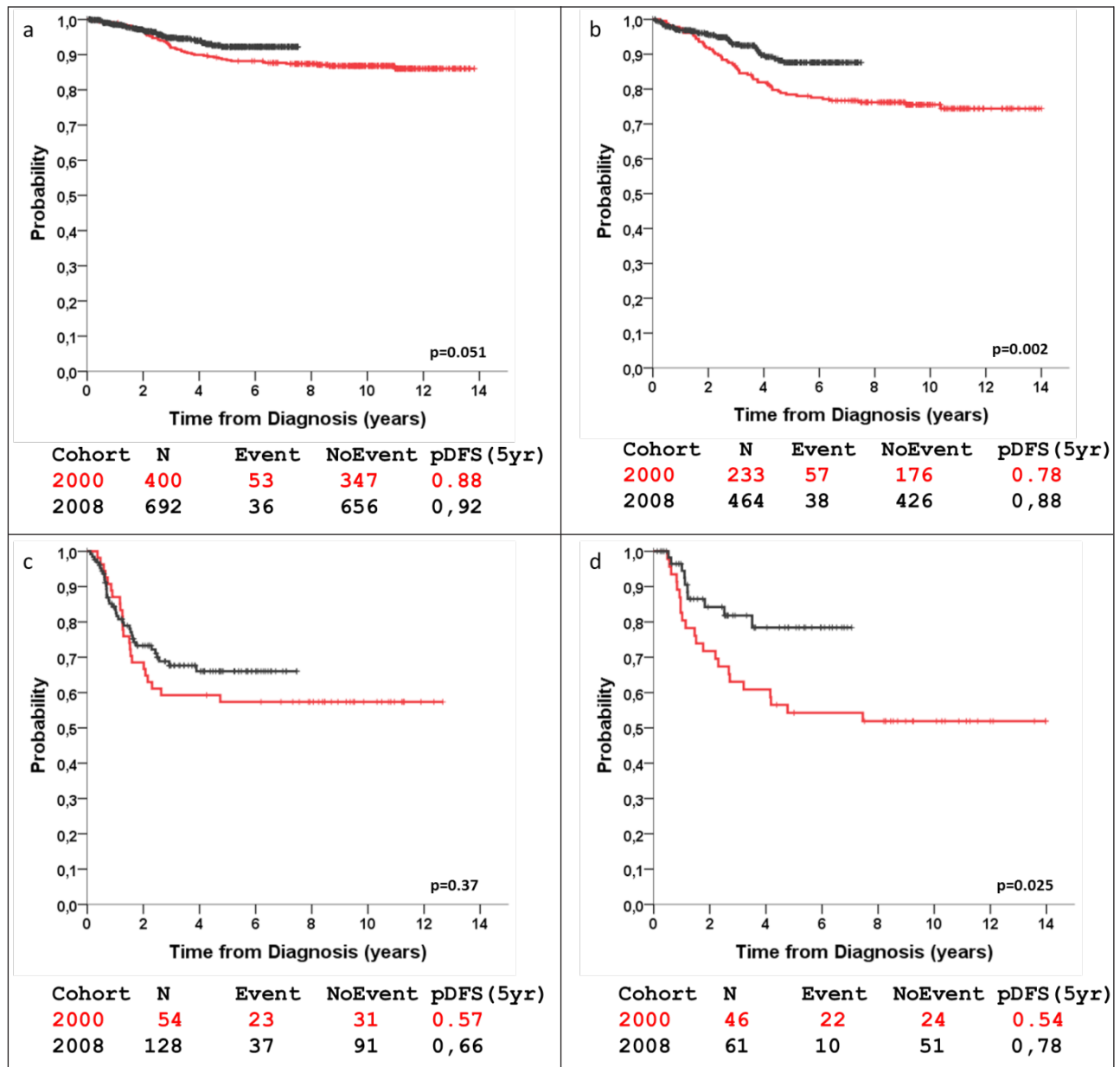
Treatment-results – Survival analyses

Figure 5. NOPHO ALL-92, NOPHO ALL-2000, NOPHO ALL-2008, Non-B cell ALL 1-<15 years at diagnosis. EFS (a), OS (b), cum inc of relapse (c) and DCR1 (d).



With completely comparable cohorts with regard to age, the improvement, particularly the reduction of the relapse-rate is obvious. This effect is no longer offset by increased toxic deaths. In previous comparisons, the 2000-patients 15-18 years at diagnosis have been included. This age group has been identified as vulnerable with regard to toxic events and this partly explains the relative improvement.

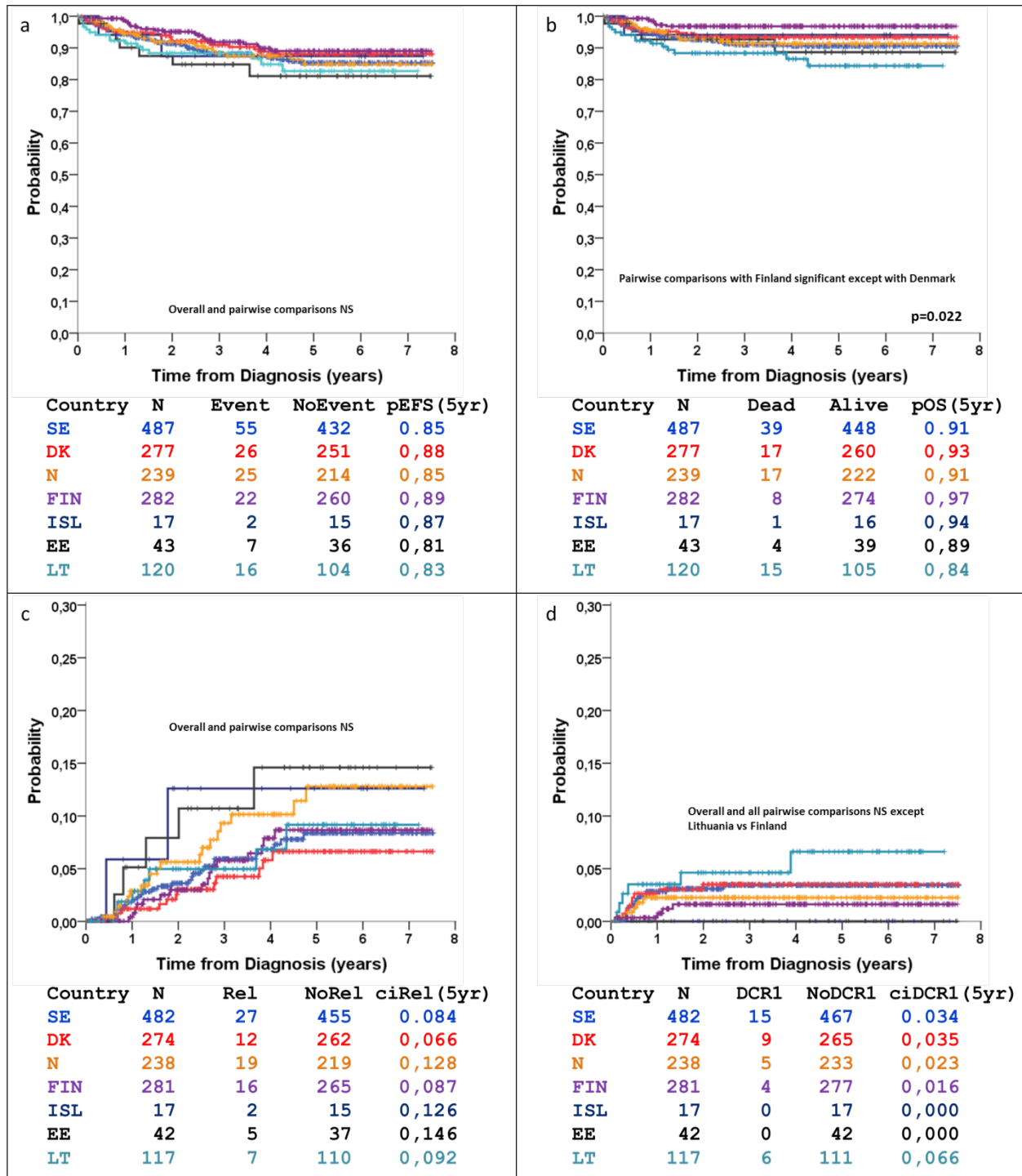
Figure 6. NOPHO ALL-92, NOPHO ALL-2000, NOPHO ALL-2008, Non-B cell ALL 1-<15 years at diagnosis. DFS-Analysis by risk-group (a), SR (b), IR (c) HR-chemo (d) HR-SCT.



This comparison revisits the part of the NOPHO ALL-2000 cohort that has MRD-values recorded to allow a simulated stratification according to the NOPHO ALL-2008 principles. The improvement in the overall results has occurred across the risk-groups. The group, which shows the least relative improvement, is the HR-chemo group, which has also been identified as the most problematic in the 2008 protocol.

Figure 7. NOPHO ALL-2008, NOPHO and Estonian children <18 by Country

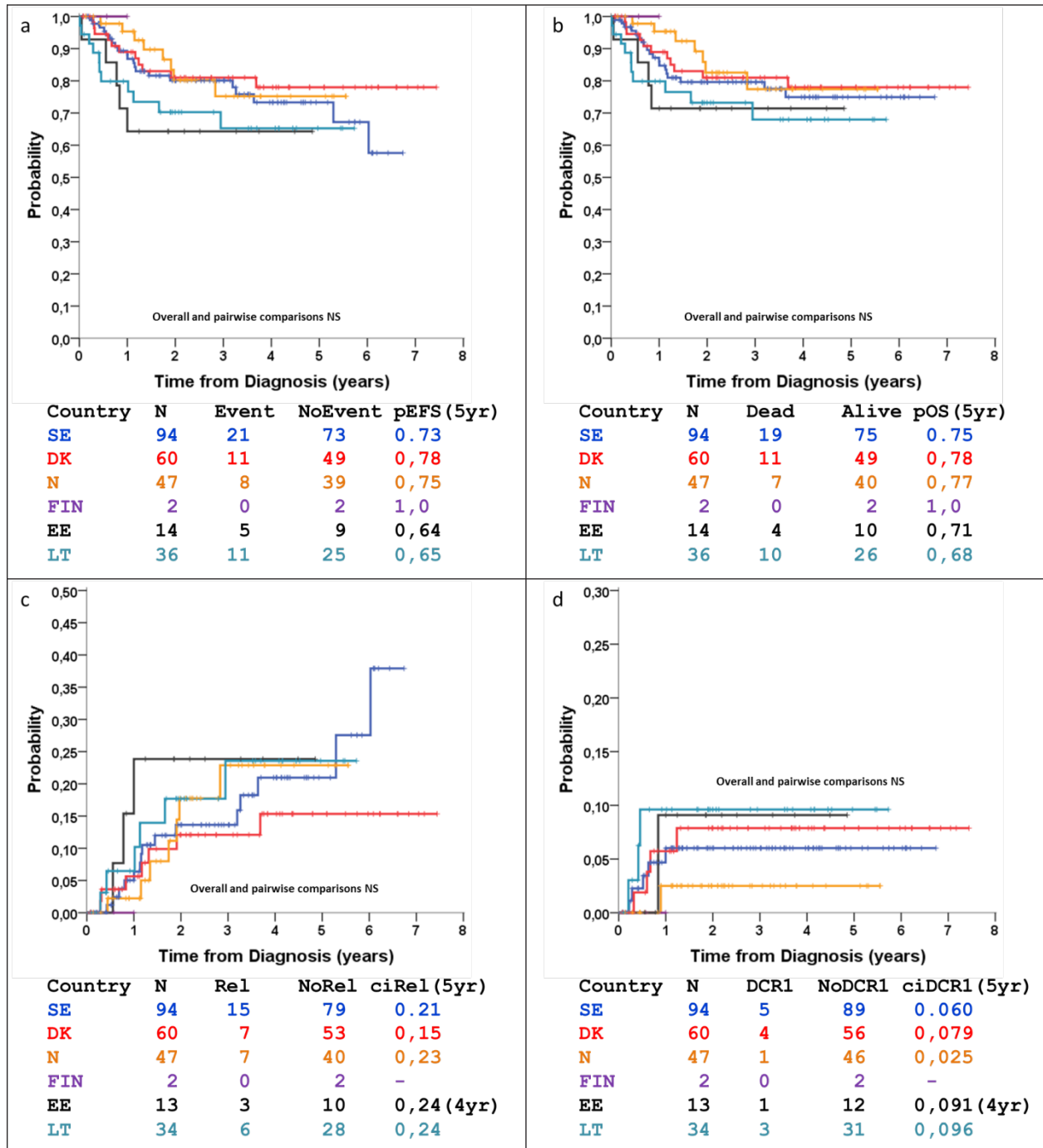
a) EFS, b) OS, c) cum incidence of Relapse, d) cum incidence of DCR1.



The differences in OS are mostly due to differences in treatment-related mortality even if these differences do not reach statistical significance. Finland has a very low TRM-rate whilst maintaining a “normal” relapse combining into an excellent OS. Estonia partly compensates a relatively high relapse-rate with an absence in DCR1.

Figure 8. NOPHO ALL-2008, NOPHO and Baltic adults 18-45 years by Country

a) EFS, b) OS, c) cum incidence of Relapse, d) cum incidence of DCRI.



The much fewer patients in the adult cohort makes up for much wider confidence intervals for the estimates and none of the apparent differences thus reach statistical significance. The overall higher relapse-rate as well as death in CRI-rate in the adult cohort is mostly explained by the very different risk-group profile.

Randomization

Stop of Randomization 1 and 2

Some of the most important aspects of the NOPHO ALL-2008 protocol are the R1 and R2 randomizations. They were terminated by decision of the LLC and NOPHO-board in March 2016 and this section is meant to communicate to the NOPHO membership the background information on which this decision was taken (Figure 9).

The results were included in the report to the DSMC-report and the decision to stop the randomizations was based on their recommendation.

NB! The analyses shown are not updated with recently randomized patients and current follow-up. Many additional analyses remain before publication and the results may change.

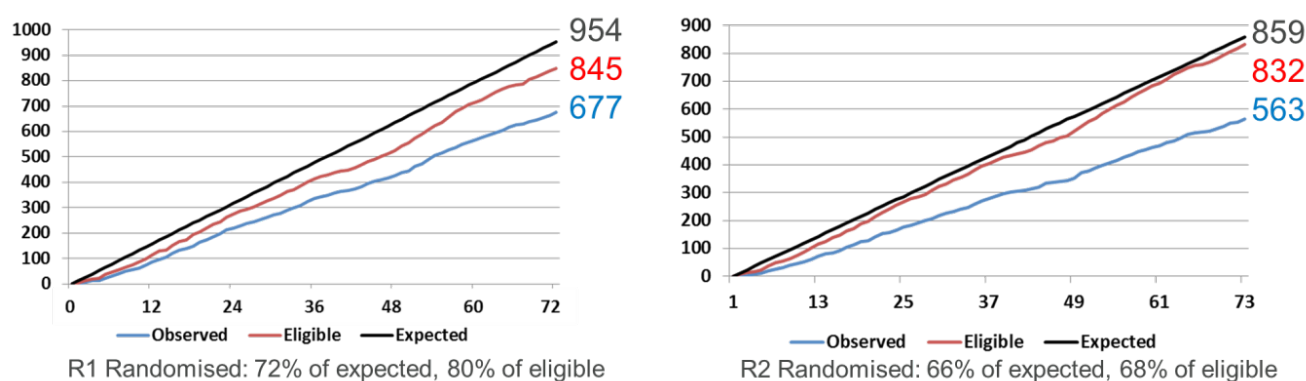


Figure 9. The recruitment to both randomizations were lower than expected. The expected (black), eligible (red) and randomized (blue) patients.

The R1 randomization

The R1 randomization was designed to test whether an attempt at increasing the dose of 6-Mercaptopurine during the consolidation-phase would yield a higher percentage of MRD-negative patients at the end of consolidation (d79) in SR- and IR-patients (primary end-point) and if this would translate into better leukaemia-specific outcomes (secondary end-point). Not all patients were informative = (MRD-positive at day 29), which hampered the power of the study.

Figure 10 shows the secondary end-point: DFS for the different randomized groups.

The interim-analysis showed that out of 195 SR-patients, who were positive at the end of induction, 103 were randomized to fixed dose and 92 to increased dose. Out of the 103 fixed-dose patients 76 (74%) became negative and the corresponding fraction was 81/92 (88%) in the increased dose group ($p=0.018$). In the IR-group 87/109 (80%) of the fixed-dose patients and 77/100 (77%) became negative ($p=0.74$). Thus the primary end-point was met in the SR-group, but not the IR-group (and not in the combined population). The secondary end-point analysis showed superimposable DFS-curves for the randomized groups.

The recommendation by the DSMC with regard to R1 was that continued randomization was optional and in the light of the lack of difference in leukaemia-specific outcomes was not likely to yield important information if the recruitment was to continue.

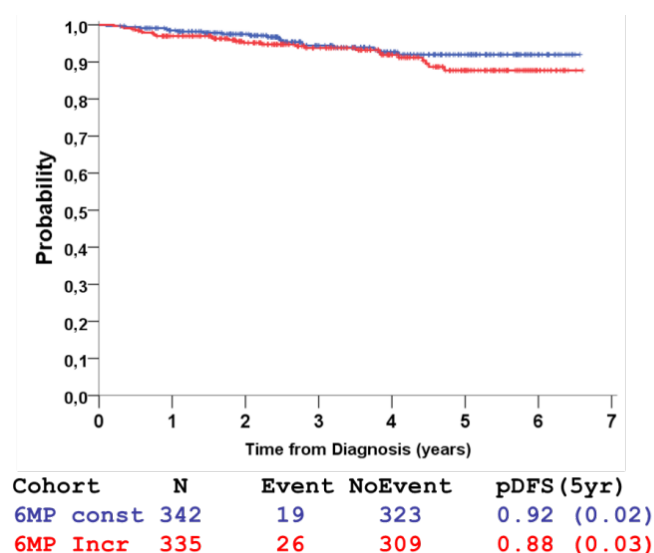


Figure 10. DFS for the randomized groups in the R1-randomisation

The R2-randomization

The R2 randomization was designed to test whether the number of doses and the dose-interval of PEG-Asp therapy in the post-consolidation phase of SR- and IR-therapy could be safely reduced from 10 doses at 2-week intervals to 3-doses at 6-week intervals. The primary end-point was DFS for the randomized patients, but the results should be “balanced against Asp-induced toxicity”. For some time, the toxicity was only measured as fractions of patients with specific toxicities, without taking the cumulative incidence of the ongoing study into account. Studies focusing on different toxicities retrieved the detailed information on several toxicities (allergy, pancreatitis, thrombosis, osteonecrosis and fungal infection) possibly related to PEG-Asp, thus making it possible to perform survival analyses with cumulative incidence of these toxicities by randomized group as end-point.

Figure 11 shows the primary end-point (DFS by randomized group) as well as the event-profile of these groups.

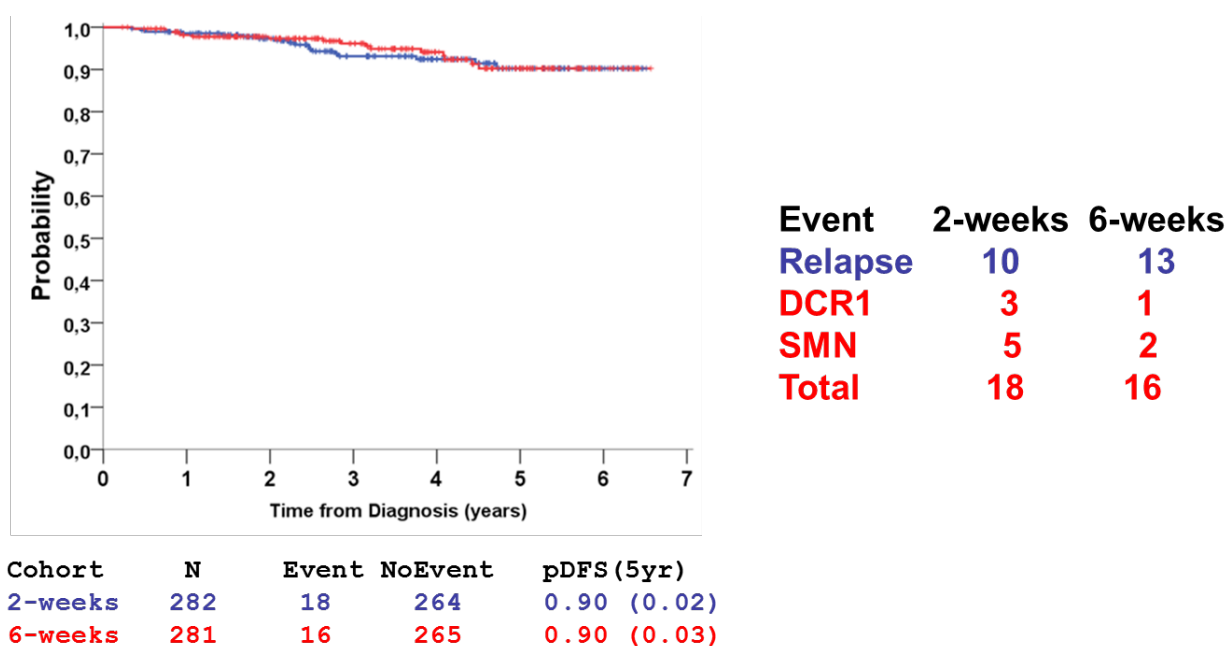


Figure 11. Primary end-points (DFS by randomized group).

There is no detectable difference in outcome between the randomized groups, but a small tendency to more toxic events in the 2-week group and somewhat more relapses in the 6-week group. These outcomes were to be balanced against toxicity (Table 22). Allergy, pancreatitis, thrombosis, osteonecrosis and fungal infections were investigated. In addition, they were combined to show “at least one” toxicity (“any toxicity”).

Table 22. Toxic outcomes by randomized group.

Cumulative risk	2w cum inc	6w cum inc	p
Allergy	2.2%	1.5%	ns
Thrombosis	4.4%	1.8%	0.09
AAP	6.1%	1.5%	0.004
ON	8.4%	4.5%	0.15
ON >10y	36.7%	14.7%	0.046
Fungal infections	3.8%	1.1%	0.08
Any toxicity*	18.6%	8.7%	0.001
Any toxicity, 1-9y	13.5%	6.8%	0.008
Any toxicity, 10-17y	48.0%	17.9%	0.013

There was a clear tendency for the toxicities to be more pronounced in the older age-group – as expected, this age-dependency was particularly pronounced for osteonecrosis, which had a much higher incidence in the older age-group, particularly the girls. A teenage girl had an accumulated incidence of osteonecrosis of about 40% in the 2-week group. However, also the younger children had a higher incidence in the 2-week group as shown in Figure 12.

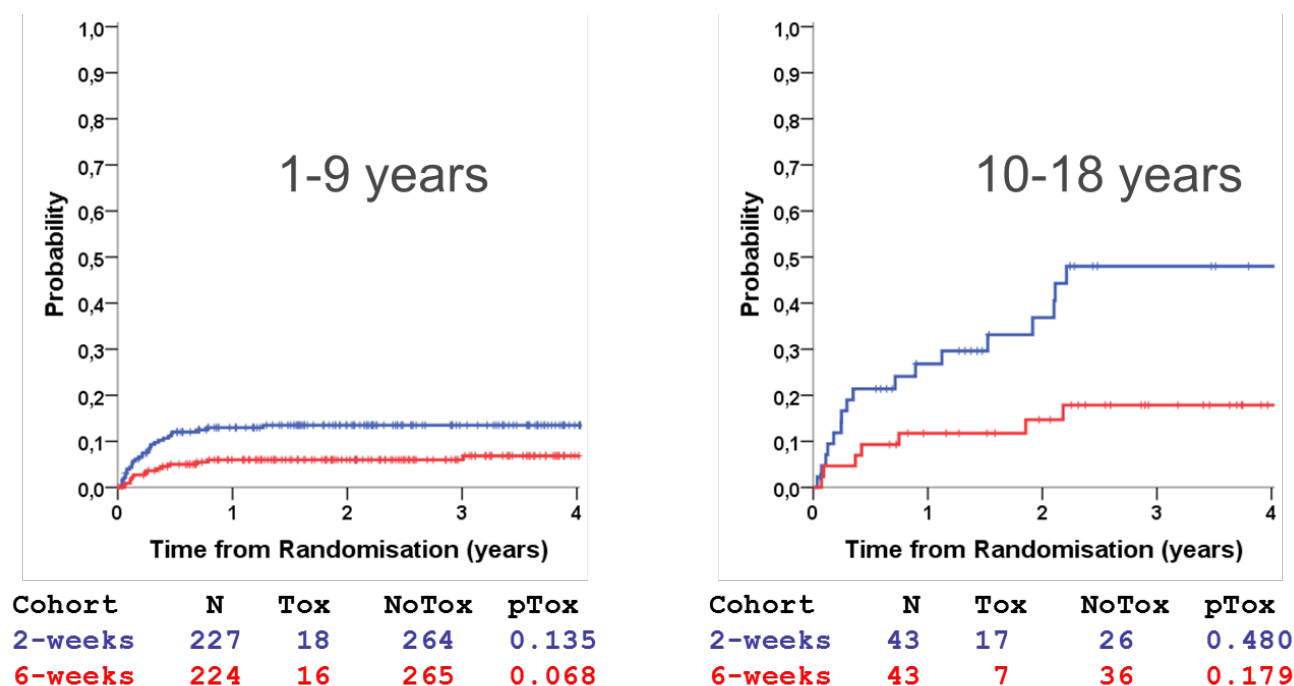


Figure 12. Cumulative incidence of “any toxicity” in the randomized groups, stratified by age.

In stratified analyses, the “any toxicity” end-point was significant for both sexes, SR- and IR-patients analyzed separately and in a multivariate model including age-group, sex, risk-group and randomized group age-group (10-17) and randomized group (2-week intervals) came out as independently associated with toxicity (p=0.001).

Based on these results, the DSMC recommended to stop the R2 randomization and to change the therapy from the standard-arm to the experimental arm as best available therapy. A decision to that effect has since then been taken by the PI-group, the LLC and the NOPHO Board.

Concluding remarks

It has been quite a dramatic year. We have stopped the two remaining randomizations in the NOPHO ALL-2008 protocol and even if we still have a few more years to go before we change, we can look back on eight years of very interesting development.

Firstly, we have shown that improvement in leukaemia-specific outcomes is still possible. We have reduced the relapse-rate to below 10% for our core cohort of children, who were the base of our previous protocols. But that improvement has come at a high price: the improvement has been partly offset by an increase in toxic death, which for a long time looked like it would stand in the way of improvement of the overall results. The organization has risen to the challenge of amending the protocol and overcome these difficulties, but in this process we have realized that we have reached a limit for how much intensification the patient population can take before it becomes counterproductive.

Secondly, we have brought new patient populations into our community. We have welcomed the active participation of colleagues from the Baltic states and Lithuania has even joined the organization formally. We have also reached out to the adult haematologists and found important partners in development and research. We have learned a lot from this expansion. The impressive and rapid improvement in the results of the Baltic states is truly impressive. We have also been able to study the differences in some aspects of the biology that makes ALL of the small child different from the disease of the adolescent or young adult. Not all lessons have been easy, but the importance of recording and trying to understand the experience of the entire age-spectrum cannot be underestimated.

Finally, the protocol has created a scientific platform, which has been used to increase the scientific production of NOPHO considerably. This in turn has led to intensified international interest in our efforts and in all likelihood contributed to the new community of collaboration to which NOPHO has been invited as a partner.

None of this would have been possible without the diligent work of the clinicians and recording-staff which has been called upon, not only to perform the basic registration, but also numerous extra-tasks in conjunction with a myriad of research projects. We owe these hard workers our gratitude and thank them for their efforts along with the development-team in Stockholm and the data-checks staff in Copenhagen.

We are now looking forward to the development of the next protocol, while we make the best of the void created by the stopped randomizations. We shall make every effort possible to make sure that the NOPHO spirit of professional collaboration but also real and heartfelt friendship is transferred to the new consortium, taking the best of NOPHO with us into our future endeavors.

Stockholm, springtime 2016

Mats Heyman & Trausti Oskarsson

ALL-2008 PI Working Group

Jonas Abrahamsson (PI Sweden)	jonas.abrahamsson@vgregion.se
Birgitte K Albertsen (PI asparaginase study)	biralber@rm.dk
Henrik Birgens (PI adults DK)	hebi@dadlnet.dk
Thomas Frandsen (6MP study & event group chair)	t-frandsen@dadlnet.dk
Laimonas Griskevicius (PI adults Lithuania)	laimonas.griskevicius@santa.lt
Arja Harila-Saari (PI Depocyte study)	arja.harila-saari@karolinska.se
Helene Hallböök (PI adults Sweden)	helene.hallbook@medsci.uu.se
Mats Heyman (ALL registry and ALL WG)	mats.heyman@ki.se
Olafur Gisli Jonsson (PI Iceland)	olafurgi@landspitali.is
Jukka Kanerva (former event group chair)	jukka.kanerva@hus.fi
Bendik Lund (PI Norway)	bendik.lund@ntnu.no
Päivi Lähtenmäki (LLC chair)	paivi.maria.lahtenmaki@tyks.fi
Hans Ole Madsen (MRD coordinator PCR)	hans.o.madsen@regionh.dk
Hanne Marquart (MRD coordinator flow)	hanne.marquart@dadlnet.dk
Katrin Palk (PI adults Estonia)	katrin.palk@regionalhaigla.ee
Kaie Pruunsild (PI Estonia)	kaie.pruunsild@lastehaigla.ee
Kjeld Schmiegelow (ALL2008 Protocol chair)	kschmiegelow@rh.dk
Mervi Taskinen (coming ALL protocol coordinator)	mervi.taskinen@hus.fi
Nina Toft (Nordic Adult coordinator)	ninatoft@yahoo.com
Petter Quist-Paulsen (PI adults Norway)	petter.quist-paulsen@ntnu.no
Goda Vaitkeviciene (PI Lithuania)	goda.vaitkeviciene@vuvl.lt
Kim Vettenranta (PI Finland)	kim.vettenranta@hus.fi
Ulla Wartiovaara-Kautto (PI adults Finland)	ulla.wartiovaara-kautto@hus.fi

For details on recruitment and outcome see NOPHO Annual Report ALL2008-section and presentations from previous ALL2008 WG meetings at www.nopho.org.

Meetings

The ALL2008 study committee has merged with the ALL committee, and updates and research on ALL2008 patients are presented at ALL committee meetings and subsequently posted at www.nopho.org. In addition, results

and challenges relating to NOPHO ALL2008 has been presented at various meetings in pharmacology WG, MRD WG, ALL event WG, ALL biology WG, and adult ALL meetings. At the NOPHO annual meeting 2015 it was decided to publish ALL2008 results based on 2008-2014 cohort. The ALL2008 study committee (listed above) has subsequently had two telephone conferences and a physical meeting (29, March 2016) to discuss distribution of manuscript authorships.

Baltic countries

Outcome has improved significantly during the last 5 years and pEFS is now very similar for the Nordic and Baltic Pediatric centers. Lithuania became full NOPHO member in 2015 and will be fully eligible for the next ALL protocol, including randomisations. No decisions has been taken re Estonia.

Adults

The first Finnish adult patients have been treated according to ALL2008 and the first patients have been entered in the database. Nina Toft (DK, adult hematologist in training) continues as coordinator for the adult ALL activities. More than 300 adult patients (>17.9 years) have been registered by April 2016. This is beyond the target of 200+ patients >18 years in the ALL2008 protocol.

Randomisations

The protocol was opened July 1st 2008. The three randomised studies opened for children January 1st 2009, but with some delays in entering of patients depending on the approval process in the involved countries. Recruitment has been somewhat below what was projected. Not least R2 (asparaginase at 2 vs. 6 wks intervals) would need several more years of accrual for the study to be sufficiently powered. This reflects poorer recruitment rates (partly explained by toxicities during consolidation) and overall lower relapse rate than originally projected. A detailed report was filed to the DSMC December 2015 presenting outcome and toxicity data. Based on these data the DSMC recommended closure of the Rx1 and Rx2, and both studies were closed March 1st 2016 (decided by NOPHO ALL2008 PIs, Board and LLC members at a telephone conference). The regulatory authorities and all NOPHO members were subsequently notified. Rx1 and Rx2 publication are expected to be submitted for publication during 2016. Rx3 (+/- Depocyte in HR maintenance) has already been closed due to insufficient recruitment and problems with drug supply. A publication on Rx3 has been submitted for publication with Mette Levinsen and Arja Harila-Saari as primary authors.

Risk grouping

For patients <15 years, the risk group stratification has been very close to what was projected. Even with identical therapy and risk grouping criteria, older patients are heavily skewed towards the higher risk groups. This has been analysed in detail and published (18).

Events

By March 28th 2016, 1903 patients had been registered. Relapse rates for various subsets are given elsewhere in the annual report.

Toxicity

The compliance to toxicity registration (20 specified toxicities to be registered at 3 months intervals) has been close to 100%, i.e. all centers register toxicities. However, scrutinization of patient files have revealed that for some toxicities (e.g. peripheral neuropathy) the toxicity data that are routinely captured do not reflect the true incidence. For others including allergy, pancreatitis, thrombosis, and osteonecrosis, the reported toxicity frequencies seem reliable. Approximately 50% of all patients experience one or more of the 20 toxicities. Several of these have been registered in more than 50 patients (allergy, thrombosis, pancreatitis etc) are being or have been scrutinised in detail (and published). Although the simplified MRD-based risk stratification and the major changes in the ALL2008 protocol compared to our previous treatment strategies seem to have reduced the overall relapse rate (especially for T-ALL), the protocol have been burdened by toxic death. The toxic death rate for SR and IR patients is acceptable, but was as high as 20% following block therapy. Several amendments to the blocks have aimed to counteract this, and since the latest amendments November 2011 (see www.nopho.org) the toxic death rate for HR-ALL has been acceptable (<5%).

Add-on research

Three large add-on studies are integrated into ALL2008:

- a. Host genomics: Host DNA has been collected from approximately 90% of the patients. The first ~1300 patients have been exome-enriched SNP-profiled (Illumina Human OmniExome 2.5M). The phenotypes currently addressed are pancrea-

titis, hyperleukocytosis, CNS leukemia, thrombosis, osteonecrosis, MTX/6MP metabolism, MRD and relapse rates. The first paper on AAP has been submitted for publication. Collaboration with the Australian/NZ group has been initiated to address thrombosis in a metanalysis setting.

- b. Maintenance therapy monitoring: Blood sampling has been below the set target. Still, approximately 100 samples are being received per week. Some centers collect 20 samples per patient during therapy. Others only 3 on average. Guidelines for micro-sampling (capillary blood) has been posted on NOPHO.org and sent to the centres. A manuscript on associations between 6MP/MTX metabolite profiles and risk of relapse will be submitted for publication late summer 2016.
- c. Asparaginase antibody monitoring: Sampling is satisfactory with approximately 8-9 samples having been received per patient.

Publications

Much of the work done as part of the preparation for the protocol has been published, submitted for publication, or is in the writing phase:

Published studies important for the ALL2008 protocol:

1. Schmiegelow K, Forestier E, Kristinsson J, Söderhäll S, Vettenranta K, Weinshilboum R, Wesenberg F. *Thiopurine methyltransferase activity is related to the risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia - results from the NOPHO ALL-92 study*. Leukemia 2009; 23: 557-64.
2. Schmiegelow K, Al-Modhawi I, Andersen MK, Berendtz M, Forestier E, Hasle H, Heyman M, Kristinsson J, Nersting J, Nygaard R, Svendsen AL, Vettenranta K, Weinshilboum R. *Methotrexate/6-mercaptopurine maintenance therapy influences the risk of a second malignant neoplasm after childhood acute lymphoblastic leukemia - results from the NOPHO ALL-92 study*. Blood 2009; 113: 1077-84.
3. Bjorklund E, Matinlauri I, Tierens A,

Axelsson S, Forestier E, Jacobsson S, et al. *Quality control of flow cytometry data analysis for evaluation of minimal residual disease in bone marrow from acute leukemia patients during treatment*. J Pediatr Hematol Oncol 2009; 31:406-1.

4. Schmiegelow K, Heyman M, Kristinsson J, Mogensen UB, Rosthøj S, Vettenranta K, Wesenberg F, Saarinen-Pihkala U. *Oral methotrexate/6-mercaptopurine may be superior to a multi-drug LSA2L2 maintenance therapy for higher risk childhood acute lymphoblastic leukemia*. J Pediatr Hematol Oncol 2009; 31:385-92.
5. Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, Heyman M, Kristinsson J, Söderhäll S, Taskinen M; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia. 2010; 24:345-54.
6. Schmiegelow K, Heyman M, Gustafsson G, Lausen B, Wesenberg F, Kristinsson J, Vettenranta K, Schroeder H, Forestier E, Rosthøj S. *The degree of myelosuppression during maintenance therapy of adolescents with B-lineage intermediate risk acute lymphoblastic leukemia predicts risk of relapse*. Leukemia 2010; 24: 715-20.
7. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann OG, Asnafi V, Baruchel A, Bassan R, Benoit Y, Biondi A, Cavé H, Dombret H, Fielding AK, Foa R, Gökbuget N, Goldstone AH, Goulden N, Henze G, Hoelzer D, Janka-Schaub G, Macintyre EA, Pieters R, Rambaldi A, Ribera JM, Schmiegelow K, Spinelli O, Stary J, von Stackelberg A, Kneba M, Schrappe M, van Dongen JJM, also on behalf of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group (I-BFM-SG). *Standardized MRD quantification in European ALL trials – proceedings of the second international symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008*. Leukemia 2010; 24:521-35.
8. Vaitkeviciene G, Forestier E, Hellebostad M, Heyman M, Jonsson OG, Lähteenmä-

- ki PM, Rosthøj S, Söderhäll S, Schmiegelow K. On behalf of the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). *Should white blood cell count at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia be included in risk stratification in contemporary treatment protocols? Results from the NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies.* Eur J Haematol 2011; 86:38-46.
9. Lund B, Åsberg A, Heyman M, Kanerva J, Harila-Saari A, Hasle H, Söderhäll S, Jonsson OG, Lydersen S, Schmiegelow K. On behalf of the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). *Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia.* Ped Blood Cancer 2011; 56: 551-9.
 10. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui CH, Yee SW, Stein CM, Carrillo M, Evans WE, Klein TE. *Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing.* Clin Pharmacol Ther. 2011; 89:387-91
 11. Toft N, Schmiegelow K, Klausen TW, Birgens H. *A national population-based retrospective study on acute lymphoblastic leukaemia in Denmark 1998-2008.* Br J Med 2012; 175: 87-104.
 12. Levinsen M, Shabaneh D, Bohnstedt C, Harila-Saari A, Jonsson OG, Kanerva J, Lindblom A, Lund B, Andersen EW, Schmiegelow K - for the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). *Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis during maintenance therapy influences methotrexate/6-mercaptopurine dosing but not event-free survival for childhood acute lymphoblastic leukaemia.* Eur J Haematol 2012; 88: 78-86.
 13. Bohnstedt C, Levinsen M, Rosthøj S, Zeller B, Taskinen M, Hafsteinsdóttir S, Björgvinsdóttir H, Heyman M, Schmiegelow K. *Physicians Compliance during Maintenance Therapy in Children with Down Syndrome and Acute Lymphoblastic Leukemia.* Leukemia 2013; 27:866-70.
- Publications critical for the randomized or add-on targeted ALL2008 projects:
14. **RI:** Frandsen TL, Abrahamsson J, Lausen B, Vettenranta K, Heyman M, Behrentz M, Castor A, Wehner PS, Frost B-M, Andersen EW, Schmiegelow K. *Individualized toxicity-titrated 6-mercaptopurine increments during high-dose methotrexate consolidation treatment of lower risk childhood acute lymphoblastic lymphoma. A NOPHO pilot study.* Br J Haematol 2011;155:244-7.
 15. **Host genomics:** Wesolowska A, Dalgaard MD, Borst L, Gautier L, Bak M, Weinhold N, Nielsen BF, Helt LR, Audouze K, Nersting J, Tommerup N, Brunak S, Ponten TS, Leffers H, Schmiegelow K, Gupta R. *Cost-effective multiplexing before capture allows screening of 25,000 clinical relevant SNPs in childhood acute lymphoblastic leukemia.* Leukemia 2011; 25: 1001-6.
 16. **Host genomics:** Wesolowska-Andersen A, Borst L, Dalgaard MD, Yadav R, Rasmussen KK, Wehner PS, Rasmussen M, Ørntoft TF, Nordentoft I, Koehler R, Bartram CR, Schrappe M, Sicheritz-Ponten T, Gautier L, Marquart H, Madsen HO, Brunak S, Stanulla M, Gupta R, Schmiegelow K. *Genomic profiling of thousands of candidate polymorphisms predicts risk of relapse in 778 Danish and German childhood acute lymphoblastic leukemia patients.* Leukemia 2015; 29:297-303.
 17. **Maintenance therapy:** Jacobsen JH, Schmiegelow K, Nersting J. *Liquid chromatography-tandem mass spectrometry quantification of 6-thioguanine in DNA using endogenous guanine as internal standard.* J Chromatogr B 2012; 15: 881-2.
 18. **Maintenance therapy:** Schmiegelow K, Levinsen M, Attarbaschi A, Baruchel A, Devidas M, Escherich G, Gibson B, Heydrich C, Horibe K, Ishida Y, Liang D-C, Locatelli F, Michel G, Pieters T, Piette C, Pui C-H, Raimondi S, Silverman L, Stanulla M, Stark B, Winick N, Valsecchi MG. *Second Neoplasms after Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia.* J Clin Oncol 2013; 31: 2468-76.
 19. **Maintenance therapy:** Schmiegelow K,

Nielsen SN, Frandsen TL, Nersting J. *Mercaptopurine/ Methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical facts and fiction.* J Pediatr Hematol Oncol 2014; 36:503-17.

Publications emerging from the ALL2008 protocol data:

20. Raja R, Schmiegelow K, Frandsen T. *Asparaginase-associated pancreatitis in children.* Br J Haematol 2012;159:18-27.
21. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Bernell P, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, Holm MS, Hulegårdh E, Klausen TW, Marquart HV, Jónsson OG, Nielsen OJ, Paulsen PQ, Taskinen M, Vaitkeviciene G, Vettenranta K, Åsberg A, Schmiegelow K. *Risk group assignment differs for children and adults 1–45 years with acute lymphoblastic leukemia treated by the NOPHO ALL-2008 protocol.* Eur J Haematol 2013; 90: 404-12.
22. Ebbesen MS, Nersting J, Jacobsen JH, Frandsen TL, Vettenranta K, Abramsson J, Wesenberg F, Schmiegelow K. *Incorporation of 6-thioguanine nucleotides into DNA during maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia – the influence of thiopurine methyltransferase genotypes.* J Clin Pharmacol 2013; 53: 670-4.
23. Rasmussen MM, Christensen RH, Gregers J, Heldrup J, Nersting J, Schmiegelow K. *Can SLC19A1 80G>A polymorphisms predict risk of extremely delayed MTX-excretion after high dose Methotrexate?* J Ped Hematol Oncol 2013; 35: 417-8.
24. Vaitkeviciene G, Heyman M, Jonsson OG, Lausen B, Harila-Saari A, Stenmarker M, Taskinen M, Zvirblis T, Asberg A, Groth-Pedersen L, Rageliene L, Schmiegelow K. *Early morbidity and mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia with very high white blood cell count.* Leukemia 2013; 27: 2259-62.
25. Frandsen TL, Heyman M, Abrahamsson J, Vettenranta K, Åsberg A, Vaitkeviciene G, Pruunsild K, Toft N, Helt L, Bach KF, Schmiegelow K. *Complying with the European Clinical Trials Directive while surviving the administrative pressure - an alternative approach to toxicity registration in a cancer trial.* Eur J Cancer 2014; 50: 251-9.
26. Raja RA, Schmiegelow K, Albertsen BK, Pruunsild K, Zeller B, Vaitkeviciene G, Abrahamsson J, Heyman M, Taskinen M, Harila-Saari A, Kanerva J, Frandsen TL. *Asparaginase associated Pancreatitis in Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia in the NOPHO ALL2008 Protocol.* Br J Haematol 2014; 165: 126-33.
27. Levinsen M, Taskinen M, Abrahamsson J, Forestier E, Frandsen TL, Harila-Saari A, Heyman M, Jonsson OG, Lähteenmäki PM, Lausen B, Vaitkeviciene G, Asberg A, Schmiegelow K; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61:1416-21.
28. Vaitkeviciene G, Matuzeviciene R, Stoškus M, Žvirblis T, Rageliene L, Schmiegelow K. *Cure rates of childhood acute lymphoblastic leukemia in Lithuania and the benefit of joining international treatment protocol.* Medicina (Kaunas). 2014;50(1):28-36.
29. Henriksen LT, Nersting J, Raja RA, Frandsen TL, Rosthøj S, Schröder H, Albertsen BK; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) group. *Cerebrospinal fluid asparagine depletion during pegylated asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukaemia.* Br J Haematol. 2014;166: 213-20.
30. Henriksen LT, Harila-Saari A, Ruud E, Abrahamsson J, Pruunsild K, Vaitkeviciene G, Jónsson ÓG, Schmiegelow K, Heyman M, Schröder H, Albertsen BK; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) group. *PEG-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol.* Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 427-33.
31. Nina Toft, Henrik Birgens, Jonas Abrahamsson, Laimonas Griskevicius, Helene Hallböök, Mats Marshall Heyman, Tobias Klausen, Ólafur Gísli Jónsson, Katrin Palk, Kaie Pruunsild, Petter Quist-Poulsen, Goda Vaitkeviciene, Kim Vettenranta,

- Ann Asberg, Louise Rold Helt, Thomas Frandsen, Kjeld Schmiegelow. *Toxicity profile and treatment delays in NOPHO ALL2008 – comparing adults and children with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia*. Eur J Haematol 2016; 96:160-9.
32. Tulstrup M, Larsen HB, Castor A, Rossel P, Grell K, Heyman M, Abrahamsson J, Söderhäll S, Åsberg A, Jonsson OG, Vettenranta K, Frandsen TL, Albertsen BK, Schmiegelow K; Nordic Society of Paediatric Haematology, and Oncology (NOPHO). *Parents' and Adolescents' Preferences for Intensified or Reduced Treatment in Randomized Lymphoblastic Leukemia Trials*. Pediatr Blood Cancer 2016; 63:865-71.

ALL 2016 Working Group

Coordinator	Mervi Taskinen
Denmark	Thomas Frandsen Kjeld Schmiegelow Birgitte Klug Albertsen Nina Toft
Finland	Mervi Taskinen Olli Lohi Päivi Lähteenmäki Ulla Wartiovaara-Kautto
Iceland	Olafur Gisli Jonsson
Norway	Inga Maria Rinvoll Johansdottir Trond Flaegstad Petter Quist Paulsen
Sweden	Mats Heyman Johan Malmros Helene Halböök
Estonia	Kristi Lepik Mari Punab
Lithuania	Goda Vaitkeviciene Laimonas Griskevicius

ALL2016 group had two on-site meetings (18th August 2015, and 12th November 2015). The analyses of the NOPHO ALL2008 data concentrated in

- finding a very low risk group which would be eligible for treatment without anthracyclins. This group was not identifiable by early MRD (D15) and thus biological and clinical factors present at diagnosis would be needed for stratification and down-grading of the therapy.
- identifying outcome and timing of the relapses of the pts ending up to the HR/HR+SCT arms through different pathways. Majority of the HR-chemo (50%) and HR-SCT (67%) patients came from Dexamethason induction and had high level of MRD at the end of Induction. The highest cumulative incidence of relapse was among those HR pts with poor very early response to therapy (D15 MRD). In the HR-chemo a substantial amount of relapses occurred in the Interim Maintenance.
- B-other group having other than stratifying cytogenetic markers. Analyses are on-going to clarify the role of IKaros as a risk factor to relapse among these pts. Particularly adult pts with B-other cytogenetics and stratified to IR therapy have been challenging in respect of relapse.
- finding ways to decrease the proportion of

- CNS relapses in the lower risk groups. Still 40% of the LR relapses involve also CNS.
- e. identifying the pathways and outcome of the SCT pts. The outcome of the SCT pts has been good (pOS 0.81). Pre-SCT MRD does not impact the outcome, pts transplanted in the CR1 do the best.

ALL2016 group continued its work until November 2015 in parallel with the preparations for a more international ALL protocol. At that point the decision was taken that NOPHO will fully be committed to the work for an ALLTogether 2018 protocol which would be in common with the UK-ALL, DCOG, DFCI and CoALL groups (DCFI signed out in January 2016). This meant that the activity of ALL2016 group was closed in the November meeting and it continues as ALLTogether NOPHO working group chaired by Mats Heyman.

NOPHO is allowed to have one representative in each ALLTogether working group. NOPHO representation in the ALLTogether work aimed to have a balanced representation from each member country acknowledging expertise and activity within the field. NOPHO working groups identified the candidates and ALL WG and LLC have discussed and confirmed the nominations. The working groups that have been active so far have been MRD-, HR-, Asparaginase- and Maintenance therapy. The NOPHO PI in the international ALLTogether protocol will be Mats Heyman.

March 31st 2016

Mervi Taskinen

AML Working Group

Coordinator	Jonas Abrahamsson	vobjab@gmail.com
National coordinators		
Denmark	Birgitte Lausen	birgitte.lausen@rh.regionh.dk
Finland	Kirsi Jahnukainen	kirsi.jahnukainen@kbh.ki.se
Iceland	Ólafur Gísli Jónsson	olafurgi@landspitali.is
Norway	Bem Zeller	bem.zeller@rikshospitalet.no
Sweden	Josefine Palle	josefine.palle@akademiska.se
Hong Kong	Shau-Yin Ha	syha@hkucc.hku.hk
Estonia	Kadri Saks	kadri.saks@lastehaigla.ee
Latvia	Zhanna Kovalova	zhanna.k@inbox.lv
Lithuania	Ramune Pasauliene	ramune.pasauliene@vuvl.lt
The Netherlands (AML 2012)	Gertjan Kaspers	GJL.Kaspers@vumc.nl
The Netherlands (AML-DB01)	Eveline de Bont	e.s.j.m.de.bont@bkk.umcg.nl
Belgium	Barbara De Moerloose	Barbara.DeMoerloose@UGent.be
Data manager	Henrik Hasle	hasle@dadlnet.dk
Cytogenetics	Ulrika Norén Nyström	ulrika.norennystrom@pediatri.umu.se
Immunophenotype	Jesper Heldrup	jesper.heldrup@skane.se
MRD flow	Anne Tierens	anne.tierens@uhn.ca
Young NOPHO		
Denmark	Julie Damgaard Sandahl	julie.damgaard@gmail.com
Finland	Minna Koskenvuo	minna.koskenvuo@hus.fi
Norway	Marta Maria Dirdal	mardir@ous-hf.no
Sweden	Kees-Jan Pronk	kees-jan.pronk@med.lu.se

Organisation

The group has held two meetings during 2015. The main focus of the meetings have been on supervision of the treatment protocol NOPHO-DBH AML2012. We have actively worked, on strengthening the scientific cooperation between NOPHO and the Dutch and Belgian groups and several collaborative projects have been initiated during 2015. Also we have initiated and reviewed several NOPHO AML research projects and pursued NOPHO participation in international collaborative

scientific studies. As in previous years, the members have an intensive mail communication between the meetings mainly addressing problems in treatment of individual patients and treatment protocol issues.

Introduction

NOPHO has from 1984 until 2013 treated children with AML on four common protocols: NOPHO-AML84, -88-, -93 and -2004. All protocols have been based on induction therapy with anthracycline, cytarabine and 6-thioguanin with etoposide added from 1988

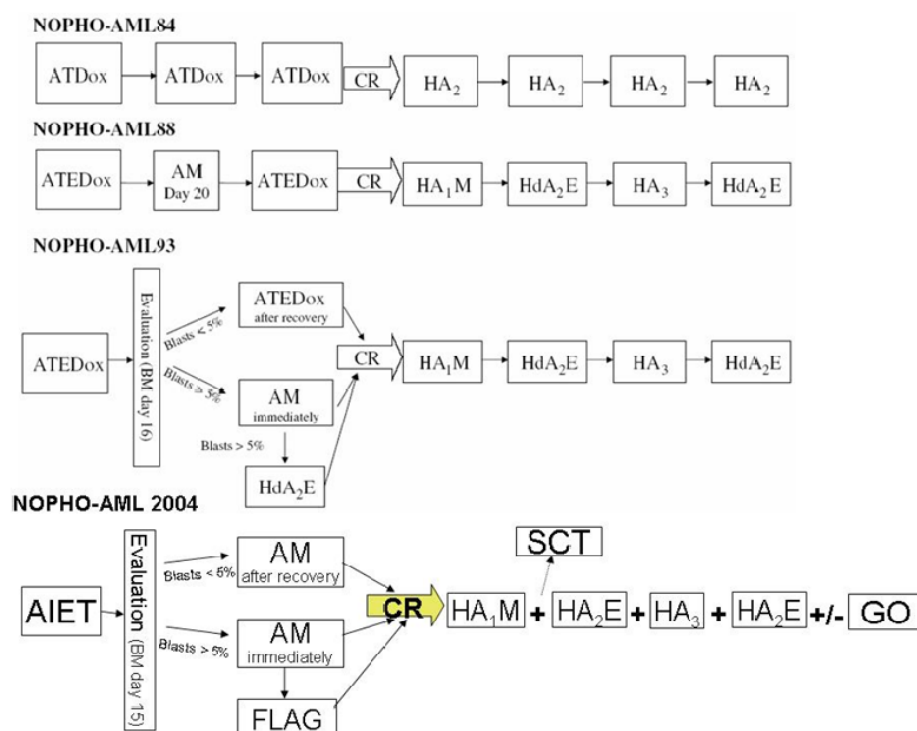


Figure 1. Overview of previous NOPHO treatment protocols from 1984-2012.

followed by consolidation based on high-dose cytarabine. Since 1993 a response guided induction strategy has been used, allowing hematological recovery for children in remission after the first course prior to giving the second course. Compared to the previous intensively timed induction this markedly reduced mortality in induction. From NOPHO-AML84 to NOPHO-AML93, outcome improved significantly and the NOPHO-AML93 had a 5 year EFS of 50%. Overall survival was 65% which at that time was the highest reported in childhood AML.

However, the steady trend towards improvement was broken with the NOPHO AML 2004 protocol. Although survival increased to 70% the five year EFS was disappointingly low at 47%. When analysing the relatively poor outcome the main conclusions were that the second induction course in the AML 2004 protocol was not intensive enough and that idarubicin seemed to be less effective in patients with RUNX1/RUNX1T1 (t8;21) AML.

Therefore, the group worked intensely to produce the new protocol which was finalised in december 2012. Denmark and Sweden were the first countries to obtain approval for the protocol and the first patients were treated in March 2013.

During 2014 the main work in the group has focused on

1. Supervising the efficiency, toxicity and logistic framework for the NOPHO-DBH AML 2012 protocol.
2. Implementing the NOPHO-DBH AML 2012 protocol in Hong Kong and Israel.
3. Increasing the scientific collaboration, both within the framework of the AML 2012 protocol and generally in AML biology, between NOPHO and the Belgian and Dutch groups.
4. Compiling and publishing data from the NOPHO AML protocols.
5. Planning and participating in international collaborative research projects.

NOPHO-AML2004

The protocol opened in January 2004 and was officially closed in december 2013. Hong Kong has continued to use the protocol as standard of care until AML 2012 can be opened. The 2004 protocol with flow charts and amendments can be accessed at www.nopho.org.

Patient accrual

NOPHO AML-2004 included a randomized comparison of the potential benefit of Gemtuzumab as post-consolidation therapy for standard risk AML. As from the end of 2010 the randomised study had accrued the target number of 120 and therefore was closed for randomisation but continued to be used as standard therapy without Gemtuzumab. Between 2004 and December 2013, at which time the protocol was officially closed, 323 protocol patients were registered from the Nordic countries and Hong Kong. The protocol was also used as standard therapy for childhood AML in Estonia and Latvia. During 2010-2013 both the Netherlands and Belgium conducted a study based on a modified version of NOPHO-AML2004 (identical treatment

except for omission of the third course HAM and no stem cell transplant in first remission). This study recruited 113 patients and had a EFS of 60% and OS of 76% at two years.

Toxicity

The toxic death rate in AML2004 was relatively low with a frequency of induction deaths of 3.1% and deaths in CR1 2.8%. The frequency of resistant disease was 5%, second malignancy 1.9% and 40% experienced relapse.

As the treatment blocks were very intensive, bone marrow aplasia was long and the rate of neutropenic fever very high after each block ranging from almost 100% after the first induction course to 74% after HA3. The acute and long-term cardiac toxicity has been very low and of 169 patients reported at one year and 55 at five years none have cardiac failure.

Outcome

The overall results are now stable with a five year EFS of 47% compared to 50% in NOPHO-AML93. The overall survival has improved to 69% from 65% in AML93.

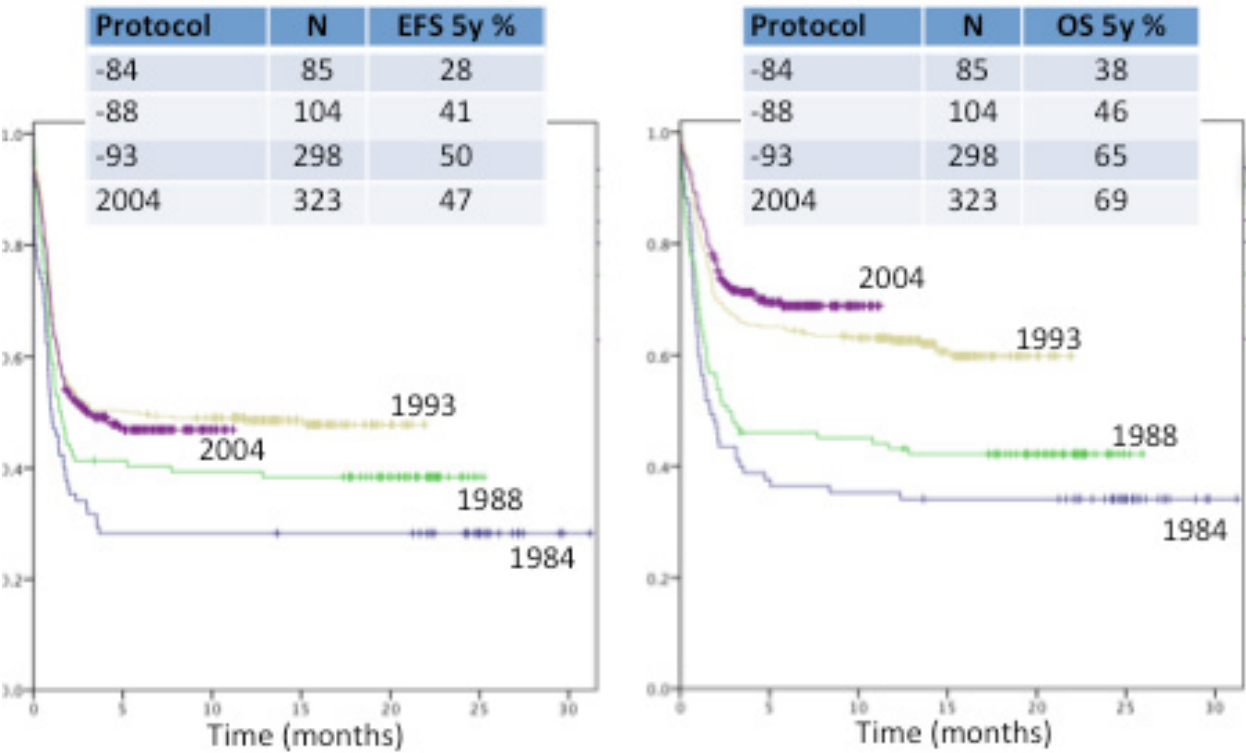


Figure 2. Overall survival (right figure) and event-free survival (right figure) in NOPHO-AML2004 (purple), NOPHO-AML93 (beige), NOPHO-AML88 (green) and NOPHO-AML84 (blue).

When analysing the relatively poor EFS it was found that patients with an intermediate response to AIET had a very high relapse rate as did patients with RUNX1/RUNX1T1 regardless of response. The AML group concluded that the second induction course – AM – was too weak in these patient subsets and in 2010 an amendment was made recommending FLADx as second course for patients with RUNX1/RUNX1T1 or an intermediate response to AIET. The amendment can be found on <http://www.nopho.org>. Of ten patients with t(8;21), treated with a FLA-based second course, only one has relapsed and all are alive. The same excellent results when using AIET as first course followed by FLA or FLADx in RUNX1/RUNX1T1 AML was seen in the Dutch/Belgian AML01 and the combined results from the groups were presented at ASH 2014.

Although analysis of the results with respect to subgroups is not finalized it is evident that the changes in induction made in the 2004 protocol affected survival differently for several cytogenetic subgroups. Thus, even when using conventional chemotherapy for AML, patient with different subgroups may benefit from tailored therapy.

Stem cell transplant in CR1

In NOPHO-AML2004 high-risk patients were recommended SCT with any matched donor. Initially MLL aberration other than t(9;11) was a high risk criterion but interim analysis showed that compliance to the SCT recommendation in these patients was poor and consolidation with chemotherapy resulted in a satisfactory outcome. Thus, an amendment in 2009 removed MLL aberrations as a high-risk criteria.

On the other hand, increasing evidence that patients with FLT3-ITD mutations without concomitant NPM1 mutation had a very poor prognosis which might be improved by stem cell transplant, led to the addition of FLT3-ITD mutations as a high risk criterion in an amendment in 2010. 17% (56/323) of patients received SCT as consolidation in CR1 or following resistant disease. This is a low rate compared to most other childhood AML protocols.

Gemtuzumab randomization

The results from the randomized study including 120 patients were published 2012 (Hasle et. al. Blood). Gemtuzumab was well tolerated with no toxic deaths. Although GO treated patients had a tendency for later relapses, no effect was observed on either EFS or OS. Thus, the conclusion is that Gemtuzumab neither reduces the relapse rate nor increases survival when administered as post-consolidation therapy.

NOPHO-DBH AML2012

The protocol was finalized in december 2012 and the AML2012 database was opened in March 2013. After approval by the competent authorities and setting up of national GCP monitoring the protocol opened in Denmark and Sweden in March 2013, followed by Finland in April and Norway in June. The Netherlands started recruiting patients January 2014 and Belgium in May 2014. Hong Kong has had some difficulties in obtaining the study drug DaunoXome but will hopefully open the protocol spring 2016. During 2015 several other national pediatric AML study groups have expressed interest to participate. During 2015 the MRD group and the NOPHO registry has worked intensely with colleagues from Israel and they are planning to start recruiting patients during 2016. Furthermore, Spanish pediatric oncologists has expressed a strong interest in joining the protocol and a collaboration has been established with regard to MRD determinations. The study has EUDract number 2012-002934-35 and clinical trials identifier NCT01828489

The study is expected to recruit 300 patients within a time frame of six years and will provide a strong basis for biological and clinical add-on research studies.

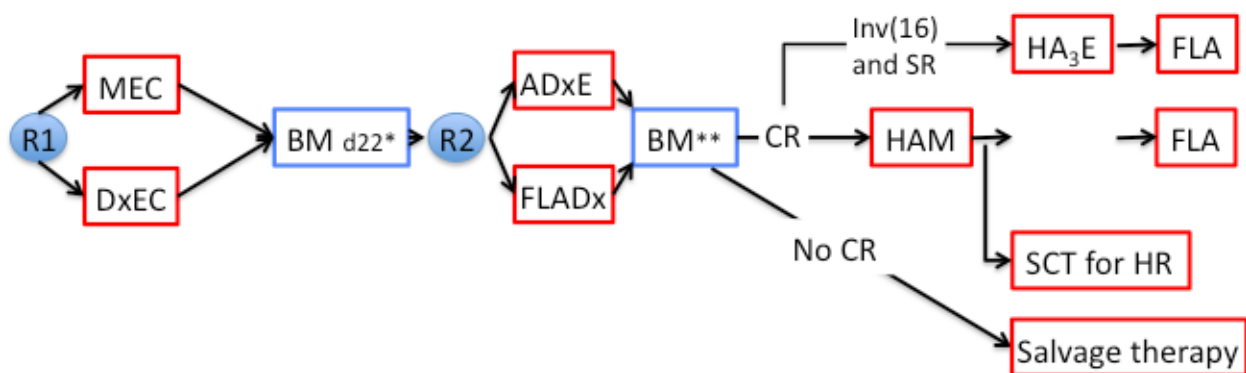


Figure 3. Overview of NOPHO-DBH AML 2012. Evaluation of therapy response is performed on day 22 after the first course and immediately before consolidation.

The main assumptions, which to a large extent were deduced from experiences from AML2004, behind the major changes in standard treatment in AML2012 as compared to AML2004 are that:

- prognosis can be improved by using more intensive induction therapy
- detection of minimal residual disease following the two induction courses identifies a subset of patients with a very poor prognosis when treated with chemotherapy alone
- stem cell transplant can reduce the negative prognostic impact of poor response to induction therapy

The risk stratification in AML2012 is mainly based on treatment response which we assumed would be possible to evaluate by flow cytometry in the majority of patients. Since MRD flow is very difficult in AML the MRD group have set up strict logistics and a standardized protocol but strive to improve by several quality control procedures. Thus, besides meeting regularly, all laboratories partake in twinning so that each patients MRD data are reviewed by two centers. Furthermore quality control rounds are performed twice yearly where all laboratories review the same data files. All MRD data files are accessible through a common server.

Children with $\geq 15\%$ leukemic cells after the first course or $\geq 0.1\%$ after the second course are classified as high risk (HR). In addition, patients with FLT3-ITD and no NPM1 mutation are HR patients. Children and adolescents in the HR group are recommended stem cell transplant. All other patients are classified

as standard risk and receive consolidation therapy with three blocks containing high dose cytarabine. An exception is standard risk patients with inv(16) who only receive two consolidation blocks.

AML2012 includes two randomised studies both aiming at increasing treatment outcome. The efficacy and toxicity (in particular cardiac) of mitoxantrone and DaunoXome in the first induction course are compared. The second study compares the efficacy and toxicity of FLADx to the BFM course ADxE. Both studies are evaluated by using MRD flow after the respective courses as primary endpoint. AML2012 has three other important research aims

1. to evaluate the prognostic significance of measurement of fusion gene transcript levels after the first and second course
2. to perform a comprehensive genetic characterisation of the leukemic cells
3. to use fusion gene transcript determinations to detect molecular relapse of AML during follow-up.

As of October 2015, 120 patients have been treated on the protocol. Of these 76% have been randomised for course 1 and 87% for course 2. The randomisation frequency in the Nordic countries have been around 90%. The adherence to protocol guidelines, particularly regarding diagnostic evaluations and MRD measurements, has been very good. A very high proportion of patients, 68%, have had AML-specific cytogenetic aberrations, of which 13% have CFBB-MYH11 (Inv(16)), that in good responding patients stratifies treat-

ment to only two consolidation blocks, and 8% FLT3-ITD mutation without NPM1 mutation that stratifies to HR treatment. Response evaluation with MRD flow has been feasible in 90% of patients which is slightly higher than expected and verifies that our multicenter approach to MRD determination functions very well.

The response to induction therapy has been excellent with only three patients having resistant disease following two courses and an additional four with between 0.1% and 5% leukemic cells after course 2 (HR criterion).

As expected the toxicity of the protocol has been high and figure 4 shows the time-points for the six toxic deaths that have occurred.

Figure 4 shows that there were three induction deaths in spring 2014. This prompted the AML group to write guidelines for management of febrile infection which have been distributed to all investigators and published on the NOPHO web. Toxicity registration shows that 65% of patients have documented sepsis after the first course and 15% have

typhlitis. Almost 20% require care at ICU. Nevertheless, the toxicity has been manageable and, although no strict statistical analysis has been made, it seems that it is similar to that seen in AML2004. However, it must be emphasized that extreme vigilance is necessary and supportive care must be of the highest standard in these patients. There is a trend for toxicity registration to be delayed for the consolidation courses which is not acceptable in a randomised clinical trial. Investigators are therefore kindly requested to do this at the start of the subsequent course.

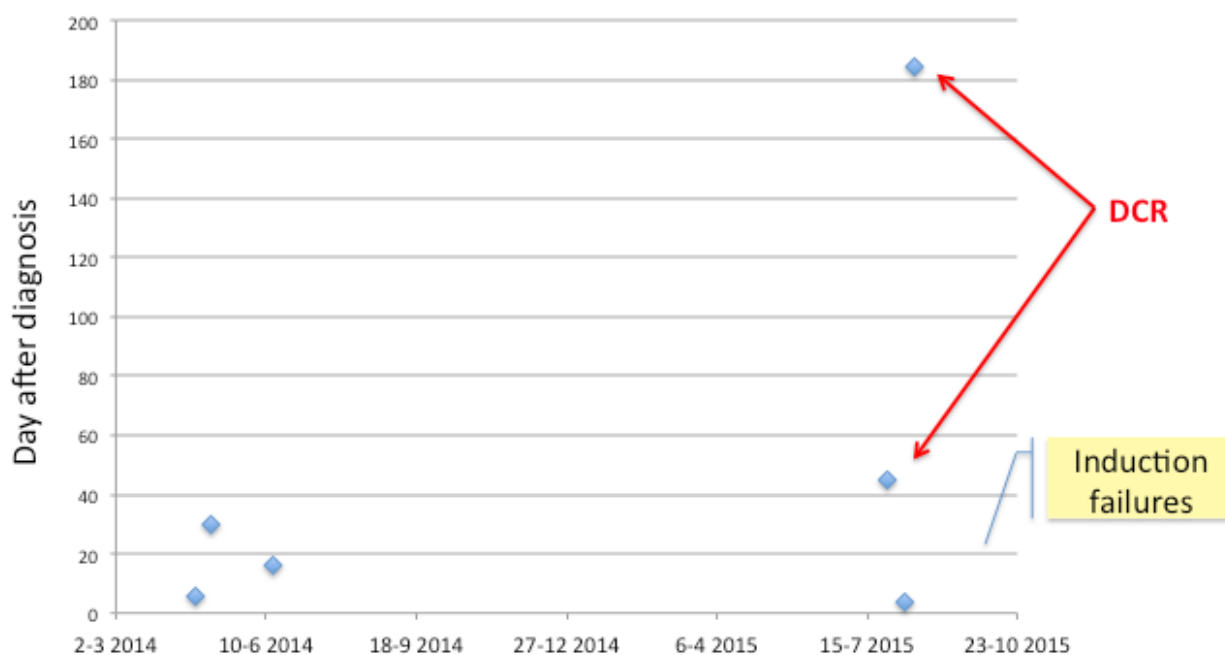


Figure 4. The time-point in treatment of toxic deaths in NOPHO-DBH AML2012 in relation to protocol start. Induction deaths are in the shaded area. DCR – Death in complete remission.

It is still too early to draw definite conclusion regarding the relapse rate in the protocol. However, only thirteen of the 120 patients had experienced a relapse until October 2015. Figure 5 shows the EFS and OS at this time.

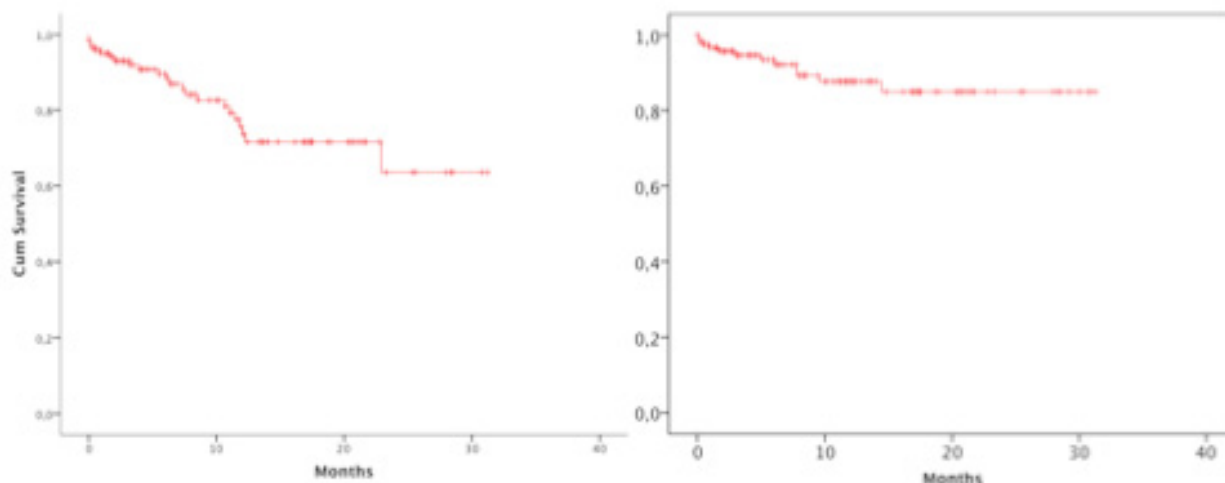


Figure 5. EFS (left) and OS (right) for 120 patients treated on NOPHO-DBH AML2012. The number of patients at risk after 18 months is low so the confidence intervals are very large after this time.

In conclusion, the NOPHO-DBH AML2012 protocol is now well established and the logistics around the protocol works good. Initial results on treatment efficacy are encouraging. Several other national groups will join or have expressed interest in joining the protocol.

Intergroup studies

Myeloid leukemia of Down syndrome

The International DS study ML-DS 2006 reduced the dose in each course and the total number of courses from 6 to 4. The protocol is found at www.nopho.org

An add-on study on MRD using WT1 analyses is centralized in Aarhus. The protocol and practical information about how to send samples are found at www.nopho.org

AML-M3 APL

In 2009, The NOPHO-AML group recommended joining the international ICC APL study 01 as a registration only study. The outcome in this protocol has been excellent with an OS of 94% at three years. A new protocol, ICC APL study 02, is now being prepared and almost finalized. A major change will be that patients with standard risk APL will be treated

only with retinoic acid and arsenictrioxide. The APL study group have issued interim guidelines for treatment of patients with SR APL which the AML group during 2015 decided to recommend as best available therapy. The guidelines are published on the NOPHO web. High risk patients should continue to be treated according to the old protocol until the final new protocol is approved.

PCR MRD monitoring is mandatory and should be centralized to Aarhus for all Nordic patients.

Data entry will be done centrally.

For the guidelines for APL SR, the ICC APL study 01 protocol for APL HR and PCR MRD invoice please see www.nopho.org

International relapsed AML study

A new relapse protocol has been finalized and approval has been obtained from the competent authorities in several countries including Denmark and Sweden. This new relapse protocol will investigate, in a randomised setting, if addition of Gemtuzumab to FLADx will improve early response. Unfortunately there has been some problems in initializing the study mainly related to distribution of gemtuzumab

and change of sponsor. While awaiting the new relapse protocol a recommendation for relapse strategy can be found at www.nopho.org.

Common European protocol

During 2012, BFM and DCOG took the initiative to investigate the possibilities to establish a common European de novo AML protocol. The main incentives are to obtain higher patient numbers in order to complete randomisations in a shorter time frame and to achieve power for subgroup analyses. A committee was established and representatives from the NOPHO AML group have taken part of meetings twice yearly and also taken on tasks that have been distributed within the committee. The current aim is to find common grounds for a protocol with the hope of having a proposal for a study that can be launched in 2019-2020.

Publications involving the NOPHO AML WG from 2014

- Julie Damgaard Sandahl, Eigil Kjeldsen, Jonas Abrahamsson, Shau-Yin Ha, Jesper Heldrup, Kirsi Jahnukainen, Ólafur G. Jónsson, Birgitte Lausen, Josefine Palle, Bernward Zeller, Erik Forestier, and Henrik Hasle. *Ploidy and Clinical Characteristics of Childhood Acute Myeloid Leukemia. A NOPHO-AML study*. Genes Chromosome and Cancer 2014 53(8):667-75.
- Sandahl JD, Coenen EA, Forestier E, Harbott J, Johansson B, Kerndrup G, Adachi S, Auvrignon A, Beverloo HB, Cayuela JM, Chilton L, Fornerod M, de Haas V, Harrison CJ, Inaba H, Kaspers GJ, Liang DC, Locatelli F, Masetti R, Perot C, Raimondi SC, Reinhardt K, Tomizawa D, von Neuhoff N, Zecca M, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hasle H. *t(6;9)(p22;q34)/DEK-NUP214-rearranged pediatric myeloid leukemia: an international study of 62 patients*. Haematologica 2014 99(5):865-72.
- Skou AS, Glosli H, Jahnukainen K, Jarfelt M, Jónmundsson GK, Malmros-Svennilson J, Nysom K, Hasle H. *Renal, gastrointestinal, and hepatic late effects in survivors of childhood acute myeloid leukemia treated with chemotherapy only-a NOPHO-AML study*. Pediatr Blood Cancer 2014 61(9):1638-43.
- Damgaard Sandahl J, Kjeldsen E, Abrahamsson J, Ha SY, Heldrup J, Jahnukainen K, Jónsson ÓG, Lausen B, Palle J, Zeller B, Forestier E, Hasle H. *The applicability of the WHO classification in paediatric AML. A NOPHO-AML study*. Br J Haematol 2015 169(6):859-867.
- Inaba H, Zhou Y, Abela O, Adachi S, Auvrignon A, Beverloo HB, de Bont E, Chang TT, Creutzig U, Dworzak M, Elitzur S, Fynn A, Forestier E, Hasle H, Liang DC, Lee V, Locatelli F, Masetti R, De Moerloose B, Reinhardt D, Rodriguez L, Van Roy N, Shen S, Taga T, Tomizawa D, Yeoh AE, Zimmermann M, Raimondi SC. *Heterogeneous cytogenetic subgroups and outcomes in childhood acute megakaryoblastic leukemia: a retrospective international study*. Blood 2015 126(13):1575-84.
- Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R, De Bont ES, De Moerloose B, Dworzak M, Gibson BE, Hasle H, Leverger G, Locatelli F, Ragu C, Ribeiro RC, Rizzari C, Rubnitz JE, Smith OP, Sung L, Tomizawa D, van denHeuvel-Eibrink MM, Creutzig U, Kaspers GJ. *Collaborative Efforts Driving Progress In Pediatric Acute Myeloid Leukemia*. J Clin Oncol 2015 33(27):2949-62.
- Jarfelt M, Andersen NH, Glosli H, Jahnukainen K, Jónmundsson GK, Malmros J, Nysom K, Hasle H. *Cardiac function in survivors of childhood acute myeloid leukemia treated with chemotherapy only: A NOPHO-AML study*. Eur J Haematol 2015;Sep 18.
- Wennstrom L, Wendtlandt Edsløv P, Abrahamsson J, Maxweell Nørgaard J, Fløisand Y, Forestier E, Gustafsson G, Heldrup J, Hovi L, Jahnukainen K, Jonsson OG, Lausen B, Palle J, Zeller B, Holmberg E, Juliusson G, Stockelberg D, Hasle H. *Acute myeloid leukemia in adolescents and young adults in the nordic countries – outcome according to pediatric and adult treatment protocols*. Pediatr Blood & Cancer 2016 63(1):83-92.
- Anne M. Tierens, Björklund E, Siitonen

S, Marquart Hv, Wulff-Juergensen G, Pelliniemi TT, Erik Forestier, Henrik Hasle, Kirsi Jahnukainen, Birgitte Lausen, Olafur G Jonsson, Josefine Palle, Bem Zeller, Linda Fogelstrand & Jonas Abrahamsson. *Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukemia: results of the NOPHO-AML 2004 study.* Accepted Br J of Haematol



Cytogenetic Working Group

Coordinators	Ulrika Norén Nyström	ulrika.noren-nystrom@umu.se
	Erik Forestier	erik.forestier@umu.se
	- stepping down	
Sweden	Bertil Johansson	bertil.johansson@med.lu.se
	Gisela Barbany Bustinza	gisela.barbany@ki.se
	Ann Nordgren	ann.nordgren@ki.se
	Lucia Cavelier	lucia.cavelier@igp.uu.se
	Helene Sjögren	helene.sjogren@vgregion.se
	Lars Palmqvist	lars.palmqvist@clinchem.gu.se
	Irina Golovleva	irina.golovleva@vll.se
	Anna Norberg	anna.norberg@vll.se
Denmark	Eigil Kjeldsen	eigikjel@rm.dk
	Mette Klarskov Andersen	mette.klarskov.andersen@rh.regionh.dk
Norway	Randi Hovland	randi.hovland@helse-bergen.no
	Sverre Heim	sverre.heim@medisin.uio.no
Finland	Kirsi Autio – stepping down	
	Tarja Salonen	tarja.salonen@hus.fi
	- participates from 2016	
	Kati Pulkkinen	kati.pulkkinen@islab.fi
Iceland	Jóhann Heiðar Jóhannsson	johannhj@landspitali.is

The Leukemia Cytogenetic group meet once a year divided in two two-day-meetings. All participants with two exceptions are clinical geneticists working at the laboratories responsible for the cytogenetic diagnostics in the Nordic countries. The coordinators are both pediatric oncologists and they together with Bertil Johansson participate in both meetings. In May 2015 we met in Umeå and the Swedish leukemia patients diagnosed in 2014 were reviewed during the first meeting. In the second meeting the rest of the Nordic leukemia patients were reviewed. All pediatric AML patients as well as both pediatric and some of

the adult ALL patients (the Swedish, Norwegian and Danish) were evaluated.

During the review meetings all diagnostic cytogenetic results are reviewed, such as karyograms, targeted analyses for the mandatory aberrations (FISH- and/or PCR), but also, if they exist, results from SNP-arrays or other types of analyses done at diagnosis are discussed. A conclusive karyotype is settled, taking into account all diagnostic results we know of for each patient. The cytogenetic group defining the patient in the treatment protocol is finally decided by the “worst counts” -principle.

Cytogenetic results for NOPHO children diagnosed with ALL in 2014

Aberration	n	%
T-cell	23	12,4
MLL/11q23	6	3,2
t(9;22)	6	3,2
Hypodiploid (<45 chr)	3	1,6
dic(9;20)	8	4,3
t(1;19)	4	2,2
“other”	26	14,1
Normal	11	5,9
No result	2	1,1
51-67 chr	56	30,3
t(12;21)	35	18,9
iAMP21	4	2,2
>67 chr	1	0,5
Total	185	100

Five children were diagnosed abroad and therefore not reviewed and excluded.

Quality control of DNA-index results for the ALL patients

The DNA-index result is not reviewed at our meetings, but the DNA-index reported in the NOPHO registry is always noted, since it is part of the evaluation of the ploidy of the leukemia. Over the years it has been noticed that the DNA-index reported sometimes do not fit with the other cytogenetic results for the patient. In the 2014 cytogenetic review 10%(n=21) of the NOPHO ALL children were found with a suspected incorrect DNA-index reported, and for the 29 adult ALL patients in the registry 27% (n=8). To investigate the reasons behind this the 11 Swedish pediatric cases were discussed with the local laboratories. 3 patients were incorrectly reported from lab or incorrectly registered. For the majority of the remaining DNA-index values it was discovered that an incorrect method had been used for the analyses or too few cells investigated. These errors will be dealt with at the laboratory in question. We are planning to produce

a list with all NOPHO patients treated according to the ALL 2008 protocol with a suspected incorrect registration of DNA-index, for each national PI to investigate in a similar way. The main aim of this quality control is to minimize the risk of not detecting hypodiploid patients in the future.

Cytogenetic results for NOPHO children diagnosed with AML in 2014

All Nordic pediatric AML patients diagnosed in 2014 were reviewed. The molecular analyses for FLT-ITD- and NPM1-mutations were not reviewed, but checked for in the NOPHO registry. Three patients with FLT-ITD mutation and a concurrent NPM1-wild type, were cytogenetically normal in two cases and positive for t(15;17) in one case. See table below.

Cytogenetic results for NOPHO children diagnosed with AML in 2014

Cytogenetic groups	n	%
Down	2	6,1
t(8;21)	3	9,1
inv(16)	4	12,1
t(15;17)	2	6,1
“other”	5	15,2
MLL-rearr	7	21,2
t(7;12)	1	3,0
FLT-ITD + NPM1wt	3	9,1
no result	1	3,0
normal	5	15,2
Total	33	100

Future plans

In 2016-2017 the diagnostic genetic laboratories will start to register their results up front in a new part of the NOPHO registry in parallel with the cytogenetic registration from the clinic (just as the MRD results are reported from both sides). This work is ongoing at the NOPHO registry and a proposal for the registration in detail will be discussed in the upcoming cytogenetic review meetings this year in May, and then hopefully implemented.

Umeå 13-04-2016

Ulrika Norén Nyström

Myelodysplastic Syndrome (MDS) and Juvenile Myelomonocytic Leukemia (JMML) Working Group

NOPHO coordinator

Henrik Hasle, Aarhus

hasle@dadlnet.dk

National coordinators

Dominik Turkiewicz, Lund

dominik.turkiewicz@skane.se

Jochen Büchner, Oslo

jocbuc@ous-hf.no

Kirsi Jahnukainen, Helsinki

kirsi.jahnukainen@ki.se

In collaboration with the NOPHO AML group

Nordic member of the morphology board

Gitte Kerndrup, Aarhus

gitker@rm.dk

Trine Lindhardt Plesner, Aarhus

trinples@rm.dk

The 7th International Symposium on Myelodysplastic syndromes, JMML, and Bone Marrow Failure Syndromes was successfully held in Aarhus, from 1st to 3rd October 2015. More than 150 participated from around the world including several Nordic colleagues.

The NOPHO web includes a checklist for diagnosing, registration and treatment of MDS and JMML. The checklist is linked to all relevant protocols, invoices and registration forms.

Therapy

AML-like intensive therapy in JMML and MDS is associated with a lower remission rate, a higher risk of cytopenia related death, and a higher relapse rate than in AML. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only therapy with a realistic potential of cure. Conditioning with Busulfan, Cyclophosphamide, and Melphalan has shown favorable event-free survival in both advanced MDS and JMML. Patients with advanced MDS 12 years

or older are recommended to be conditioned with thiotepa, treosulfan, and fludarabine to reduce toxicity.

The main problem following HSCT in MDS is toxicity, whereas the major problem following HSCT in JMML is relapse. Intensive chemotherapy before HSCT is not recommended. Early HSCT is the treatment of choice for patients with JMML and MDS, excluding the JMML-like picture in infants with Noonan syndrome, JMML with CBL mutation, or the stable refractory cytopenia of childhood (RCC) without adverse cytogenetics.

Patients with hypoplastic RCC without adverse cytogenetics are candidates for immunosuppressive therapy with cyclosporine, prednisolone and ATG. Several recent studies have suggested that horse ATG is superior to rabbit ATG, it is therefore recommended to treat patients with hypocellular RCC with indications for IST with horse ATG (Atgam® Pfizer, 40 mg/kg/day for 4 days). The recommendations for the use of CSA, methylprednisolone, and G-CSF are unchanged.

Azacitidine therapy

Treatment with demethylating agents (azacitidine and dacarbazine) has shown effects in adults with MDS.

An investigator phase I-II study on azacitidine (Vidaza) in relapsed MDS or JMML opened in 2013. Aarhus is the only site open within NOPHO. Two patients with JMML relapsed after HSCT have been treated in Aarhus. Please contact Henrik Hasle in case of potential candidates for the study.

A company (Celgene) initiated study on azacitidine in newly diagnosed JMML and advanced MDS was opened in 2015 in Copenhagen, Gothenburg, and Stockholm. So far one MDS patient has been treated in Stockholm. To be eligible morphology review should be done by Gitte Kerndrup.

EWOG-MDS 2006

The protocol, EWOG-MDS 2006 includes guidelines on diagnostics and treatment. A separate HSCT protocols for RCC using non-myeloablative conditioning in hypoplastic RCC is available as well as guidelines for HSCT in RAEB and JMML. The protocols and forms are available at www.nopho.org and www.ewog-mds.org.

Morphology review

Gitte Kerndrup has reviewed smears and biopsy material from more than 700 patients with a suspicion of MDS or JMML since 1995. Samples from 40-50 patients are each year sent for review to Gitte Kerndrup and Trine Plesner. For some patients several samples are sent. MDS or JMML is confirmed in a 10-15 patients each year, corresponding to 40% of the samples received.

When you suspect MDS or JMML

When MDS or JMML is suspected in a child from the Nordic countries blood and bone marrow smears and preferentially biopsy material should be sent to Gitte Kerndrup and Trine Plesner, Laboratory Center, Department of Pathology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark. Please find the invoice at www.nopho.org under Working group MDS – Diagnostics.

For patients with suspected JMML heparin-

ized blood and preferentially bone marrow for molecular testing should be sent to Charlotte Niemeyer, University Children's Hospital, Freiburg, Germany. Invoice on www.nopho.org under Working group MDS – Diagnostics. The cells will be examined for mutations in N-RAS, K-RAS, CBL, and PTPN11.

When a diagnosis of MDS or JMML has been confirmed, the completed registration forms should be sent to Henrik Hasle, Department of Pediatrics, Skejby Hospital, DK-8200 Aarhus N, Denmark, Phone: +45 7845 1426, E-mail: hasle@dadlnet.dk

Invoice forms and registration forms are available from Henrik Hasle and at www.nopho.org. For questions or problems please contact your National MDS coordinator or Henrik Hasle. Phone: +45 7845 1426, E-mail: hasle@dadlnet.dk

Recent EWOG-MDS based publications with NOPHO contributions

2016

Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, Starý J, Hasle H, Masetti R, Dworzak M, Schmugge M, van den Heuvel-Eibrink M, Ussowicz M, De Moerloose B, Catala A, Smith OP, Sedlacek P, Lankester AC, Zecca M, Bordon V, Matthes-Martin S, Abrahamsson J, Köhl JS, Sykora KW, Albert MH, Przychodzien B, Maciejewski J, Schwarz S, Göhring G, Schlegelberger B, Cseh A, Noellke P, Yoshimi A, Locatelli F, Baumann I, Strahm B, Niemeyer CM. *Prevalence, clinical characteristics and prognosis of GATA2-related MDS in children and adolescents*. Blood 2016; 127: 1387-97.

Cseh AM, Niemeyer CM, Yoshimi A, Catala A, Frühwald MC, Hasle H, van den Heuvel-Eibrink MM, Lauten M, De Moerloose B, Smith OP, Bernig T, Gruhn B, Kulozik AE, Metzler M, Olcay L, Suttorp M, Furlan I, Strahm B, Flotho C. *Therapy with low-dose azacitidine for MDS in children and young adults: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group*. British Journal of Haematology 2016; 172: 930-6.

2015

Aalbers AM, van den Heuvel-Eibrink MM, Baumann I, Dworzak M, Hasle H, Locatelli F, De Moerloose B, Schmutz M, Mejstrikova E, Nováková M, Zecca M, Zwaan CM, Te Marvelde JG, Langerak AW, van Dongen JJ, Pieters R, Niemeyer CM, van der Velden VH. *Bone marrow immunophenotyping by flow cytometry in refractory cytopenia of childhood*. Haematologica 2015;100:315-23.

Cseh A, A, Niemeyer CM, Yoshimi A, Dworzak M, Hasle H, van den Heuvel-Eibrink MM, Locatelli F, Masetti R, Schmutz M, Groß-Wieltsch U, Candás A, Kulozik AE, Olcay L, Suttorp M, Furlan I, Strahm B, Flotho C. *Bridging to transplant with azacitidine in juvenile myeloproliferative leukemia: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group*. Blood 2015; 125: 2311-3.

Niemeyer CM, Loh ML, Cseh A, Cooper T, Dworzak CC, Chan R, Xicoy B, Germing U, Kojima S, Manabe A, Dworzak M, De Moerloose B, Stary J, Smith OP, Masetti R, Catala A, Bergstraesser E, Ussowicz M, Fabri O, Baruchel A, Cavé H, Zwaan M, Locatelli F, Hasle H, van den Heuvel-Eibrink MM, Flotho C, Yoshimi A. *Criteria for evaluating response and outcome in clinical trials for children with juvenile myelomonocytic leukemia*. Haematologica. 2015; 100: 17-22.

2014

Aalbers AM, van der Velden VH, Yoshimi A, Fischer A, Noellke P, Zwaan CM, Baumann I, Beverloo HB, Dworzak M, Hasle H, Locatelli F, De Moerloose B, Gohring G, Schmutz M, Stary J, Zecca M, Langerak AW, van Dongen JJ, Pieters R, Niemeyer CM, van den Heuvel-Eibrink MM. *The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in refractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS*. Leukemia 2014; 28: 189-192.

Yoshimi A, van den Heuvel-Eibrink MM, Baumann I, Schwarz S, Simonitsch-Klupp I, de Paepe P, Campr, V, Birk Kerndrup G, O'Sullivan M, Devito R, Leguit R, Hernandez M, Dworzak M, de Moerloose B, Stary

J, Hasle H, Smith OP, Zecca M, Catala A, Schmutz M, Locatelli F, Fuhrer M, Fischer A, Guderle A, Nollke P, Strahm B, Niemeyer CM. *Comparison of horse and rabbit anti-thymocyte globulin in immunosuppressive therapy for refractory cytopenia of childhood*. Haematologica 2014; 99: 656-663.

2013

Aalbers AM, van den Heuvel-Eibrink MM, de Haas V, Te Marvelde JG, de Jong AX, van der Burg M, Dworzak M, Hasle H, Locatelli F, De Moerloose B, Schmutz M, Stary J, Zecca M, Zwaan CM, van de Loosdrecht AA, van Dongen JJ, Niemeyer CM, van der Velden VH. *Applicability of a reproducible flow cytometry scoring system in the diagnosis of refractory cytopenia of childhood*. Leukemia. 2013; 27: 1923-1925

2012

Baumann, I., Fuhrer, M., Behrendt, S., Campr, V., Csomor, J., Furlan, I., de Haas, V., Kerndrup, G., Leguit, R.J., De Paepe, P., Noellke, P., Niemeyer, C. & Schwarz, S. (2012) *Morphological differentiation of severe aplastic anaemia from hypocellular refractory cytopenia of childhood: reproducibility of histopathological diagnostic criteria*. Histopathology 2012; 61: 10-17.

Infant Leukemia Working Group

Coordinator	Birgitte Lausen (DK)
Denmark	Birgitte Lausen
Finland	Olli Lohi
Iceland	Solveig Hafsteinsdottir
Norway	Bern Zeller
Sweden	Anders Castor
	Ulrika Norén Nyström (cytogenetics)
	Mats Heyman (data center)
	Jesper Heldrup (immunophenotyping)
Young NOPHO	

The main activity of the NOPHO Infant Leukemia group is to take care of the international Interfant studies. The group had a meeting in January 2015. The annual meeting in the international Interfant group was held in May 2015 during the I-BFM-meeting in Budapest.

Status of Interfant-06

The current protocol opened in 2006 with Rob Pieters from Rotterdam as chair of the study. The recruitment is in line with the expected one, and target sample size will be reached in 2016. Overall outcome seems equal to Interfant-99. However, the outcome from the “original study groups” is better than the outcome for Interfant-99, but the outcome for patients belonging to “other groups” is significantly lower and these groups constitute a large part of the whole study, possibly due to different rate of recruitment.

Status of Interfant-06 and Infant ALL in NOPHO

The protocol was approved in Finland in 2006 and in Denmark in 2011, thus solely Danish and Finnish patients can be randomised to experimental AML-like therapy.

A total of 73 patients are (or have been) treated according to the Interfant-06 protocol, the main part not randomised and thus following the standard arm (December 31st 2015). Four infant ALL patients have been treated according to the NOPHO ALL2008 protocol in Sweden. Almost all patients treated according to Interfant-06 in Denmark, Finland and Sweden are registered in the Monza-database, irrespective of protocol status.

The MLL-PCR-MRD-measurements are mandatory in MLL-rearranged patients, and the analyses are free of cost for the diagnostic sample and sample from time point 5. All centres are requested to send samples from MLL-rearranged infant ALL patients from time of diagnosis and Time point 5 to the MRD-lab. in Copenhagen.

Survival: 5-years OS is 59 % for MLL+ patients (N=34) treated according to Interfant-06 in the Nordic countries – and 87 % for MLL-neg patients (N=27) (December 31st 2015).

Ongoing studies

- **A retrospective study in the Nordic infant ALL patients** was approved by the

NOPHO Board and Scientific Committee in Nov. 2012. The plan is to describe and analyse survival data of the cohort of infant ALL patients from the beginning of NOPHO registry up to 2012.

- **A study of maintenance treatment in infant ALL patients** was approved by the NOPHO Board and Scientific Committee in Nov. 2012. The national members of the working group acts as national PI's.
- **The SNP study in Infant ALL** was approved by the NOPHO Board and Scientific Committee in Nov. 2011. The study is both a retrospective and prospective study. The national members of the working group acts as national PI's.

Publications on Infant ALL-studies, where NOPHO is involved

- Mann G, Attarbaschi A, Peters C, Schrappe M, Lorenzo P De, Hann I, Rossi G De, Felice M, Lausen B, LeBlanc T, Szczepanski T, Ferster A, Janka-Schaub G, Rubnitz J, Silverman L B, Stary J, Campbell M, Li C K, Suppiah R, Biondi A, Vora A, Valsecchi MG and Pieters R on behalf of the Interfant-99 Study Group. *Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia - Results from the Interfant-99 Study*. Blood 2010; 116 (15): 2644-2650
- Van der Linden M, Valsecchi MG, De Lorenzo P, Möricke A, Janka G, Leblanc TM, Felice M, Biondi A, Campbell M, Hann I, Rubnitz JE, Stary J, Szczepanski T, Vora A, Ferster A, Hovi L, Silverman LB and Pieters R. *Outcome of congenital acute lymphoblastic leukaemia treated on the Interfant-99 protocol*. Blood 2009; 114: 3764-3768.
- Lönnerholm G, Valsecchi MG, De Lorenzo P, Schrappe M, Hovi L, Campbell M, Mann G, Janka-Schaub G, Li CK, Stary J, Hann I, Pieters R; Interfant-99 study group. *Pharmacokinetics of high-dose methotrexate in infants treated for acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Blood Cancer. 2009 May; 52(5): 596-601.
- Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, Hovi L, LeBlanc T, Szczepanski T, Ferster A, Janka G, Rubnitz J, Silverman L, Stary J, Campbell M, Li CK, Mann G, Suppiah R, Biondi A, Vora A, Valsecchi MG. *A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial*. Lancet 2007; 370: 240-250.

Copenhagen 12th April 2016

Birgitte Lausen

Chair of the NOPHO Infant Leukemia working group

Pharmacology Working Group

Chair	Goda Vaitkeviciene
Denmark	Birgitte Klug Albertsen Kjeld Schmiegelow Henrik Schrøder
Finland	Jukka Kanerva Riitta Niinimäki
Iceland	Ólafur G. Jónsson
Norway	Ann Åsberg Tove Anita Nystad
Sweden	Arja Harila-Saari Cecilia Langenskiöld Johan Malmros Malin Lindqvist Appel (Pharmacogenetic) Ranaa El-Edelbi (Chair of Pharmacists wg) Staffan Eksborg Jesper Heldrup (MTX)
Lithuania	Goda Vaitkeviciene
Young NOPHO	Louise Tram (DK) Mette Frandsen Levinsen (DK) Nina Mogensen (SE) Samppa Ryhänen (FI) Stine Nygaard Nielsen (DK) Thommy Svahn (SE)

The NOPHO Pharmacology group has met twice within the last year (minutes at www.nopho.org) on September 8th, 2015 and February 9th, 2016 in Copenhagen.

Young NOPHO representatives from Norway, Iceland and Lithuania are lacking and are welcome.

Pharmacology WG continues working on the following issues

The Pharmacology wg continued with studies on maintenance therapy, asparaginase related issues, HD MTX, vincristine, SMNs, concentrating its attention to the issues important

for the development of the next ALLTogether protocol.

Maintenance therapy (Kjeld Schmiegelow)

A prospective randomised clinical trial as a pilot before ALLTogether protocol testing MTX/6MP/6TG maintenance in IR-patients has been conducted. Interindividual variability in response to 6MP is strongly associated with genetically determined activity of the 6MP metabolizing enzyme TPMT. Addition of 6-thioguanine (6TG) to MT of patients with high TPMT activity (and even some with TPMT heterozygosity) will mimic the more

favorable thiopurine metabolite profile seen in patients with low TPMT activity, as 6TG is a poor substrate for TPMT and 6TG is more directly metabolized to TGNs.

The trial is planned to be run in Copenhagen, but more large centers willing to participate are welcome.

Maintenance therapy/SMN study (Stine Nygaard)

In the NOPHO ALL2008 protocol, 7 out of 10 SMNs had occurred during the MT phase. All cases had occurred in the SR patients. Compared to the previous protocols, more patients in ALL2008 are downgraded to the SR and are therefore determined to a longer MT exposure. Also, WBC target interval is lower.

The aim of the study is to describe pharmacokinetics and -dynamics of MT with an attempt to find the best metabolite model to describe delta-WBC (difference in off- and on-therapy WBC) as a surrogate parameter of treatment intensity. Time-dependent cox regression analysis on data with DNA-TG will investigate it as a predictor of relapse.

Asparaginase (Birgitte Klug Albertsen)

Asparaginase therapeutic dose monitoring (TDM)

Around 13% of patients in the ALL2008 protocol develop allergic reactions. No asparaginase activity was detected for these patients throughout treatment. The reasons might be anti-Asp or anti-PEG antibodies, or fast metabolism.

About 20% of patients in the ALL2008 protocol have insufficient Asp activity due to different reasons. Presence of IgG antibodies against PEG-asp was not a predictor of asparaginase activities. These patients would benefit from TDM. TDM is planned to be implemented in the next ALL treatment protocol. Pilot study is planned to be run in Aarhus.

GRASPA study

GRASPA, which is an E. coli-derived L-asparaginase encapsulated in ABO/Rh compatible red blood cells, could be as an alternative pharmacological agent for patients with allergic reaction to PEG-Asp. Clinical NOR-GRASP study to explore pharmacodynamics/-

kinetics and side-effects of GRASPA in children and adults (1-45 years of age) with ALL receiving first-line chemotherapy according to the Nordic/Baltic NOPHO ALL2008 protocol was constructed. The study proposal was supported by Pharmacology WG on February 3, 2015 and by the NOPHO ALL WG on March 11, 2015. The study is awaiting for the final NOPHO SC, LLC and Board approval.

Carboxypeptidase G2 study (Jesper Heldrup, Torben Mikkelsen, Arja Harila-Saari)

Clinical study that was run in collaboration with the pharmaceutical company representing carboxypeptidase G2 (Voraxaze®) (Swedish Orphan), which reimbursed the used drug, was stopped. Manuscript is under preparation. Registration of delayed high dose MTX excretion in ALL2008 protocol is continued.

HD methotrexate studies (Torben Mikkelsen, Jesper Heldrup)

HD MTX clearance does not always correlate with the caused toxicity. Also, HD MTX toxicity may have an influence on subsequent 6MP dosing.

Detailed lab data are collected from a number of the NOPHO ALL2008 participating centers. The data are going to be used to evaluate MTX toxicity on different organs and systems – bone marrow, CNS, gastrointestinal tract, kidneys, incidence of infections; to compare toxicity in different phases of the protocol.

Treatment related pain in children with cancer (Luana Jensen)

According to published data, in children with advanced cancer pain is more intense and frequent in children's reports compared to nurses' reports. Vincristine related pain was prominent in all the units that reported their data.

A prospective study aiming to investigate experience and management of pain for children with ALL is under preparation. An app for iPhones and androids for children and their parents to register the symptoms is under construction. Better symptoms capturing in real-time and also accuracy of symptoms registration will be improved.

Future work of the group

The group will continue working on aforementioned projects and studies. The most important issues that will be supported by the group are those related to the development of the new ALL protocol. Pharmacology group will continue close collaboration with the NOPHO Pharmacy group.

Next meeting will be held on Tuesday, the 6th of September, 2016 at 10.00 – 17.00 in Copenhagen.

Goda Vaitkevičienė
Chair of the NOPHO Pharmacology WG
April 20, 2016

SCT Working Group

Coordinator	Carsten Heilmann (DK)	
Denmark	Carsten Heilmann	carsten.heilmann@dadlnet.dk
	Marianne Ifversen	ifversen@dadlnet.dk
Finland	Kim Vettenranta	kim.vettenranta@pshp.fi
	Päivi Lähteenmäki	paivi.maria.lahteenmaki@tyks.fi
Norway	Finn Wesenberg	finn.wesenberg@rikshospitalet.no
	Jochen Büchner	jocbuc@ous-hf.no
Sweden	Jacek Winiarski	jacek.winiarski@ki.se
	Karin Mellgren	karin.mellgren@vgregion.se
	Jacek Toporski	jacek.toporski@med.lu.se
	Johan Arvidson	johan.arvidson@kbh.uu.se
Young NOPHO	Tania Nicole Masmass (DK)	masmas@dadlnet.dk
	Mikael Sundin (SE)	mikael.sundin@ki.se

Ongoing studies

Most Nordic allogeneic stem cell transplant centers participate in the FORUM study comparing conditioning with a TBI containing regimen with a chemotherapy only regimen.

Also the collaboration regarding micro-chimerism following allogeneic bone marrow transplantation is continuing with more and more centers in the Nordic countries participating. Denmark has started the project. Norway and Finland will soon be joining and Sweden is still waiting for ethical approval.

The Nordic SCT group is now working on an agreement regarding a coming study looking at stem cell transplantation in first remission of ALL.

The main topic is the examination of survival and adverse effect as compared to the high risk ALL group, not transplanted.

A discussion is taking place regarding the participation in a European study comparing conditioning for AML with BuCyMel (or BuCy), compared with FluBu (or other lower intensity regimen).

SCT meeting

Only one meeting has been held in 2015, October 29; here Jaap Boelens was invited. The main topic was the use of umbilical cord blood as donor graft in children allo stem cell transplantation.

Coming SCT meetings

A meeting is planned for May 19, 2016.

Carsten Heilmann

Co-ordinator

ALL Relapse Working Group

Members 2015

Coordinator	Johan Arvidson
Sweden	Stefan Söderhäll (PI SR Sweden)
	Mats Heyman (Registration)
	Petter Svenberg (PI HR Sweden)
Denmark	Thomas Frandsen (PI SR/HR Denmark)
	Peder Skov Wehner
Finland	Päivi Lähteenmäki (PI SR/HR Finland)
	Kim Vettenranta (SCT)
Iceland	Olafur G. Jónsson
Norway	Marit Hellebostad (PI SR Norway)
	Jochen Büchner (SCT, PI HR Norway)
	Dorota Malgorzata-Wojcik
	Finn Wesenberg
Lithuania	Goda Vaitkeviciene (PI Lithuania)
Young NOPHO	Trausti Óskarsson
On the mailing list	Jonas Abrahamsson
	Henrik Hasle
	Mervi Taskinen

NOPHO relapse group had had four telephone meetings during the last year:

150504	Telephone meeting
150914	Telephone meeting
151221	Telephone meeting
160314	Telephone meeting

Minutes are posted on the working group site at NOPHO.org.

Events during the year

IntReALL SR

The protocol for SR patients is recruiting patients in Norway, Denmark and Finland but not in Sweden. No protocol specific difficulties so far. Randomisation procedures are working.

The study drug is available.

IntReALL HR

The protocol for HR patients has been finalized, and the Nordic HR PIs have started to contact national medical agencies and ethical committees. New sponsor delegations and new site contracts have to be written.

PIs for Denmark and Finland will be the same as for SR study. For Norway, Jochen Buchner, Oslo will be the PI and for Sweden Petter Svenberg, Stockholm.

MARVIN

MARVIN, the online reporting system, is running, although not to everyone's satisfaction.

FORUM study

All Nordic countries have joined the study and included patients in the randomisation between chemo only and chemo TBI conditioning regimen. Jochen will report details in Reykjavik.

Experimental therapies

Copenhagen has ongoing studies at their ITCC phase 1 and phase 2 trial unit, see NOPHO site, "Protocols page – Novel therapy".

Stockholm is planning to open a ITCC trial unit in the future.

Oslo just stopped including patients in a CAR-T treatment study.

Meetings

Most PIs attended BFM resistant disease/In-tReALL meeting in Bruxelles 5-7 February.

The 27th annual I-BFM meeting will be held in Athens 23-24 April, and NOPHO relapse group will be represented with several delegates.

Next NOPHO meeting

The NOPHO relapse group will join in Reykjavik, Friday May 27, at 9 o'clock.

For the working group

Johan Arvidson

Uppsala, Sweden

Events Working Group (EVG)

Members

Coordinator	Thomas Frandsen	thomas.leth.frandsen@regionh.dk
Denmark	Kjeld Schmiegelow	kschmiegelow@rh.dk
	Birgitte Klug Albertsen	biralber@rm.dk
	Thomas Frandsen	thomas.leth.frandsen@regionh.dk
Finland	Jukka Kanerva	jukka.kanerva@hus.fi
	Jouni Pesola	jouni.pesola@kuh.fi
	Riitta Niinimäki	riitta.niinimaki@oulu.fi
Iceland	Ólafur G Jónsson	olafurgi@landspitali.is
Norway	Ann Åsberg	ann.asberg@ntnu.no
	Finn Wesenberg	finn.wesenberg@rikshospitalet.no
	Bendik Lund	bendik.lund@stolav.no
Sweden	Arja Harila-Saari	arja.harila-saari@karolinska.se
	Lene Karlsson	lene.karlsson@vgregion.se
Lithuania	Goda Vaitkeviciene	goda.vaitkeviciene@vuvl.lt
Associate member/NOPHO		
Registry	Mats Heyman	mats.heyman@ki.se
Young NOPHO	Raheel Altaf Raja	raheel.altaf.raja@regionh.dk
	Anu Huure	anu.huurre@utu.fi
NOPHO projects		
	Birgitte Klug Albertsen (Asparaginase)	biralber@rm.dk
	Sofie Gottschalk Højfeldt (Asparaginase)	sofiegottschalk@gmail.com
	Thomas Frandsen (SAE reporting)	thomas.leth.frandsen@rh.regionh.dk
	Mette Levinsen (PCP study)	mette.frandsen.levinsen@rh.regionh.dk
	Ruta Tuckuviene (Thrombosis study)	ruta@dadlnet.dk

Since last annual report the NOPHO Events group has met 2 times. The main focus of our work has been the adverse effect monitoring of NOPHO-ALL 2008 protocol; especially toxic phenotypes (both as single projects, as part of the NOPHO SNP study and as part of The iBFM/PdL toxicity consensus work), relapses, toxicity related deaths and fungal infections. The group participates in the work towards the

next ALL protocol - ALLTogether.

The main issues discussed during the last year

SAEs in NOPHO-ALL 2008

Focus groups have scrutinized data on the issues mentioned below and have already reported data in publications and presentations

and more publications are on their way:

Pancreatitis, vincristine related toxicity, thrombosis, osteonecrosis, VOD and fungal infections

PdL/IBFM Toxicity Consensus Definition working group

Consensus definitions has been reached for 14 toxicities. The consensus definitions are now published in Lancet Oncology (in press at the moment (april 2016) and should be out by the time the Annual meeting is ongoing) (Table 1).

At the IBFM meeting in Athens the PdL toxicity working group will be discussing strategies for capturing these SAE definitions as well as the group will be discussing the first “business case” of an SAE toxicity defined by these new criterias. Pancreatitis phenotypes on more than 600 pancreatitis cases collected by MD, PhD student Benjamin Ole Wolthers will be presented and discussed at the meeting. DNA is available for SNP/GWAS profiling on more than 300 of these patients. The group will also be planning the work for the next 2 SAE’s to be scrutinized by the PdL toxicity working group. These SAE’s will be Osteonecrosis and PRES (+ central neurotoxicity). Questionnaires on these toxicities will be prepared and distributed to the participating leukemia groups within the next 6-12 months.

- Kjeld Schmiegelow is coordinating this international Ponte di Legno toxicity working group
- NOPHO members working with selected toxicities are participating in this work

Table 1. PdL Definitions and gradings of acute toxicities associated with treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia*

Toxicity	Consensus definition
Hypersensitivity to asparaginase	An adverse local or general response from exposure to Asparaginase characterised by flushing, rash, urticaria, drug fever, dyspnoea, symptomatic bronchospasm, oedema/angioedema, hypotension and/or anaphylaxis. Grading: 1.Mild: transient flushing or rash or drug fever <38° C; 2. Severe: drug fever >38° C; allergic-related edema/angioedema; dyspnoea and/or symptomatic bronchospasm with or without urticarial; and/or hypotension and anaphylaxis) with indication for Asp infusion interruption and parenteral medication (e.g. antihistamines, glucocorticosteroids).
Silent inactivation of asparaginase	No clinical allergy, but trough Asparaginase activity levels below lower level of quantification (preferably measured in two independent samples). In case of biweekly PEG-Asparaginase, a day 7 Asparaginase activity level <100 IU/L and/or a day 14 level <1LQ. In case of Erwinia Asparaginase (2-3 times a week) ≥ 48 hours post-dose level <1LQ
Allergic-like reaction to asparaginase	Intolerance (e.g. vomiting, stomach ache, or rash) usually occurring later in the infusion than real Asparaginase allergy that in general occurs at the first drops. Note: Distinction between hypersensitivity and allergic-like reactions is critical, since clinical hypersensitivity (even mild) is closely associated with Asparaginase inactivation. Asparaginase activity measurements may distinguish and guide decision on switch to other Asparaginase preparations.
Hyperlipidemia	Grading: 1.Mild: triglycerides/cholesterol <10 times UNL 2.Moderate: triglycerides/cholesterol 10-20 times UNL 3. Severe: triglycerides/cholesterol >20 times UNL Note: Routine measurements only as part of research protocols. Dose modification based only on laboratory findings is not recommended.
Osteonecrosis	Osteonecrosis results from the temporary or permanent loss of the blood supply to the bones, which can cause pain, limitation in ADL, and may result in collapse of a articulating surface with enhanced pain and development of arthritis. It should be confirmed by magnetic resonance imaging. Grading: 1.asymptomatic with findings only by MRI. 2.symptomatic, not limiting or only slightly limiting self-care ADL. Lesions only outside joint lines in non-weight-bearing bones. 3.symptomatic, not limiting or only slightly limiting self-care ADL. Lesions in weight-bearing bones or affecting joint lines in non-weight-bearing bones. 4.symptomatic with deformation by imaging of one or more joints and/or significantly limiting self-care ADL
Asparaginase-associated pancreatitis	At least two of three features must be fulfilled: i) abdominal pain strongly suggestive of pancreatitis, ii) serum lipase or amylase ≥3 times UNL, iii) characteristic imaging findings of AAP (USCT/MRI). Re-exposure should only be considered in mild cases. Grading: 1.mild: symptoms and enzyme elevations above UNL that last <72 hours, 2.severe: symptoms and enzyme elevations above UNL that last ≥72 hours or haemorrhagic pancreatitis or pancreatic abscess or cyst, 3.death from pancreatitis.
Arterial hypertension	SBP and/or DBP ≥55th percentile for sex, age, and height on ≥3 occasions (3 consecutive days, or separate clinic visits if outpatient). Grading: 1.SBP/DBP in the 90 th -95 th percentile for age and/or BP exceeding 120/80 mmHg. 2.recurrent or persistent SBP/DBP above 95 th UNL for age at three separate measurements or lasting more than 72 hours with monotherapy indicated, 3.recurrent or persistent SBP/DBP above 95 th UNL for age at three separate measurements or lasting more than 72 hours and needing more than one drug or more intensive therapy than grade 2 for BP control, 4.life-threatening consequences, e.g. hypertensive crisis with transient or permanent neurologic deficit with urgent intervention needed, 5.death from hypertension.
Posteror reversible encephalopathy syndrome	PRES is a clinical diagnosis based on any combination of transient headache, confusion, seizures and visual disturbances in combination with characteristic, but transient, contrast-enhanced and DWI MRI findings (see supplementum S3). Diagnosis can be supported by EEG findings. occurrence during early months of therapy, and presence of arterial hypertension. No grading.
Seizure	A disorder characterised by sudden, involuntary skeletal muscle contractions of cerebral/brainstem origin. Grading: 1.brief partial seizure, 2.brief generalised seizure, 3.multiple seizures despite medical intervention, 4.life-threatening, prolonged or repetitive seizures, 5.death from seizures.
Depressed level of consciousness	Abnormal changes in 1) level of arousal or 2) altered content of a patient's thought processes 1) Quantified by Glasgow Coma Scale or the patient being alert (appear awake) and aware of self and environment), lethargic (mild reduction in alertness), obtunded (moderate reduction in alertness with increased response time to stimuli), stuporous (deep sleep; arousal only by vigorous/repetitive stimulation and return to deep sleep when discontinued), or comatose (unconscious, sleep-like appearance and behaviorally unresponsive to all external stimuli). 2) Can involve simple capabilities (speech, calculations, spelling) and more complex modalities (emotions, behavior or personality) with confusion, disorientation, hallucinations, poor comprehension, or verbal expressive difficulty.
Methotrexate-related, stroke-like syndrome	Neurotoxicity occurring within 21 days of intravenous or intrathecal MTX with three characteristics: 1.new onset of one or more of preres/paresis; movement disorder or bilateral weakness; aphasia/dysarthria; altered mental status including consciousness (e.g. somnolence, confusion, disorientation, emotional lability); and/or seizures with at least one of the other symptoms, 2.either characteristic, but often transient, white matter changes indicating leukoencephalopathy on MRI or a characteristic clinical course with waxing and waning symptoms usually leading to complete (sometimes partial) resolution within a week, 3.no other identifiable cause. Note: Characteristic oval-shaped lesions of the subcortical white matter (mostly frontal or parietal) on MRI are best seen on diffusion-weighted (hypointense) or apparent diffusion coefficient (hypointense) images. Can be graded 1-5 according to CTCv4.03 for "Encephalopathy".
Peripheral neuropathy	Peripheral motor/sensory neuropathy, including pain and constipation, due to inflammation or degeneration of the peripheral motor/sensory nerves. Grading: 1.loss of deep tendon reflexes, slight paresthesia, numbness or pain that do not limit instrumental ADL or require treatment, 2.moderate symptoms somewhat limiting instrumental ADL, e.g. alters fine motor skills (e.g. buttoning shirt) and/or paresthesia, numbness or pain that are controllable by non-narcotic medications, 3.severe symptoms limiting self-care ADL, including gait impairment, inability to perform fine motor tasks; and/or paresthesia, numbness or pain that require narcotics, 4.complete paralysis or life-threatening consequences (e.g. vocal cord paralysis) with urgent need for intervention or severe pain that is not controlled by narcotics, 5.death from peripheral neuropathy (e.g. vocal cord paralysis).
Severely delayed MTX clearance	Increase in plasma creatinine by >0.3 mg/dl and/or a relative increase of ≥1.5 above a baseline value (measured within four days prior to hydration preceding high-dose MTX) together with plasma MTX concentrations at one or more time-points after initiation of the MTX infusion: ≥6 hours MTX >20 µM and/or 42 hours MTX >10 µM and/or 48 hours MTX >5 µM.
Sinusoidal obstruction syndrome	Fulfillment of at least three out of five criteria: i) hepatomegaly, ii) hyperbilirubinaemia >UNL, iii) ascites, iv) weight gain of at least 5%, and v) thrombocytopenia (transfusion-resistant and/or otherwise unexplained by treatment e.g. myelosuppression). Doppler ultrasound may document changes in hepatic portal venous flow and rule out alternative causes, but normal findings do not exclude sinusoidal obstruction syndrome. Grading: 1.mild: bilirubin <102 µM and weight gain <5%; 2.moderate: bilirubin 103-342 µM and/or weight gain ≥5% or ascites; 3.severe: bilirubin ≥342 µM and/or respiratory or renal failure or hepatic encephalopathy; 4.death due to SOS.
Thrombo-embolism	Venous and/or arterial TE. Confirmation by imaging or by autopsy is required for grade 2 and higher. Grading: 1. superficial thrombophlebitis or CVL-associated deep venous thrombosis with neither symptoms (e.g. pain, shortness of breath) nor objective signs (e.g. swelling, discoloration, collaterals); or causing only CVL dysfunction. Systemic anticoagulation not given, 2A. asymptomatic TE (including asymptomatic cerebral thrombosis). Systemic anticoagulation is usually given (not evidence-based). 2B. symptomatic DVT, systemic anticoagulation indicated. 3. symptomatic pulmonary embolism or cardiac mural thrombus without cardiovascular compromise or symptomatic cerebral sinovenous thrombosis or arterial ischaemic stroke; all grade 3 require systemic anticoagulation/antiaggregation, 4.life-threatening TE, including arterial insufficiency, haemodynamic or neurologic instability. Urgent intervention needed, 5.death due to TE.
Pneumocystis jirovecii pneumonia	1.Confirmed PJP: presence of Pj organisms from a patient with fever, abnormal chest X-ray compatible with PJP infection, and/or hypoxaemia. 2.Probable PJP: pneumonia of undetermined origin (fever, PJP compatible chest X-ray, and/or hypoxaemia) and responding to empiric treatment with co-trimoxazole through cytological examination (Gomori-Grocott or Gram-Weigert staining). PJP specific PCR, or Pj immunofluorescence in a lung sample (broncho-alveolar lavage, bronchial aspiration, transbronchial biopsy, trans thoracic needle aspiration, lung biopsy, or sputum)

TRM

Jukka Kanerva, Henrik Hasle and Kjeld Schmiegelow has participated in a working group within the IBFM network, developing a classification system for the systematic assessment of treatment related mortality. The manuscript has been published in Lancet Oncology (see reference list below). In addition Jukka Kanerva and Bendik Lund are collecting questionnaires for a NOPHO manuscript on TRM in the NOPHO ALL 2008 protocol. The classification system was developed across malignancies of childhood – including hematologic malignancies as well as malignant solid tumors.

Upcoming ALLTogether protocol

Mats Heyman coordinates the NOPHO participation in the upcoming joint ALL-Together protocol. During the last year this work has matured and is now a joint changed focus from the idea of a NOPHO protocol, to exploring the possibilities of a common ALL protocol across 4 different groups: DCOG, UKALL, COALL and NOPHO. This process is ongoing.

SNP/GWAS studies

A large number of SNP/GWAS studies are ongoing at the moment

- Infection Related deaths (Bendik Lund)
- Pancreatitis (Benjamin Ole Wolters – manuscript has been submitted)
- ON (Signe Mogensen – manuscript in preparation)
- VOD (Thomas Frandsen – manuscript in preparation)
- CNS-leukemia (Mette Levinsen)
- Hyperleukocytosis (Goda Vaitkeviciene)
- Thrombosis (Morten Tulstrup and Ruta Tuckuviene)

Future work of the group

The function as a reference group for problem ALL patients will continue.

Monitoring and analyzing life threatening adverse events and AE's not directly associated with chemotherapy (e.g. infections) are tasks for the Events Working Group.

Annual evaluation of SAE:s will be performed to find out which SAE:s should be studied in detail.

Toxicities and relapses continue to be the major focus issues.

Next meeting Sept 5th , 2016 Copenhagen.

Copenhagen 13.4.2016 Thomas Frandsen

Events group related Publications 2015-2016

Alexander S, Pole JD, Gibson P, Lee M, Hesser T, Chi SN, Dvorak CC, Fisher B, Hasle H, Kanerva J, Möricke A, Phillips B, Raetz E, Rodriguez-Galindo C, Samarasinghe S, Schmiegelow K, Tissing W, Lehrnbecher T, Sung L; International Pediatric Oncology Mortality Classification Group. *Classification of treatment-related mortality in children with cancer: a systematic assessment*. Lancet Oncol. 2015 Dec;16(16):e604-10. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00197-7.

Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, Escherich G, Frandsen TL, Halsey C, Hough R, Jeha S, Kato M, Liang D-C, Mikkelsen TS, Möricke A, Niinimäki R, Piette C, Putti MC, Raetz E, Silverman LB, Skinner R, Tuckuviene R, van der Sluis I, Zapotocka E - on behalf of the Ponte di Legno toxicity working group. *Consensus definitions of fourteen severe acute toxicities during childhood lymphoblastic leukaemia therapy*. Lancet Oncol 2016 (In press).

NOPHO Leukemia Biobank Committee

Coordinator	Trond Flægstad
Denmark	Henrik Hasle, Karsten Nysom (SC chair), Mette Levinsen (Young NOPHO)
Finland	Kim Vettenranta
Iceland	Halldora K Thorarinsdottir
Norway	Trond Flaegstad
Sweden	Britt-Marie Frost (locally responsible) Josefine Palle (locally responsible), Mats Heyman

The main task of the board has been concerned with the framework of rules and regulations surrounding the NOPHO leukemia biobank. A form for withdrawal of biobank material has been developed and can be found on the NOPHO-web. The board has had two meetings.

We have now a very good financing for the next four years. We got a great amount of money from Barncancerfonden. These money makes it possible to improve the biobank. At the moment we are modernizing the data systems. We are also preparing for DNA preparation of all samples.

Additional items discussed have to do with the legal framework of sending samples to the bank and IT-links with the NOPHO leukemia registries. It has been decided that the NOPHO leukaemia registries should contain basic information about the fact that the patient is represented in the biobank and which date the sample was taken. The work to identify and match patients in the registries and biobank has started. The development of the infrastructure within the registries is also prioritized.

LL Biology Working Group

Coordinators	Mats Heyman	mats.heyman@ki.se
	Ulrika Norén Nyström	ulrika.noren-nystrom@umu.se
Group members – pediatric oncologists		
Denmark	Kjeld Schmiegelow	kjeld.schmiegelow@rh.regionh.dk
	Thomas Frandsen	thomas.leth.frandsen@rh.regionh.dk
	Birgitte Klug Albertsen	biralber@rm.dk
Finland	Mervi Taskinen	mervi.taskinen@hus.fi
	Olli Lohi	olli.lohi@uta.fi
	Jukka Kanerva	jukka.kanerva@hus.fi
Norway	Trond Flaegstad	trond.flægstad@me.com
	Inga-Maria Johannsdottir	ijohanns@ous-hf.no
	Ann Åsberg	ann.asberg@ntnu.no
Sweden	Anders Castor	anders.castor@med.lu.se
	Karin Mellgren	karin.mellgren@vgregion.se
	Jonas Abrahamsson	vobjab@gmail.com
	Mats Heyman	mats.heyman@ki.se
	Johan Malmros	johan.malmros@ki.se
	Ulrika Norén Nyström	ulrika.noren-nystrom@umu.se
	Erik Forestier	erik.forestier@medbio.umu.se
	Gudmar Lönnérholm	gudmar.lonnerholm@kbh.uu.se
	Josefin Palle	josefine.palle@kbh.uu.se
	Hartmut Vogt	hartmut.vogt@regionostergotland.se
Group members – researchers		
Denmark	Hanne Marquart	hanne.marquart@dadlnet.dk
	Hans O Madsen	hans.ole.madsen@regionh.dk
	Line Groth-Pedersen	line.grothpedersen@rh.regionh.dk
	Mette Klarskov Andersen	mette.klarskov.andersen@regionh.dk
	Nina Friesgaard Øbro	nina.friesgaard@rh.regionh.dk
	Katrine Ask	katrine.ask@regionh.dk
	Edita Karosiene	edita@cbs.dtu.dk
Finland	Samuel Myllykangas	samuel.myllykangas@helsinki.fi
	Matti Nykter	matti.nykter@uta.fi
Norway	Randi Hovland	randi.hovland@helse-bergen.no

Sweden	Göran Roos	goran.roos@medbio.umu.se
	Sofie Degerman	sofie.degerman@medbio.umu.se
	Olle Sangfeldt	olle.sangfelt@ki.se
	Katja Pokrovskaja Tamm	katja.pokrovskaja@ki.se
	Janne Lehtiö	janne.lehtio@ki.se
	Mattias Vesterlund	mattias.vesterlund@ki.se
	Colm Nestor	colm.nestor@liu.se
	Gisela Barbany	gisela.barbany-bustinza@karolinska.se
	Ann Nordgren	ann.nordgren@ki.se
	Vasilios Zachariadis	vasilios.zachariadis@ki.se
	Ingegerd Öfverholm	ingegerd.ofverholm@karolinska.se
	Nour al dain Marzouka	nour.marzouka@medsci.uu.se
	Sara Nystedt	sara.nystedt@medsci.uu.se
	Yanara Marincevic-Zuniga	yanara.marincevic_zuniga@@medsci.uu.se
	Setareh Safavi	setareh.safavi@med.lu.se
	Henrik Lilljebjörn	henrik.lilljebjorn@med.lu.se
	Bertil Johansson	bertil.johansson@med.lu.se
	Kajsa Paulsson	kajsa.paulsson@med.lu.se
	Lars Palmqvist	lars.palmqvist@clinchem.gu.se
	Linda Fogelstrand	linda.fogelstrand@clinchem.gu.se
	Ann-Christine Syvänen	ann-christine.syvanen@medsci.uu.se
	Jessica Nordlund	jessica.nordlund@medsci.uu.se
	Lucia Cavelier	lucia.cavelier@igp.uu.se
	Eva Berglund	eva.berglund@medsci.uu.se
	Mårten Lindqvist	carl_marten.lindqvist@medsci.uu.se
	Anna Andersson	anna.andersson@med.lu.se
Lithuania	Vaidas Dirse	vaidas.dirse@santa.lt
	Reda Matuzeviciene	redalija@gmail.com
Secretary General	Cecilia Petersen	cecilia.petersen@karolinska.se

The LLC meeting in November 2012 took the decision to form the Biology group, because of the increasing complexity/diversity of methods in leukemia(ALL and AML) and lymphoma research in combination with “demands” from the ALL-WG of new prognostic genetic factors for stratification in the next protocol. The first ALL Biology group meeting was held in Stockholm in March 2013 and the group has had 6-monthly meetings since then, seven in total.

The task for the group was initially to be a platform where ALL biology researchers and clinicians could meet and discuss research projects for translational effect, which in the end will benefit the patients. The primary goal for the group is to promote research collaborations between groups in the Nordic countries and especially to promote high quality research projects for the NOPHO biobank. The meetings have been successful in bringing researchers together in several cooperative research projects. This is one of the reasons why the group has expanded gradually and since 2015 both AML- and NHL-researchers and clinicians have been incorporated into the meetings and the group has been re-named Leukaemia & Lymphoma Biology Group.

The constitution of the ALL Biology group

MH and UNN have coordinated the group until the beginning of 2016. At the end of 2015, MH was appointed NOPHO-representative to the new ALL-protocol group and for that reason there was a nomination-procedure in which Linda Fogelstrand and Olli Lohi were selected to succeed as new coordinators.

Further meetings will continue to be held back-to-back with the ALL-WG. All Nordic research groups represented and ALL/AML and NHL- clinicians attending the meetings are members of the group because of their interest in the field and not because of their nationality. The LL Biology group will report to the LLC, but many of the items will also be discussed in the ALL-group. The financing of the group has so far been sponsoring, either by funds from the Swedish Barncancerfonden, or corporate sponsoring (for the meetings). Travel expenses are covered by the institutions of the participants.

The tasks assigned to the ALL Biology group

- To assist the NOPHO Scientific committee (if/when they want assistance) in evaluating and maybe ranking research proposals for the NOPHO Biobank
- To follow the development in methodology and learn from each other
- To promote research projects for the NOPHO biobank material and promote collaboration between research groups.

Resources and further suggestions for communication/collaboration

The NOPHO registry and NOPHO biobank will be the major sources for the collaborative research projects (if supported by the SC). A web-forum for discussions, postings and suggestions for collaborative projects has been in place since March 2014 and is managed by Vasilios Zachariadis, Stockholm.

Progress since the last report

Two meetings have been held 2nd of September 2015 at Kastrup, Copenhagen and the other was held in Uppsala on the 16th of March 2016. There is an increasing turnout at the meetings, which are turning into small symposia in their own right. At the last meeting in Uppsala in excess of 60 persons participated.

New and ongoing projects (details to be found in the minutes of the meetings):

- Some time has been spent going through the mission of the group again (because of all the newcomers) as well as NOPHO structure and the way to get a NOPHO-application through the system.
- The new collaboration within the ALLTogether consortium was discussed and how this will affect the diagnostics, research-activities and collaborations within and outside of NOPHO.
- Presentations of NHL- and AML-based projects and the expansion of the group into these areas have been presented.
- There is always a point discussing the optimisation of a standardized procedures for the preservation of material in the NOPHO biobank – with the aim to create a consensus protocol.

Springtime, 2016,

Mats Heyman and Ulrika Norén Nyström

Platelet Working Group

Denmark YN Coordinator	Mimi Kjærsgaard	kjaersgaard@dadlnet.dk (2013)
	Tatjana Zaharov	tatjana.zaharov@rsyd.dk (2014)
	Birgitte Lausen	birgitte.lausen@regionh.dk (2009)
Finland	Ryhänen Samppa	samppa.ryhanen@hus.fi
	Minna Koskenvuo	minyli@utu.fi
Iceland	Ólafur Gísli Jónsson	olafurgi@landspitali.is
Norway	Anne Grete Bechensteen	angbec@ous-hf.no
	Bernward Zeller	bzeller@ous-hf.no
Sweden	Ulf Tedgård	ulf.tedgard@skane.se
	Nadine Gretenkort	nadine.gretenkort@med.lu.se
	Annika Mårtensson (YN)	annika.martensson@med.lu.se
Associated members		
Denmark	Marianne Olsen	marianne.olsen.01@regionh.dk
	Steen Rosthøj	steen.rosthoej@rn.dk

The Working Group met in Oslo, April 6th 2016. We discussed the following clinical issues and future projects:

- We will write a draft for NOPHO recommendations for diagnosis, care, and medical treatment in acute and chronic ITP in the NOPHO countries.
- We discussed the use of TPO mimetics in ITP children. If a child with ITP has significant and severe bleeding symptoms, treatment with TPO mimetics may be relevant. At this stage, we find it relevant at least to discuss the use of TPO mimetics with a pediatrician, with significant experience in treating ITP children.
- We will try to count the number of chronic ITP patients we follow-up in the NOPHO countries.

•
Next meeting January 25th 2017 in Copenhagen.

Aplastic Anemia Working Group

Coordinator	Niels Clausen	
Denmark	Niels Clausen	nc@dadlnet.dk
Finland	Marika Grönroos	marika.gronroos@tyks.fi
Iceland	Olafur G. Johnsson	olafurgi@landspitali.is
Norway	Anne Grete Bechensteen	a.g.bechensteen@ioks.uio.no
Sweden	Dominik Turkiewicz	dominik.turkiewicz@skane.se
Young NOPHO observer	Tania Masmás	tania.nicole.masmás@rh.regionh.dk

The group made unanimous recommendations in 2012.

We agreed to collect and complete Nordic data, and we preferred to transfer data to the NOPHO database. We recommended to join the European SAA study, see below.

Background

The EWOG-group has formed an EWOG-SAA group to perform studies based on cooperation between the SAA-groups in Germany, Austria, Switzerland, Netherlands, Belgium, Czech republic, Italy and the Nordic countries. The idea is to take advantage of the existing EWOG-MDS network of researchers in the clinic and research labs. A thorough diagnostic work-up in SAA comprising T-cell receptor rearrangements, surface markers and micro-array analyses is offered. Surveillance for clonal development is included. The treatment follows the lines set up in NOPHO 2000, but the intention is to develop treatment trials later on. A protocol was finalized in 2011.

Nordic action

The NOPHO SAA working group agreed in 2012 to join the EWOG-SAA study.

The Ethics Committees in Denmark have approved the protocol. The Danish patients are registered in the study.

The application forms necessary for joining the study and the application letters used in Denmark for the Ethics committees and The Data protection Agency have been distributed to the other Nordic countries. None of the other Nordic countries has applied for approval.

Future

The intention was to develop a common Nordic registry for patients with SAA and transfusion dependent anemias. This work has been lacking progress.

Furthermore, only one Nordic country has joined the EWOG-SAA.

Under these conditions we recommend to the NOPHO board to close the SAA working group.

Histiocytosis Working Group

Coordinator	Jan-Inge Henter	jan-inge.henter@ki.se
Denmark	Marianne Ifversen (HLH)	marianne.ifversen@regionh.dk
	Bodil Als-Nielsen (LCH)	bodil.elise.thorhauge.als-nielsen@regionh.dk
Finland	Satu Lehtinen	satu.lehtinen@ppshp.fi
	Marika Grönroos	marika.gronroos@tyks.fi
Iceland	Halldóra Þórarinsdóttir	halldorathorarins@yahoo.com
Norway	Maria Gunnes (HLH)	maria.gunnes@igs.uib.no
	Monica Munthe-Kaas (LCH)	uxmomu@ous-hf.no
Sweden	Jan-Inge Henter	jan-inge.henter@ki.se
	Tatiana Greenwood	tatiana.greenwood@ki.se
Young NOPHO	Marie Meeths	marie.meeths@ki.se

Langerhans Cell Histiocytosis (LCH)

LCH-IV has now been opened in Denmark. Sweden and Norway are preparing their applications. For update on the situation in your country, contact your national coordinator above.

LCH-III is closed for new randomizations. Until LCH-IV is opened, the recommended treatment is LCH-III:

- 1)Group 1: RISK patients are treated according to the risk protocol, Arm A in LCH-III (the standard arm without methotrexate).
- 2)Group 2: LOW RISK patients receive treatment arm LR12 in LCH-III, with 12 months treatment duration.
- 3)Group 3: Multifocal bone / special site patients are treated as scheduled in LCH-III.

LCH-IV

Note that for LCH, each country will have a separate coordinator. LCH-IV includes altogether seven interconnected studies ("strata"):

STRATUM I: First-Line Treatment

STRATUM II: Second Line Treatment for non-risk LCH

STRATUM III: Salvage Treatment For Risk LCH

STRATUM IV: Stem Cell Transplantation For Risk LCH (HSCT)

STRATUM V: Monitoring and Treatment of Isolated Tumorous and Neurodegenerative CNS-LCH

STRATUM VI: Natural History and Management of "Other" SS-LCH

STRATUM VII: Long-Term Follow-up

Summary of LCH-III, LCH-Salvage-2005, and LCH-HSCT-2006

LCH-III:

The study is closed. For a summary of conclusions, see below. The study was published in 2013: Gardner H, et al. Blood 2013;121:5006-14.

Risk patients: Involvement of the hematopoietic system, the liver, the lungs or the spleen:

- The treatment is prolonged to 12 months.
- A second initial treatment (wk 7 – 12) is administered if intermediate response at 6 weeks.
- A randomized study upfront, with one arm in the risk protocol including methotrexate, whereas the other arm is without methotrexate. After study closure, the arm without mtz is recommended.

Low risk patients:

- PDN and VBL, the treatment duration is randomized between 6 and 12 months. After study closure, the recommended treatment is 12 months.

Multifocal Bone Disease:

- PRD and VBL for 6 months.

Special sites: Single bone lesions with involvement of the facial bones or anterior or middle cranial fossa (temporal, sphenoidal, ethmoidal, zygomatic bone, orbital bones) with intracranial tumor extension, OR soft tissue masses that may lead to spinal cord compression

- PRD and VBL for 6 months.

LCH-Salvage-2005: This is a highly toxic regimen based on 2CdA and ARA-C. Because of the severe toxicity, all patients for whom salvage therapy is considered are suggested to be discussed with the Nordic LCH-study coordinator (Jan-Inge Henter). The treatment is part of LCH-IV.

LCH-HSCT-2006: This regimen is based on a reduced intensity regimen (RIC), with Cam-path, Fludarabine and Melphalan. The study is part of LCH-IV.

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)

HLH-94: The Histiocyte Society protocol HLH-94 was based on the combination of chemotherapy and immunotherapy (VP-16, steroids and cyclosporin A), followed by HSCT. This protocol was succeeded by the HLH-2004 protocol. The final HLH-94 study summary was published in 2011 (Trottestam H, et al, Blood 2011;118:4577-84).

HLH-2004: This study was opened in January 2004, with only minor differences in comparison to the HLH-94 protocol (Henter JI, et al, Pediatr Blood Cancer 2007;48(2):124-31). The formal study was closed in Dec 31, 2011.

NOTE: The Histiocyte Society recommends the HLH-94 protocol as standard of care, since it cannot be shown that HLH-2004 is superior to HLH-94. The HLH-2004 diagnostic criteria

(5/8 criteria) are still recommended. HLH-2004 will be open to f-up on enrolled patients until 5 years after start of therapy or 5 years after SCT, but no later than Dec 31, 2017.

You are welcome to contact the Study Center (e-mail: jan-inge.henter@ki.se or Tatiana.Greenwood@ki.se) in case of questions. For pre-treatment sampling of diagnostic value, contact Yenan.Bryceson@ki.se.

Novel Therapy Working Group

Members 2015-2016

Denmark: Karsten Nysom (chair), Kjeld Schmiegelow

Finland: Sanna-Maria Kivivuori, Olli Lohi, Matti Korhonen, Susanna Ranta (Young NOPHO)

Iceland: pending

Norway: Trond Flægstad

Sweden: Stefan Holm, Per Kogner, Jacek Toporski, Mats Heyman

The working group had a physical meeting during the annual meeting in Oulu. Minutes are on the NOPHO web site. This year, a meeting is planned Saturday May 28th, 07:30-08:55.

An up-to-date overview of all early phase trials and all phase 3 trials with targeted agents, open for children with cancer in any Nordic or Baltic country, is maintained by the working group and available at www.nopho.org under "Protocols".

More and more early phase trials as well as phase 3 trials with targeted agents are becoming available in the Nordic and Baltic countries and an increasing number of patients are referred between the Nordic and Baltic centres for therapy on such trials, in line with the ambition of the working group members.

Copenhagen, April 13th, 2016

Karsten Nysom

NOPHO novel therapy working group – Overview of ongoing trials – Updated 23 March 2016

Page 1 of 3

Phase 1-2 trials

Trial (link)	Targeted agent	Other agents	Diagnoses	Age	Open in	Phase	Contact
BEACON	Bevacizumab	Temozolomide, irinotecan, topotecan	Relapsed HR neuroblastoma	1-21.9y	Copenhagen	2	Karsten Nysom
DACOGENAML2004	Decitabine	Cytarabine	Relapsed AML	0.1-17.9y	Copenhagen	2	Karsten Nysom
DC1	Dendritic cell therapy	-	Relapsed high grade glioma	3-39.9y	Stockholm	2	Stefan Holm
ITCC-015	Azacitidine	-	Relapsed MDS or JMML	1-17.9y	Aarhus	1	Henrik Hasle
CREATE EORTC-90101	Crizotinib	-	Locally advanced and/or metastatic ALCL, inflammatory myofibroblastic tumour, papillary renal cell carcinoma type 1, alveolar soft part sarcoma, clear cell sarcoma, or alveolar rhabdomyosarcoma	>15.0y	Oslo	2	Kirsten Sundby-Hall
BI 1200.120	Afatinib	-	High grade glioma, diffuse intrinsic pontine glioma, low grade astrocytoma, medulloblastoma/PNET, ependymoma, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, or other tumour with known ErbB pathway deregulation	2-17.9y	Copenhagen	(Pause before phase 2)	Karsten Nysom
AZA-AML-004	Azacitidine	-	First molecular relapse of AML with known t(8;21), inv(16), t(9;11), NPM1-mutation, or FLT3-ITD-mutation	0.25-17.9y	Copenhagen	2	Karsten Nysom
AZA-JMML-001	Azacitidine	-	Newly diagnosed JMML or advanced MDS (RAEB, RAEB-t)	0.1-17.9y	Copenhagen, Gothenburg, Stockholm	2	Karsten Nysom , Jonas Abrahamsson , Karin Belander-Strålin

Late Effects Working Group

Members 2015

Denmark	Catherine Rechnitzer	rechnitzer@rh.regionh.dk
	Niels Clausen	nc@dadlnet.dk
Finland	Mervi Taskinen	mervi.taskinen@hus.fi
	Riitta Niinimäki (chair)	riitta.niinimaki@oulu.fi
	Kirsi Jahnukainen	kirsi.jahnukainen@ki.se
Iceland	Haldora Thorarinsdottir	halldkth@landspitali.is
	Solveig Hafsteinsdottir	solhaf@landspitali.is
Norway	Inga Maria Johannsdottir	i.m.johannsdottir@medisin.uio.no
	Einar Stensvold	einar.stensvold@ahus.no
Sweden	Johan Arvidson	johan.arvidson@kbh.uu.se
	Cecilia Pettersen	cecilia.petersen@karolinska.se
NOPHO solid tumour registry	Finn Wesenberg	fwesenbe@ous-hf.no
NOPHO leukaemia registry	Mats Heyman	mats.heyman@ki.se
Young NOPHO	Thorgerdur Gudmundsdottir	thorgud@cancer.dk
	Trine Gade Bonnesen	saturn_50@hotmail.com
	Jan Bernd Stukenborg	jan-bernd.stukenborg@ki.se
	Simon Kranz	simon.kranz@unn.no
Persons on the mailing list	Randi Nygaard	randi.nygaard@medisin.ntnu.no
	Lars Hjorth	lars.hjorth@skane.se
	Astrid Sehested	astrid.sehested@rh.regionh.dk
	Birgitta Lannering	birgitta.lannering@vgregion.se
	Heidi Glosli	heidi.glosli@rikshospitalet.no
	Henrik Hasle	hasle@dadlnet.dk
	Johan Malmros	johan.malmros@ki.se
	Liv Hege Aksnes	liv.hege.aksnes@radiumhospitalet.no
	Marianne Jarfelt	marianne.jarfelt@vgregion.se
	Halldóra Kristín	halldkth@landspitali.is
	Per Frisk	per.frisk@kbh.uu.se
	Birgitte Klug Albertsen	biralber@rm.dk
	Eva Widing	eva.widing@ullevaal.no
	Karsten Nysom	nysom@dadlnet.dk
	Sofie de Fine	sofelie@cancer.dk
	Lasse Wegener	wegener@cancer.dk
	Anu Vatanen	anu.vatanen@fimnet.fi
	Mari Wilhelmsson	mari.wilhelmsson@ki.se
	Babak Asadi	basad@ous-hf.no
	Peter Asdahl	peter.asdahl@gmail.com
	Laura Madanat	laura.madanat@cancer.fi
	Adriani Kanellopoulos	adriani.kanellopoulos@medisin.uio.no
	Arja Harila-Saari	arja.harila-saari@karolinska.se
	Päivi Lähteenmäki	paivi.maria.lahteenmaki@tyks.fi
	Line Kenborg	kenborg@cancer.dk
	Filippa Nyboe Norsker	filippan@cancer.dk

Meetings

The group had a meeting during the NOPHO Annual meeting, Oulu 23 May 2015.

Specific activities

1) The new ALLtogether. Role of late effects group in planning work. ALLtogether group is chaired by Mats Heyman. NOPHO's vision for ALLtogether has been discussed and work with other participating groups is ongoing. The late effects group will have a role in ALLtogether protocol. Late effects group aims to revise the recommendations for minimum late effect follow up for the new protocol. Late effect group can further work with ALLtogether group to identify the late effect measures that could be registered to database. Inga Maria Johannsdottir has been chosen to be the late effects group representative in the protocol work.

Osteonecrosis might be a severe complication of ALL treatment. ON has been captured in the toxicity registration in NOPHO ALL 2008 protocol. However, guidelines for follow-up and treatment adaptations due to toxicity have been missing. Riitta Niinimäki has been chosen to be representative in the protocol work.

2) Registration of parameters from end of therapy document into the Nordic databases. NOPHO register includes a possibility for an online follow-up registration. Increasing number of Swedish and other Nordic survivor data has been registered into the database. Individualized survivor passport can be printed from database.

3) NORDFERTIL. The website of NORDFERTIL (www.nordfertil.org) is online since last autumn. This project has always been closely connected to the late effect group, so the link has been put onto the website under the working group.

4) Pancare activities. Pancare activitiesPancare had 15th meeting in Dublin, May 27–29 and 16th meeting in Vienna September 23–25, 2015.

5)Collaboration with NOBOS. NOBOS has been interested in participating in the late

effect working group. Nurses from all five Nordic countries will join the meeting for the first time in Reykjavik.

Oulu, April 12, 2016

Riitta Niinimäki

Chair of the NOPHO Late effect working group

Thrombosis and Haemostasis Working Group

Chair:	Ruta Tuckuviene (DK)
Denmark:	Birgitte Klug Albertsen
Estonia:	Kadri Saks
Finland:	Pasi Huttunen, Kaisa Vepsäläinen
Iceland:	Olafur Gisli Jonsson
Norway:	Ellen Ruud, Jon Helgestad
Lithuania:	Sonata Trakymiene
Sweden:	Susanna Ranta, Ulf Tedgård, Tony Frisk
Young NOPHO:	Nadine Gretenkort Andersson (SE), Kirsten Jarvis (NO)

Meetings

The Working Group met in Oslo January 8th 2016. A telephone meeting is planned in September 2016 and the next on-site meeting in January 2017.

Change of members

Jon Helgestad became a representative for Norway, Pasi Huttunen and Kaisa Vepsäläinen replaced Anne Mäkipernaa (FI), Kadri Saks replaced Kaie Pruunsild (ES), Maria Winther Gunnes (NO) has left the group. Kirsten Jarvis (NO) became a Young NOPHO member.

Status on ongoing registration of thromboses

During July 2008 – November 2015 there are 89 reported cases of TE (thromboembolism) among children (1-18 ye) and 39 adults (18-45 ye) in NOPHO Toxicity Register. Detailed clinical data on TE is collected from 85 children and from 34 adults. The collection of data (including adults) continues as we aim to obtain information from all TE in NOPHO-ALL 2008 protocol. Nina Toft (DK) is the coordinator for data collection from adults (18-45 ye).

Main results from registration of TE in children (1-18 ye)

- The cumulative incidence of TE was 6.1% (95% CI, 4.8–7.7), with the highest incidence (i.e. 20.5%; 95% CI, 12.6–29.7) among adolescents (15–17 years old) (Fig. 1).
- TE occurred most frequently during the last 2 weeks of the induction and in the early consolidation phase (Fig. 2).
- Age ≥ 15 years and residual disease $\geq 5\%$ after induction therapy was significantly associated with TE.
- The most common consequence of TE was truncation of ASP therapy (21/58; 36.2%).
- No children in our cohort died due to complications of LMWH treatment. The TE-associated 30-day case fatality of 6.4%.

GWAS analyses among TE patients are ongoing. The collaboration with Australian ALL group is initiated regarding meta-analysis.

Work in Ponte di Legno (PdL)/I-BFM Toxicity Group regarding TE

PdL thrombosis group has worked on a consensus definition and a grading of TE. The

issue for the upcoming meeting is to agree on requirements for data registration for future comparison of incidences across different ALL protocols.

Updated recommendations on treatment of TE in ALL patients are placed on NOPHO website, Protocols, ALL section. Thrombosis news from ASH meeting 2015: The consensus to pause therapeutic doses of LMWH if platelets <20, and to reduce 50% LMWH if platelets <50.

Upcoming studies

Kirsten Jarvis (NO) starts PhD study in autumn 2016 (main supervisor Ellen Ruud). The aims of the study are to examine i) predefined single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with increased risk of TE in ALL patients with and without thromboses, ii) long-term outcomes in patients with ALL and TE.

Future plans

Research on preventive strategies of TE in setting of the upcoming ALL protocol. Thromboprophylaxis study in patients treated according NOPHO protocol is not possible due to missing statistic power. The further research in TE among adult ALL patients is planned as a part of the possible PhD study, supervised by Nina Toft (DK).

New publications

Tuckuviene R, Ranta S, Albertsen BK, Andersson NG, Bendtsen MD, Frisk T, Gunnes MW, Helgestad J, Heyman MM, Jonsson OG, Mäkipernaa A, Pruunsild K, Tedgård U, Trakymiene SS, Ruud E. *Prospective study of thromboembolism in 1038 children with acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) study*. J Thromb Haemost. 2016 Mar;14(3):485-94.

Aalborg, March 2016

Ruta Tuckuviene

Chair of the NOPHO Thrombosis and Haemostasis Working Group

Figure 1. Cumulative incidence of TE in patients with ALL aged 1 to 17 years

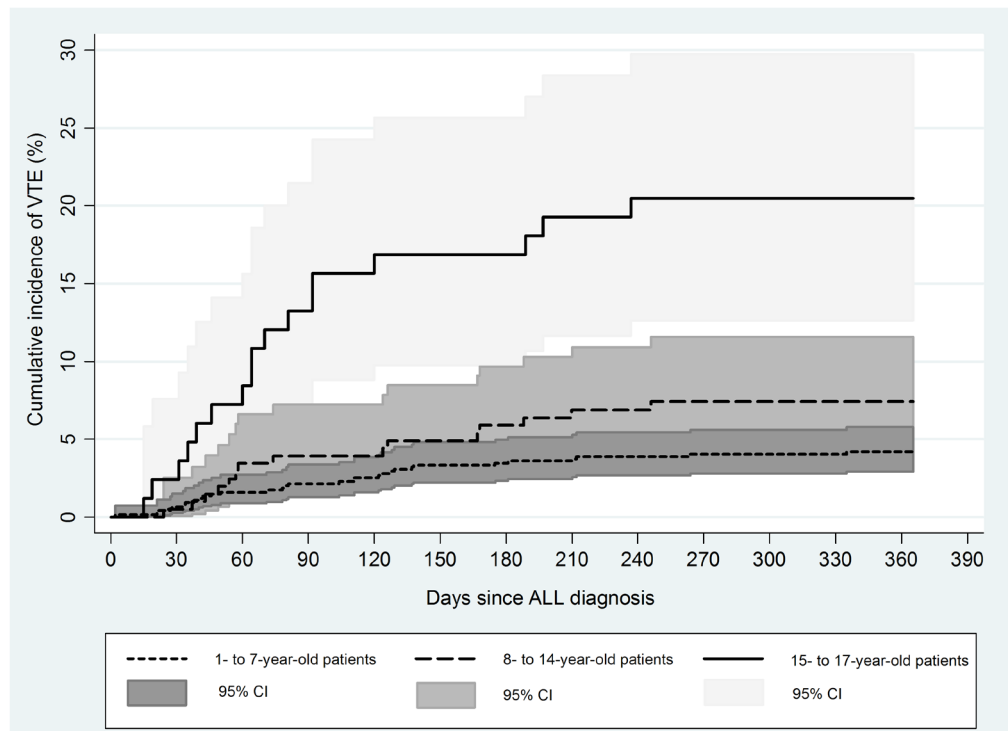
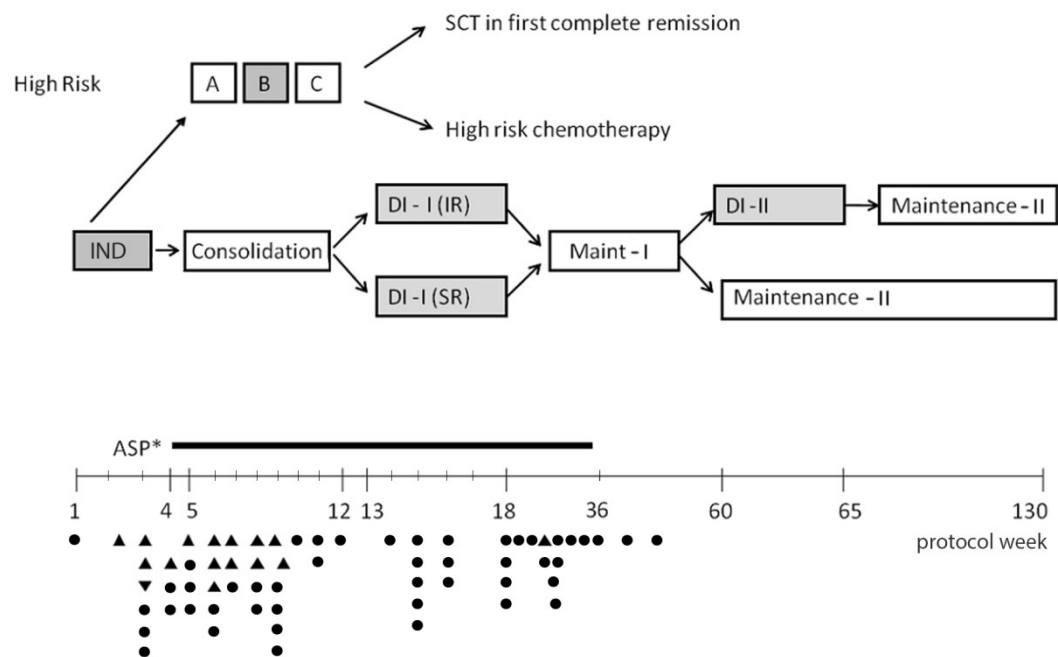


Figure 2. Treatment overview in the NOPHO ALL 2008 protocol and time point for diagnosis of TE



A indicates block A in high-risk treatment; ASP, pegylated asparaginase; B, block B in high-risk treatment; C, block C in high-risk treatment; IND, induction with dexamethasone or prednisolone; DI-I, first delayed intensification; DI-II, second delayed intensification; IR, intermediate risk protocol; Maint-I, first maintenance; SR, standard risk protocol; SCT, stem cell transplantation. Thromboembolism (TE) cases marked with triangles (▲) indicate TE patients treated according to the high-risk protocol. TE cases marked with dots (●) indicate TE patients treated according to the non-high-risk protocol. One patient (▼) died before stratification. Treatment phases with steroids are indicated in grey. * The treatment phase containing continuous ASP ranges from the end of induction to maintenance I as indicated with solid line. All the high-risk blocks contain ASP.

Childhood Cancer Etiology Working Group

Members (1st meeting)

Denmark	Jesper Brok
	Henrik Hasle
	Henrik Hjalgrim
	Torben Stamm Mikkelsen
	Marianne Olsen
	Kjeld Schmiegelow
	Morten Rytter Tulstrup
	Karin Wadt
Finland	Olli Lohi
Iceland	Ólafur Gísli Jónsson
Lithuania	Egle Ramanauskiene
	Jelena Rascon
Sweden	Arja Harila-Saari
	Ann Nordgren
	Vasilios Zachariadis (chair)

Mailing list

DK: Astrid Marie Sehested, Ramneek Gupta, Rachita Yadav, Ulrik Stoltze; FI: Päivi Lähteenmäki, Laura-Maria Madanat-Harjuoja, Tekla Järviaho; IS: Laufey Tryggvadóttir; NO: Monica Cheng Munthe-Kaas; SE: David Gisselsson Nord, Per Kogner

The Childhood Cancer Etiology working group was initiated during spring 2015, with the first meeting held in Copenhagen on April 7th 2015. Attending were 15 members with wide national and professional representation. The group was formally accepted as a working group under NOPHO at the annual meeting in Oulu.

Initial discussions in the group have focused on defining common objectives and identifying clinical needs, common research goals and key knowledge gaps concerning childhood cancer etiology in the Nordic setting.

The overall aims of the Childhood Cancer Etiology working group is to:

- Increase our understanding of predisposing germline genetic variation (both rare and common) and environmental factors in childhood cancer
- To expand and facilitate national and international research collaborations concerning the etiology of childhood cancers
- To help guide the implementation of childhood cancer etiology knowledge into clinical practice; including registration, routines and ethical aspects for informed consent, genetic testing, and reporting of results

In the immediate term, work is focused on increasing awareness and improving registration

of significant co-morbidities, family history of cancer, and any congenital malformations in children diagnosed with cancer. Further, work is ongoing to coordinate ethical approvals, disseminate know-how on large-scale genetic analyses, and link national registries to further improve Nordic collaborations in these research areas. To achieve this, the working group brings together people with expertise in pediatric oncology, clinical genetics, epidemiology, bioinformatics, molecular biology, medical ethics, including several young researchers.

The 2nd meeting of the working group is planned for May 2016 in Copenhagen.

On behalf of the working group,

Vasilios Zachariadis
Stockholm, April 2016

Radiotherapy Working Group

Chair	Yasmin Lassen
Denmark	Yasmin Lassen
	Akmal Safwat
Finland	Kristiina Koskela
	Merja Korpela
	Satu Lehtinen
Iceland	Vacant
Norway	Petter Brandal
Sweden	Jonas Karlen
	Kristina Nilsson
	Ulla Martinsson
Lithuania	Vacant

The Nopho pediatric radiotherapy working group had its first meeting at the annual Nopho meeting in Oulu in 2015. The aims of the working group are to:

- build an active network and forum for Nordic pediatric radiation oncologists
- promote Nordic pediatric radiotherapy oncologist collaboration
- enhance focus on and knowledge about radiotherapy for our Nordic non-radiation pediatric oncologist colleagues
- enhance focus on pediatric radiotherapy among radiation oncologists
- aim at active radiotherapy oncologist participation in other NOPHO WGs
- discuss radiotherapy part of international protocols in which Nordic countries are involved
- arrange radiotherapy workshops with dedicated radiation therapy themes (such as delineation of target volumes and organs at risk)

In the actual working group, we have members from Denmark, Sweden, Finland and Norway, during the year contacts have been made to be able also to include members from Iceland and Lithuania.

At the first working group meeting, we have established an overview over how pediatric radiotherapy is organized in the different Nordic countries. In general children are in all represented countries discussed in MDT conferences and treated by dedicated clinical oncologists in different centers.

The treatment protocols in the different countries for the different diseases were discussed in details. Often the same treatment protocols are used.

Proton radiotherapy and the access to it for children from the Nordic countries was also a discussion point. In Sweden the Skandion clinic, a modern protonradiotherapy clinic, opened last year. Norway and Denmark have been sending children for proton radiotherapy abroad if indicated and if it does not imply treatment delays.

For 2016 the plan is to organize at the next working group meeting also a workshop for target delineation and treatment techniques about craniospinal irradiation.

We will also focus on education about pediatric radiation oncology and how pediatric radiation oncology can be represented in other Nopho multidisciplinary working groups.

The next working group meeting and the workshop will be organized at the annual meeting in Reykjavik.

Yasmin Lassen, for the Nopho Pediatric Radiation Oncology Working Group.

NOPHO/NOBOS Working Group on Ethics (WGE)

Denmark	Trine Brøner, nurse
	Gitte Petersen, nurse
	Astrid Sehested, physician
	Pernille Wendtland Edslev, physician
Finland	Kristian Juusola, nurse
	Satu Lehtinen, physician
Iceland	Sigrún Þóroddsdóttir, nurse
Norway	Hilde Frøland Hauge, nurse
	Heidi Glosli, physician
Sweden	Cecilia Bartholdson, nurse
	Anders Castor, physician
	Britt-Marie Frost, physician
	Sara Karlsson, nurse
	Pernilla Pergert, nurse (chair)
	Jennie Stigmar, nurse
	Lisa Törnudd, physician (secretary)

Most working groups in NOPHO are trying to gain knowledge through various treatment protocols in order to optimize what we can do in regards to cure. The NOPHO/NOBOS WGE was established in 2008 and is occupied by issues related to what we should do rather than what we can do. The aims of clinical ethics support include helping healthcare professionals to handle ethical issues and to reflect on what should be done in treatment and care. Clinical ethics support can be performed in various ways, for example, participating in ethics committees, facilitating ethics case reflections in the team, and offering ethics education.

The intention of the WGE is to be a Nordic competence group in clinical ethics that offers ethics support and puts the ethical questions within paediatric oncology on the agenda, by developing and disseminating knowledge and methods.

Organisation

The group meets, at a minimum, for two meetings per year. The 2-day meetings rotate between the countries whereas the 1-day meetings have been held in Copenhagen because proximity and easy accessibility for all members have been prioritized. This year the WGE have had two 2-day meetings. Most work is performed locally by the members.

Meetings of the WGE during the last year
 20-21 April 2015, Dragør, Denmark
 8-10 November 2015, Hurdal, Norway
 3-5 April 2016, Rimbo, Sweden

Upcoming meetings of the WGE
 20-22 November 2016, Helsinki, Finland
 26-28 March 2017, Dragør, Denmark

Funding

The WGE has received grants for 2015-2017 (PL2014-0003) from the Swedish Childhood

Cancer Foundation, the main funders of the group. Support for the rotating 2-day meetings is applied for from local foundations. The Danish Børnecancerfonden funded the 2-day meeting in Dragør and the Norwegian Childhood Cancer organisation Barnekreftforeningen funded the meeting in Hurdal.

Activities of the WGE during the last year

The group has worked with the Open Space method (<http://openspaceworld.org/wp2/>) during meetings to “identify and develop concrete ideas that members are prepared to invest time and energy on, together with one or more members of the group.” Open space groups have been working on several ideas including:

- An article about the legal context for paediatric patients
- A Nordic study on communication over language barriers, moral stress and the ethical climate in childhood cancer care
- A nationwide (Sweden) course in facilitating Ethics Case Reflection (ECR) sessions
- Guideline on ethical collaboration/team-work

Clinical ethics support activities

Local clinical ethics support performed by members includes:

- offering and facilitating ECR sessions in healthcare teams and/or in committees
- teaching ethics to nursing and medical professionals/students
- performing research projects in clinical ethics
- serving as members of national, regional or local clinical ethics committees/societies

Furthermore, members of the WGE have initiated and/or participated as members of clinical ethics committees in paediatrics, including:

- Clinical ethical committee, Pediatric Department, Oulu University Hospital, Finland
- Pediatric ethical committee, Skane University Hospital, Sweden
- Pediatric regional ethics committee, Östergötland, Sweden
- Clinical ethics committee of paediatrics, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Research activities

The WGE has been an expert group in a research project on communication over language barriers, moral stress and the ethical climate in Swedish paediatric oncology. A national cross-sectional survey has been performed with support from the members of the WGE and a dialogue and/or lectures about clinical ethics have been offered by the research group (WGE members) after the healthcare professionals have had the opportunity to complete the questionnaire. The plan is now to perform this study in the other Nordic countries and an application has been sent to the board of NOBOS and to the scientific committee of the NOPHO and it will be decided jointly by these boards if the study can be performed within the frameworks of these organisations.

International meetings/courses on ethics, attended by members in 2015

- Continued education: Facilitating moral case deliberation, VU medisch centrum (At the meeting in Dragør, Denmark) 20-21 April, 2015 (14 members)
- International Conference on Clinical Ethics and Consultation (ICCEC), NY, USA 20-22 May, 2015 (Castor, Pergert, Törnudd, Stigmar, Wendtland Edslev).
- 1st International Care Ethics (ICE) Observatory and 16th Nursing Ethics Conference, University of Surrey, Guildford, UK, 17-18 July, 2015, (Bartholdson, Pergert).
- Annual Intensive Course in Medical Ethics, Faculty of Medicine, Imperial College London, School of Professional Development, London, UK. 14-18 September, 2015 (Stigmar, Törnudd).
- Master Class: Ethics in Pediatric, University Medical Center Groningen, the Netherlands, 17-18 November, 2015 (Bartholdson, Pergert).

Abstracts on ethics presented at international conferences from the group or with group members as co-authors during 2015

- 47th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), Cape Town, South Africa, 8-11 October, 2015 – af Sandeberg, M, Lützén, K., Wen-

- emark, M., & **Pergert, P.** (2015) Cultural adaptation and validation of the moral distress scale to the pediatric oncology context. (SIOP Meeting Abstract) *Pediatric Blood & Cancer*, 62, (Suppl. 4), p.S196-197. (Oral presentation by Pergert)
- **Bartholdson, C.**, af Sandeberg, M., Lützén, K., Blomgren, K., & **Pergert, P.** (2015) Health care professionals perceptions of the pediatric hospital ethical climate in childhood cancer care. (SIOP Meeting Abstract) *Pediatric Blood & Cancer*, 62, (Suppl. 4), p.S194-195. (Oral presentation by Bartholdson)
 - **Bartholdson, C.**, Lützén, K., Blomgren, K., & **Pergert, P.** (2015) Consolidating care by clarifying perspectives: Health care professionals' experiences of ethics case reflection sessions. (SIOP Meeting Abstract) *Pediatric Blood & Cancer*, 62, (Suppl. 4), p.S195. (Oral presentation by Bartholdson)
 - **Froland Hauge, H.** Chair of a round table on ethical dilemmas at the nursing session.
 - International Conference on Clinical Ethics and Consultation (ICCEC), NY, USA 20-22 May, 2015
 - **Pergert, P.**, et al on behalf of the NOPHO/NOBOS Working Group on Ethics. A Nordic Platform for Clinical Ethics in Pediatric Oncology. (Oral presentation by Pergert)
 - 1st International Care Ethics (ICE) Observatory and 16th Nursing Ethics Conference, University of Surrey, Guildford, UK, 17-18 July, 2015
 - **Pergert, P.**, et al. on behalf of the NOPHO/NOBOS Working Group on Ethics. A Nordic Platform for Clinical Ethics in Pediatric Oncology. (Oral presentation by Pergert)
 - **Bartholdson, C.**, af Sandeberg, M., Lützén, K., Blomgren, K., & **Pergert, P.** Health care professionals perceptions of the pediatric hospital ethical climate in childhood cancer care. (Oral presentation by Bartholdson)
 - **Bartholdson, C.**, Lützén, K., Blomgren, K., & **Pergert, P.** Consolidating care by clarifying perspectives: Health care professionals' experiences of ethics case reflection sessions. (Oral presentation by Bartholdson)
- Publications on ethics from the group or with group members as co-authors during 2015
- Bartholdson, C., Lützén, K., Blomgren, K., & **Pergert, P.** (2015). Experiences of ethical issues when caring for children with cancer. *Cancer Nursing*, Mar-Apr;38(2):125-32.
 - Bartholdson, C., Lützén, K., Blomgren, K., & **Pergert, P.** (2015) Clarifying perspectives: ethics case reflection sessions in childhood cancer care. *Nursing Ethics*, Mar 3. [Epub ahead of print]
 - Bartholdson, C., af Sandeberg, M., Lützén, K., Blomgren, K., & **Pergert, P.** (2015) Healthcare professionals' perceptions of the ethical climate in paediatric cancer care. *Nursing Ethics*, Jun 26. [Epub ahead of print]
 - Uldall, P., Andersen, M., Greisen, G., Hagelund Hansen, B., Holte Kofoed, E., Bresson Ladegaard Knox, J., Nabe-Nielsen, H., **Petersen, G.**, Ploug T., & **Sehested, A.** (2015) Landets første klinisk etisk komite for pædiatri. *Ugeskrift for læger*.

On behalf of NOPHO/NOBOS Working Group on Ethics
Pernilla Pergert, Stockholm

NOPHO Pharmacists

Sweden	Ranaa El Edelbi	ranaa.el-edelbi@karolinska.se
	Joacim Götesson	joacim.gotesson@gmail.com
	Magnus Dahlander	magnus.dahlander@vgregion.se
	Mattias Paulsson	mattias.paulsson@akademiska.se
Finland	Taija Heikkinen	taija.heikkinen@hus.fi
	Sanna Veijalainen	sanna.veijalainen@tyks.fi
	Ulla Taipale	ulla.taipale@ppshp.fi
	Mari Vanhatalo	mari.vanhatalo@pshp.fi
Norway	Margrete Einen	margrete.einen@sav.no
	Gunn-Therese Lund Sørland	gunn-therese.lund.sorland@sav.no
Denmark	Anni Christensen	annichst@rm.dk

Changes in Group Composition

Mattias Paulsson, Uppsala, and Anni Christensen, Aarhus, joined our WG in December 2015. Anni Christensen withdrew from the WG in January 2016. Ranaa will be on maternity leave from May 2016 to May 2017 and Magnus Dahlander is appointed chair from March 2016 until the end of May 2017.

Meetings

The Pharmacists Working Group has had two physical meetings during 2015.

23rd May in Oulu (Finland) and 20th November in Oslo (Norway). In between these meeting we also had 9 short meetings via Lync/Skype.

Projects

The main focus of the working group is the development of an extravasation guideline. A first draft was available at the NOPHO Annual Meeting in Oulu and a revised draft was sent

to reviewers early in February 2016.

Ranaa and Magnus also prepared a presentation on “Conventional and liposomal Vincristine toxicity, effect and pharmacokinetics” which was presented at the NOPHO Pharmacology Group meeting February 9th 2016 in Copenhagen.

Magnus Dahlander
Chair of the NOPHO Pharmacists WG
Gothenburg, April 18, 2016

NOPHO Publications

Publications based on cooperative projects within NOPHO.

1983

Moe PJ. *Combined Nordic Meeting of Pediatric Hematology and Oncology*. Am J Hematol Oncol 1983; 4:438.

1986

Moe PJ, Hertz H, Ludvigsson J, Siimes M, Jonmundsson G. *Feilmedisinering hos barn – profylakse og terapi*. Nordisk Medicin 1986; 101:8-9.

1987

Gustafsson G, Garwicz S, Hertz H, Jonmundsson G, Johanesson G, Moe PJ, Salmi T, Seip M, Siimes MA, Yssing M and Åhström L for NOPHO. *A Population-based study of childhood acute lymphoblastic leukemia diagnosed from July 1981 through June 1985 in the five Nordic countries*. Acta Paediatr Scand 1987; 76: 781-788.

1989

Gustafsson G, Berglund G, Garwicz S, Hertz H, Jonmundsson G, Moe PJ, Salmi TT, Seip M, Siimes MA, Yssing M for NOPHO. *A population-based study of children with stanard risk acute lymphoblastic leukemia in the five Nordic countries*. Acta Paediatr Scand 1989; 78: 104-109.

Nygaard R, Moe PJ. *Outcome after cessation of therapy in childhood leukemia. A population-based Nordic study of 986 patients. I and II*. Acta Paediatr Scand 1989, Suppl. 354:1-24.

Nygaard R, Moe PJ, Brincker H, Clausen N, Nyman R, Perkkiö M, Eilertsen ME, Johansen OJ, Väre M, Brinch L, Siimes MA. *Late relapses after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. A population-based study from the Nordic countries*. Med Ped Oncol 1989;17:45-47.

Schmiegelow K, Siimes MA, Agertoft L, Berglund L, Storm-Mathiesen I, Andreassen M, Salmi TT, Nygaard R, Wiebe T, Kreuger A, Hayder S. *Radio-iodobenzylguanidine scintigraphy of neuroblastoma: Conflicting results, when compared with standard investigations*. Med Ped Oncol 1989;17:126-130.

1990

Clausen N, Garwicz S, Glomsten A, Jonmundsson G, Kruus S, Yssing M. *Medulloblastoma in Nordic children, I. Incidence and mortality*. Acta Pædiatr Scand 1990, suppl.371:5-11.

Jacobsen BB, Garwicz S, Glomstein A, Jonmundsson G, Kruus S, Yssing M. *Medulloblastoma in Nordic children. III. Long term growth and endocrine sequelae*. Acta Pædiatr Scand 1990;271:20-27.

Lie S, Berglund G, Gustafsson G, Jonmundsson G, Siimes M, Yssing M for NOPHO. *High dose ARA-C as a single agent consolidation therapy in childhood AML. In: Haematology and Blood Transfusion. Acute Leukemia II*. pp 215-221. Springer Verlag, 1990.

Yssing M, Garwicz S, Glomstein A, Jonmundsson G, Kruus S. *Medulloblastoma in Nordic children. II. Neurologic and social prognosis in long term survivors*. Acta Pædiatr Scand 1990, suppl.371:12-19.

1991

Kreuger A, Garwitz S, Hertz H, Jonmundsson G, Lanning M, Lie SO, Moe PJ, Salmi TT, Schroeder H, Siimes MA, Wesenberg F, Yssing M, Åhström L and Gustafsson G for NOPHO. *CNS disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. Prognostic factors and treatment results*. Pediatr Hem Oncol 1991; 8:291-299.

Lie SO on behalf of the Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *Progress in treatment of childhood*

leukemias. Eur J Cancer 1991; suppl.2:11.

Nygaard R. *Long-term survival in childhood leukemia. Relapses and late effects after completed therapy.* Thesis, University of Trondheim, Tapir, 1991.

Nygaard R, Clausen N, Siimes MA, Marky I, Skjeldestad FE, Kristinsson JR, Vuoristo A, Wegelius R, Moe PJ. *Reproduction following treatment for childhood leukemia: A population-based prospective cohort study of fertility and offspring.* Med Ped Oncol 1991;19:459-466.

Nygaard R, Garwicz S, Haldorsen T, Hertz H, Jonmundsson GK, Lanning M, Moe PJ. *Second malignant neoplasms in patients treated for childhood leukemia. A population-based cohort study from the Nordic countries.* Acta Pædiatr Scand 1991;80:1220-1228.

1992

Lanning M, Garwicz S, Hertz H, Jonmundsson G, Kreuger A, Lie SO, Moe PJ, Salmi TT, Schröder H, Siimes M, Wesenberg F, Yssing M, Åhström L and Gustafsson G for NOPHO. *Superior treatment results in girls with high risk acute lymphoblastic leukemia compared to boys.* Acta Paediatr Scand 1992; 81:66-68.

Lie Sverre and Gustafsson Göran on behalf of the Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *Progress in the treatment of childhood leukemias.* Review article Annals of Medicine 1992; 24:319-323.

1993

Siimes MA, Lie SO, Andersen O, Marky I, Rautonen J, Hertz H. *Prophylactic cranial irradiation increases the risk of testicular damage in adult males surviving ALL in childhood.* Med Ped Oncol 1993;21:117-121.

Olsen JH, Garwicz S, Hertz H, Jonmundsson G, Langmark F, Lanning M, Lie SO, Moe PJ, Möller T, Sankila R and Tullinius H. *Second malignant neoplasma after cancer in childhood or adolescence.* Br Med J 1993; 307: 1030-1036.

1994

Moell C, Marky I, Hovi L, Kristinsson J, Rix M, Moe PJ and Garwicz S. *Cerebral irradiation causes blunted pubertal growth in girls treated for acute leukemia.* Med Pediatr Oncol 1994;22:375-379.

1995

Schröder H, Garwicz S, Gustafsson G, Kristinsson J, Siimes MA and Wesenberg F on behalf of NOPHO. *Outcome after relapse in children with acute lymphoblastic leukemia.* Med Ped Onc 1995; 25:372-378.

Schmiegelow K, Schröder H, Gustafsson G, Kristinsson J, Glomstein A, Salmi T, and Wranne L for NOPHO. *Risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia is related to RBC methotrexate and mercaptopurine metabolites during maintenance chemotherapy.* Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. Journal Clin Oncol 1995; 13:345-351.

Marky I, Jonsson O, Kreuger A, Gustafsson G, Perkkio M, Schmiegelow K, Storm-Mathiesen I and Langmark F. *Childhood Non Hodgkin's Lymphoma (NHL) in the five Nordic countries. A five year population based study.* Am Journal Pediatr Hem/Onc.; 17(2): 163-166, 1995.

1996

Saarinen U, Mellander L, Nyström K, Ringden O, Schroeder H, Glomstein A and Gustafsson G for NOPHO. *Allogeneic bone marrow transplantation in first remission for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: A retrospective case-control study in the Nordic countries.* Bone Marrow Transplantation; 17 (3):357-363 1996.

Lie S, Jonmundsson G, Mellander L, Siimes MA, Yssing M and Gustafsson G on behalf of NOPHO. *A population based study of 272 children with acute myeloid leukemia treated on two consecutive protocols with different intensity: Best outcome in girls, infants and in children with Down's syndrom.* Br Journal of Hematology 1996; 94:82-88

Clausen N, Kreuger A, Salmi T, Storm-Mathisen I, Johannesson G. *Severe aplastic anaemia in the Nordic countries: a population based study of incidence, presentation, course, and outcome.* Arch Dis Child 1996;74: 319-22

Sankila R, Garwicz S, Olsen JH, Dollner H, Hertz H, Kreuger A, Langmark F, Lanning M, Moller T and Tulinius H. *Risk of subsequent malignant neoplasms among 1641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence. A population based cohort study in the five Nordic countries.* JCO, 1996;14(5):1442-46.

1997

Schmiegelow K, Glomstein A, Kristinsson J, Salmi T, Schroder H, Bjork O. *Impact of morning versus evening schedule for oral methotrexate and 6-mercaptopurine on relapse risk for children with acute lymphoblastic leukemia.* Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). J Ped Hematol Oncol, 1997;19(2):102-9.

Lie SO, Jonmundsson GK, Mellander L, Siimes MA, Yssing M, Gustafsson G. *Chemotherapy of acute myelocytic leukemia in children.* Ann N Y Acad Sci. 1997;824:84-90. Review.

1998

Gustafsson G, Lie SO. *Acute leukemias.* In: Cancer in children, clinical management, 4th edn. (ed PA Voute, C Kalifa, A Barrett). Oxford University Press, London, 1998, 99-118.

Sankila R, Olsen JH, Anderson H, Garwicz S, Glatte E, Hertz H, Langmark F, Lanning M, Möller T and Tulinius H. *Risk of cancer among offsprings of childhood-cancer survivors.* New Engl J Med, 1998;338:1339.

Gustafsson G, Kreuger A, Clausen N, Garwicz S, Kristinsson J, Lie SO, Moe PJ, Perkkio M, Yssing M and Saarinen-Pihkala U. *Intensified treatment of acute childhood lymphoblastic leukemia has improved prognosis, especially in non-high-risk patients: the Nordic experience of 2648 patients diagnosed between 1981 and 1996.* Acta Paediatr, 1998;87:1151-61.

Jahnukainen K, Salmi TT, Kristinsson J, Müller J, Madsen B, Gustafsson G. *The clinical indications for identical pathogenesis of isolated and non-isolated testicular relapse in acute lymphoblastic leukemia.* Acta Paediatr, 1998;87:638-643

1999

Schroeder H, Gustafsson G, Saarinen-Pihkala U, Glomstein A, Jonmundsson G, Nysom K, Ringden O and Mellander L. *Allogeneic bone marrow transplantation in second remission of childhood acute lymphoblastic leukemia: a population-based case control study from the Nordic countries.* Bone Marrow Transplant, 1999,Mar;23(6):555-560

2000

Garwicz S, Anderson H, Olsen JH, Dollner H, Hertz H, Jonmundsson G, Langmark F, Lanning M, Möller T, Sankila R, Tulinius H. *Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence: A population-based case-control study in the 5 nordic countries.* Int J Cancer 88: 672-678, 2000.

Möller TR, Garwicz S, Barlow L, Falck Winther J, Glatte E, Olafsdottir G, Olsen JH, Perfekt R, Ritvanen A, Sankila R, Tulinius H. *Decreasing late mortality among 5-year survivors of cancer in childhood and adolescence: A population-based study in the Nordic countries.* J Clin Oncol (in press).

Forestier E, Johansson B, Borgstrom G, Kerndrup G, Johansson J, Heim S. *Cytogenetic findings in a population-based series of 787 childhood acute lymphoblastic leukemias from the Nordic countries. The NOPHO Leukemia Cytogenetic Study Group.* Eur J Haematol. 2000 Mar;64(3):194-200.

Forestier E, Johansson B, Gustafsson G, Borgstrom G, Kerndrup G, Johansson J, Heim S. *Prognostic impact of karyotypic findings in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Nordic series comparing two treatment periods. For the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) Leukaemia Cytogenetic Study Group.* Br J Haematol. 2000 Jul;110(1):147-53.

Gustafsson G, Schmiegelow K, Forestier E, Clausen N, Glomstein A, Jonmundsson G, Mellander L, Mäkipernaa A, Nygaard R, Saarinen-Pihkala U-M. *Improving outcome through two decades in childhood ALL in the Nordic countries: the impact of high-dose methotrexate in the reduction of CNS irradiation*. Leukemia, 2000, 14: 2267-2275.

2001

Lie SO, Clausen N, Jonmundsson G, Mellander L, Siimes MA, Gustafsson G, on behalf of the Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *Early response to therapy is the strongest prognostic factor in childhood AML*. Acute Leukemias VIII. Prognostic and Treatment Strategies, Springer 2001; 499-507

Saarinen-Pihkala UM, Gustafsson G, Ringdén O. et al. *No disadvantage in outcome of using matched unrelated donors as compared with matched sibling donors for bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in second remission*. J Clin Oncol 19:3406-3414, 2001.

Möller TR, Garwicz S, Barlow L, Falck Winther J, Glatte E, Olafsdottir G, Olsen JH, Perfekt R, Ritvanen A, Sankila R, Tulinius H. *Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: A population-based study in the Nordic countries*. J Clin Oncol 19: 3173-81, 2001.

2002

T M Calero Moreno, G Gustafsson, S Garwicz, D Grandér, G K Jonmundsson, B-M Frost, A Mäkipernaa, O Rasool, E-R Savolainen, K Schmiegelow, S Söderhäll, Vetteranta, F Wesenberg, S Einhorn, M Heyman. *Deletion of the ink4-locus (the p16ink4a, p14ARF and ND p15ink4b genes) predicts relapse in children with ALL treated according to the Nordic Protocols NOPHO-86 and NOPHO-92*. Leukemia, 16, 2037-2045, 2002.

Nyvold C, Madsen HO, Ryder LP, Seyfarth J, Svejgaard A, Clausen N, Wesenberg F, Jonsson OG, Forestier E, Schmiegelow K. *Precise quantification of minimal residual disease at*

day 29 allows identification of children with acute lymphoblastic leukemia and an excellent outcome. Blood 2002; 99: 1253-1258.

2003

Seyfarth J, Madsen HO, Nyvold C, Ryder LP, Clausen N, Jonmundsson G, Wesenberg F, Schmiegelow K. *Post-induction residual disease in translocation t(12;21)-positive childhood ALL*. Med Ped Oncol 2003; 40: 82-7.

Kristensen T, Wesenberg F, Jonsson OG, Carlsen NT, Forestier E, Kirchhoff M, Lundsteen, Schmiegelow K. *High-resolution comparative genomic hybridisation yields a high detection rate of chromosomal aberrations in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Eur J Haem

Schmiegelow K, Bjork O, Glomstein A, Gustafsson G, Keiding N, Kristinsson J, Mäkipernaa A, Rosthoj S, Szumlanski C, Sorensen TM, Weinshilboum R. *Intensification of mercaptopurine/methotrexate maintenance chemotherapy may increase the risk of relapse for some children with acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Oncol 2003 Apr 1;21(7):1332-.

Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG, Elinder G, Wesenberg F, Henter JI, on behalf of the NOPHO ITP Working group and five national study groups. *Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A prospective Nordic study of an unselected cohort*. J Pediatr 2003;143:302-7.

Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, Jonmundsson G, Mellander L and Gustafsson G. *Treatment stratification based on initial in vivo response in acute myeloid leukaemia in children without Down's syndrome: results of NOPHO-AML trials*. Br J Haematol. 2003 Jul; 122(2): 217-

Frost BM, Nygren P, Gustafsson G, Forestier E, Jonsson OG, Kanerva J, Nygaard R, Schmiegelow K, Larsson R, Lönnnerholm G. *On behalf of NOPHO. Increased in vitro cellular drug resistance is related to poor outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic*

leukaemia. Br J Haematol 2003 Aug; 122(3):376-85.

Hjalgrim LL, Rostgaard K, Schmiegelow K, Soderhall S, Kolmannskog S, Vettenranta K, Kristinsson J, Clausen N, Melbye M, Hjalgrim H, Gustafsson G. *Age- and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries.* J Natl Cancer Inst. 2003 Oct 15; 95(20): 1539-44.

Guerin S, Dupuy A, Anderson H, Shamsaldin A, Svahn-Tapper G, Moller T, Quiniou E, Garwicz S, Hawkins M, Avril MF, Oberlin O, Chavaudra J, de Vathaire F. *Radiation dose as a risk factor for malignant melanoma following childhood cancer.* Eur J Cancer 39: 2379-86, 2003.

2004

Saarinen-Pihkala UM, Gustafsson G, Carlsen N, Flaegstad T, Glomstein A, Kristinsson J, Lanning M, Schroeder H, Mellander L on behalf of NOPHO. *Outcome of children with high-risk acute lymphoblastic leukemia (HR-ALL): Nordic results on an intensive regimen with restricted central nervous system irradiation.* Ped Blood Cancer 2004; 1: 16-26.

Frost BM, Forestier E, Gustafsson G, Nygren P, Hellebostad M, Jonsson OG, Kanerva J, Schmiegelow K, Larsson R, Lonnerholm G. *Translocation t(12;21) is related to in vitro cellular drug sensitivity to doxorubicin and etoposide in childhood acute lymphoblastic leukemia.* Blood. 2004 Oct 15;104(8):2452-7.

Garwicz S, Moller TR, Olsen JH, Sankila R; Association of the Nordic Cancer Registries; Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology: *Nordic studies on late effects of treatment of cancer in childhood and adolescence.* Acta Oncol. 43: 682-3, 2004.

Möller TR, Garwicz S, Perfekt R, Barlow L, Winther JF, Glatte E, Olafsdottir G, Olsen JH, Ritvanen A, Sankila R. *Late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: Differences between the Nordic countries.* Acta Oncol. 43: 711-8, 2004.

2005

Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG, Henter JI, on behalf of the NOPHO ITP Working Group. *Age-dependent differences in Nordic children with ITP (correspondence).* J Pediatr 2005;146:151-152.

Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, Tedgård U, Wesenberg F, Jonsson OG, Henter JI and Rosthøj S, on behalf of the NOPHO ITP Working Group and five national study groups. *Childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in the Nordic countries: Epidemiology and predictors of chronic disease.* Acta Pædiatrica 2005;94:178-184.

Frost BM, Forestier E, Gustafsson G, Nygren P, Hellebostad M, Jonmundsson G, Kanerva J, Schmiegelow K, Larsson R, Lonnerholm G; Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology. *Translocation t(1;19) is related to low cellular drug resistance in childhood acute lymphoblastic leukaemia.* Leukemia. 2005 Jan;19(1):165-9.

Zeller B, Gustafsson G, Forestier E, Abrahamsson J, Clausen N, Heldrup J, Hovi L, Jonmundsson G, Lie SO, Glomstein A, Hasle H; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). *Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study.* Br J Haematol. 2005 Mar;128(6):797-804.

Palle J, Frost BM, Forestier E, Gustafsson G, Nygren P, Hellebostad M, Jonsson OG, Kanerva J, Schmiegelow K, Larsson R, Lonnerholm G; on behalf of the Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology. *Cellular drug sensitivity in MLL-rearranged childhood acute leukaemia is correlated to partner genes and cell lineage.* Br J Haematol. 2005 Apr;129(2):189-98.

Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, on behalf the NOPHO ITP Working Group. *Factors predicting development of chronic disease in Nordic children with acute onset of idiopathic thrombocytopenic purpura.* Br J Haematol 2005.

Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, Jonmundsson G, Melander L, Siimes MA, Yssing M, Zeller B, Gustafsson G. *Long-term results in children with AML: NOPHO-AML study group – report of three consecutive trials.* Leukemia 2005; 19:2090-2100.

2006

Palle J, Frost BM, Peterson C, Gustafsson G, Hellebostad M, Kanerva J, Schmiegelow K, Lönnerholm G. *Doxorubicin pharmacokinetics is correlated to the effect of induction therapy in children with acute myeloid leukemia.* Anticancer Drugs 2006; 17:385-392.

Paulsson K, Bekassy AN, Olofsson T, Mitelman F, Johansson B, Panagopoulos I. *A novel and cytogenetically cryptic t(7;21)(p22;q22) in acute myeloid leukemia results in fusion of RUNX1 with the ubiquitin-specific protease gene USP42.* Leukemia 2006; 20:224-229.

Stentoft J, Hokland P, Østergaard M, Hasle H, Nyvold CG. *Minimal residual core binding factor AMLs by real time quantitative PCR - initial response to chemotherapy predicts event free survival and close monitoring of peripheral blood unravels the kinetics of relapse.* Leukemia Research 2006; 30:389-395.

Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Elinder G, Rosthøj S, on behalf of the NOPHO ITP working group. *Initial management of children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries.* Acta Paediatr 2006; 95(6):726-731.

Saarinén-Pihkala UM, Heilmann C, Winiarski J, Glomstein A, Abrahamsson J, Arvidson J, Békassy AN, Forestier E, Jonmundsson G, Schroeder H, Vettenranta K, Gustafsson G. *Pathways through relapses and deaths of children with acute lymphoblastic leukemia: Role of allogeneic stem-cell transplantation in Nordic data.* J Clin Oncol 24:5750-5762, 2006.

Palle J, Frost BM, Gustafsson G, Hellebostad M, Kanerva J, Liliemark E, Schmiegelow K, Lönnerholm G; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *Etoposide*

pharmacokinetics in children treated for acute myeloid leukemia. Anticancer Drugs. 2006 Oct;17(9):1087-94. Erratum in: Anticancer Drugs. 2010 Jan;21(1):129.

Abildgaard L, Ellebæk E, Gustafsson G, Abrahamsson J, Hovi L, Jonmundsson G, Zeller B, Hasle H. *Optimal treatment intensity in children with Down syndrome and myeloid leukaemia: data from 56 children treated on NOPHO-AML protocols and a review of the literature.* Annals of Hematology 85:275-280. 2006.

Forestier E, Schmiegelow K. *The incidence peaks of the childhood acute leukemias reflect specific cytogenetic aberrations.* J Ped Hematol Oncol, 28:486-95, 2006.

Hasle H, Lund B, Nyvold CG, Hokland P, Østergaard M. *WT1 gene expression in children with Down syndrome and transient myeloproliferative disorder.* Leukemia Research; 30: 543-540, 2006.

Paulsson K, Bekassy AN, Olofsson T, Mitelman F, Johansson B, Panagopoulos I. *A novel and cytogenetically cryptic t(7;21)(p22;q22) in acute myeloid leukemia results in fusion of RUNX1 with the ubiquitin-specific protease gene USP42.* Leukemia 2006; 20:224-22 9.

Stentoft J, Hokland P, Østergaard M, Hasle H, Nyvold CG. *Minimal residual core binding factor AMLs by real time quantitative PCR - initial response to chemotherapy predicts event free survival and close monitoring of peripheral blood unravels the kinetics of relapse.* Leukemia Research 2006; 30:389-395.

Svahn-Tapper G, Garwicz S, Anderson H, Shamsaldin A, De Vathaire F, Olsen JH, Døllner H, Hertz H, Jonmundsson G, Langmark F, Lanning M, Sankila R, Möller T. *Radiation dose and relapse are predictors for development of second malignant solid tumors after cancer in childhood and adolescence: A population-based case-control study in the five Nordic countries.* Acta Oncol. 45: 438-448, 2006.

Karrman K, Forestier E, Andersen MK, Autio K, Borgström G, Heim S, Heinonen K, Hovland R, Kerndrup G, Johansson B; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) and the NOPHO Leukaemia Cytogenetic Study Group (NLCSG). *High incidence of the ETV6/RUNX1 fusion gene in paediatric precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemias with trisomy 21 as the sole cytogenetic change: a Nordic series of cases diagnosed 1989-2005*. Br J Haematol. 2006 Nov;135(3):35

Skärby TV, Anderson H, Heldrup J, Kanerva JA, Seidel H, Schmiegelow K; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). *High leucovorin doses during high-dose methotrexate treatment may reduce the cure rate in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia. 2006 Nov;20(11):1955-62.

2007

Möller TR, Garwicz S, for the Nordic Childhood Cancer Cohort Study Group. *Mortality experiences among 15+ year survivors of childhood and adolescence cancers (Letter to the Editor)* Pediat Blood Cancer 48: 363, 2007.

Hawkins MM, Mertens AC, Möller TR, Garwicz S. *Suicide among survivors of childhood cancer (Letter to the Editor)*. J Clin Oncol 25: 731-2, 2007.

Abrahamsson J, Clausen N, Gustafsson G, Hovi L, Jonmundsson G, Zeller B, Forestier E, Heldrup J, Hasle H. *Improved outcome after relapse in children with acute myeloid leukaemia*. British Journal of Haematology 2007; 136: 229-236.

Hasle H, Alonzo TA, Auvrignon A, Behar C, Chang M, Creutzig U, Fischer A, Forestier E, Fynn A, Haas OA, Harbott J, Harrison CJ, Heerema NA, van den Heuvel-Eibrink MM, Kaspers GJ, Locatelli F, Noellke P, Polychronopoulou S, Ravindranath Y, Razzouk B, Reinhardt D, Savva NN, Stark B, Suciu S, Tsukimoto I, Webb DK, Wojcik D, Woods WG, Zimmermann M, Niemeyer CM, Raimondi SC. *Monosomy 7 and deletion 7q in children and adolescents with acute myeloid*

leukemia: an international retrospective study. Blood 2007; Feb 13;[Epub ahead of print]

Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthøj S, on behalf of the NOPHO ITP Working Group. *Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children*. Vaccine 2007; 26;25:1838-40.

Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Henter JI, Elinder G, Rosthøj S, on behalf of the NOPHO ITP Working Group. *Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity?* Arch Dis Child 2007; 92(8):704-707.

Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, Rajantie J, Jonsson OG on behalf of the NOPO ITP Working Group. *A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura*. Br J Haematol 2007;138:513-6.

Forestier E, Andersen MK, Autio K, Blennow E, Borgström G, Golovleva I, Heim S, Heinonen K, Hovland R, Johansson JH, Kerndrup G, Nordgren A, Rosenquist R, Swolin B, Johansson B; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO); Swedish Cytogenetic Leukemia Study Group (SCLSG); NOPHO Leukemia Cytogenetic Study Group (NLCSG). *Cytogenetic patterns in ETV6/RUNX1-positive pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: A Nordic series of 245 cases and review of the literature*. Genes Chromosomes Cancer. 2007 May;46(5):440-50.

Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, Hovi L, LeBlanc T, Szczepanski T, Ferster A, Janka G, Rubnitz J, Silverman L, Stary J, Campbell M, Li CK, Mann G, Suppiah R, Biondi A, Vora A, Valsecchi MG. *A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial*. Lancet 2007; 370: 240-250.

2008

Forestier E, Gauffin F, Andersen MK, Autio K, Borgström G, Golovleva I, Gustafsson B,

Heim S, Heinonen K, Heyman M, Hovland R, Johannsson JH, Kerndrup G, Rosenquist R, Schoumans J, Swolin B, Johannsson B, Nordgren A; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology; Swedish Cytogenetic Leukemia Study Group; NOPHO Leukemia Cytogenetic Study Group. *Clinical and cytogenetic features of pediatric dic(9;20)(p13.2;q11.2)-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemias: a Nordic series of 24 cases and review of the literature*. Genes Chromosomes Cancer. 2008 Feb;47(2):149-58. Review.

Forestier E, Heyman M, Andersen MK, Autio K, Blennow E, Borgström G, Golovleva I, Heim S, Heinonen K, Hovland R, Johannsson JH, Kerndrup G, Nordgren A, Rosenquist R, Swolin B, Johannsson B; Nordic Society of Paediatric Haematology, Oncology (NOPHO); Swedish Cytogenetic Leukaemia Study Group (SCLSG); NOPHO Leukaemia Cytogenetic Study Group (NLCSG). *Outcome of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO-ALL-1992 protocol: frequent late relapses but good overall survival*. Br J Haematol. 2008 Mar;140(6):665-72.

Lönnerholm G, Frost BM, Behrendtz M, Abrahamsson J, Forestier E, Castor A, Heyman M, Uges DR, de Graaf SS. *Vincristine pharmacokinetics is related to clinical outcome in children with standard risk acute lymphoblastic leukemia*. Br J Haematol. 2008 Aug;142(4):616-21.

2009

Lönnerholm G, Frost BM, Söderhäll S, de Graaf SS. *Vincristine pharmacokinetics in children with Down syndrome*. Pediatr Blood Cancer. 2009 Jan;52(1):123-5.

Lönnerholm G, Nordgren A, Frost BM, Jonsen OG, Kanerva J, Nygaard R, Schmiegelow K, Larsson R, Forestier E. *Dic(9;20)(p13;q11) in childhood acute lymphoblastic leukaemia is related to low cellular resistance to asparaginase, cytarabine and corticosteroids*. Leukemia. 2009 Jan;23(1):209-12.

Lönnerholm G, Thörn I, Sundström C, Frost BM, Abrahamsson J, Behrendtz M, Heldrup J, Jacobsson S, Li A, Olofsson T, Porwit A, Söderhäll S, Larsson R, Forestier E. *In vitro cellular drug sensitivity at diagnosis is correlated to minimal residual disease at end of induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Leuk Res. 2009 Jan;33(1):46-53.

Milani L, Lundmark A, Nordlund J, Kiialainen A, Flaegstad T, Jonmundsson G, Kanerva J, Schmiegelow K, Gunderson KL, Lönnerholm G, Syvänen AC. *Allele-specific gene expression patterns in primary leukemic cells reveal regulation of gene expression by CpG site methylation*. Genome Res. 2009 Jan;19(1):1-11.

Schmiegelow K, Forestier E, Kristinsson J, Söderhäll S, Vettenranta K, Weinshilboum R, Wesenberg F; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *Thiopurine methyltransferase activity is related to the risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-92 study*. Leukemia. 2009 Mar;23(3):557-64.

Schmiegelow K, Al-Modhwahi I, Andersen MK, Behrendtz M, Forestier E, Hasle H, Heyman M, Kristinsson J, Nersting J, Nygaard R, Svendsen AL, Vettenranta K, Weinshilboum R. *Methotrexate/6-mercaptopurine maintenance therapy influences the risk of a second malignant neoplasm after childhood acute lymphoblastic leukemia - results from the NOPHO ALL-92 study*. Blood. 2009 Feb 17.

Lönnerholm G, Valsecchi MG, De Lorenzo P, Schrappe M, Hovi L, Campbell M, Mann G, Janka-Schaub G, Li CK, Stary J, Hann I, Pieters R. *Pharmacokinetics of high-dose methotrexate in infants treated for acute lymphoblastic leukemia. Interfant-99 study group*. Pediatr Blood Cancer. 2009 May;52(5):596-601.

Schmiegelow K, Heyman M, Kristinsson J, Mogensen UB, Rosthøj S, Vettenranta K, Wesenberg F, Saarinen-Pihkala U. *Oral methotrexate/6-mercaptopurine may be superior to a multi-drug LSA2L2 maintenance therapy for higher risk childhood acute*

lymphoblastic leukemia. J Ped Hematol Oncol (In press).

Schmiegelow K, Al-Modhawi I, Andersen MK, Berendtz M, Forestier E, Hasle H, Heyman M, Kristinsson J, Nersting J, Nygaard R, Svendsen AL, Vettenranta K, Weinshilboum R. *Could mutations in the hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase gene induced by thiopurine therapy promote the development of second malignant neoplasms?.* Blood (In press).

Olsen JH, Möller T, Anderson H, Langmark F, Sankila R, Tryggvadóttir L, Falck Winther J, Rechnitzer C, Jonmundsson G, Christensen J, Garwicz S. *Lifelong cancer incidence in 47 697 patients treated for childhood cancer in the Nordic countries*. JNCI 101: 2009, In press.

Bjorklund E, Matinlahti I, Tierens A, Axelsson S, Forestier E, Jacobsson S et al. *Quality control of flow cytometry data analysis for evaluation of minimal residual disease in bone marrow from acute leukemia patients during treatment*. J Pediatr Hematol Oncol 2009; 31:406-1.

Van der Linden M, Valsecchi MG, De Lorenzo P, Möricke A, Janka G, Leblanc TM, Felice M, Biondi A, Campbell M, Hann I, Rubnitz JE, Stary J, Szczepanski T, Vora A, Ferster A, Hovi L, Silverman LB and Pieters R. *Outcome of congenital acute lymphoblastic leukaemia treated on the Interfant-99 protocol*. Blood 2009; 114: 3764-3768.

2010

Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, Heyman M, Kristinsson J, Söderhäll S, Taskinen M; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia 2010; 24:345-54.

Schmiegelow K, Heyman M, Gustafsson G, Lausen B, Wesenberg F, Kristinsson J, Vettenranta K, Schroeder H, Forestier E, Rosthøj S. *The degree of myelosuppression during maintenance therapy of adolescents with*

B-lineage intermediate risk acute lymphoblastic leukemia predicts risk of relapse. Leukemia 2010; 24:715-20.

Molgaard-Hansen L, Möttönen M, Glosli H, Jonmundsson GK, Abrahamsson J, Hasle H. *Early and treatment-related deaths in childhood acute myeloid leukemia in the Nordic countries: 1984-2003*. Br J Haematol 2010; 151: 147-159.

Mann G, Attarbaschi A, Peters C, Schrappe M, Lorenzo P De, Hann I, Rossi G De, Felice M, Lausen B, LeBlanc T, Szczepanski T, Ferster A, Janka-Schaub G, Rubnitz J, Silverman L B, Stary J, Campbell M, Li C K, Suppiah R, Biondi A, Vora A, Valsecchi MG and Pieters R on behalf of the Interfant-99 Study Group. *Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia - Results from the Interfant-99 Study*. Blood 2010; 116 (15):2644-2650.

2011

Molgaard-Hansen L, Glosli H, Jahnukainen K, Jarfelt M, Jónmundsson GK, Malmros-Svennilson J, Nysom K, Hasle H; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. *Quality of health in survivors of childhood acute myeloid leukemia treated with chemotherapy only: a NOPHO-AML study*. Pediatr Blood Cancer. 2011 Dec 15;57(7):1222-9.

Staffas A, Kanduri M, Hovland R, Rosenquist R, Ommen HB, Abrahamsson J, Forestier E, Jahnukainen K, Jónsson ÓG, Zeller B, Palle J, Lönnerholm G, Hasle H, Palmqvist L, Ehrencrona H; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *Presence of FLT3-ITD and high BAALC expression are independent prognostic markers in childhood acute myeloid leukemia*. Blood. 2011 Nov 24;118(22):5905-13.

Andersen MK, Autio K, Barbany G, Borgström G, Cavelier L, Golovleva I, Heim S, Heinonen K, Hovland R, Johannsson JH, Johannsson B, Kjeldsen E, Nordgren A, Palmqvist L, Forestier E. *Paediatric B-cell*

precursor acute lymphoblastic leukaemia with t(1;19)(q23;p13): clinical and cytogenetic characteristics of 47 cases from the Nordic countries treated according to NOPHO protocols. Br J Haematol. 2011 Oct;155(2):235-43.

Frandsen TL, Abrahamsson J, Lausen B, Vettenranta K, Heyman M, Behrentz M, Castor A, Wehner PS, Frost BM, Andersen EW, Schmiegelow K. *Individualized toxicity-titrated 6-mercaptopurine increments during high-dose methotrexate consolidation treatment of lower risk childhood acute lymphoblastic leukaemia. A Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) pilot study.* Br J Haematol. 2011 Oct;155(2):244-7.

Schmiegelow K. *Epidemiology of therapy-related myeloid neoplasms after treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia in the nordic countries.* Mediterr J Hematol Infect Dis. 2011;3(1):e2011020.

Lund B, Åsberg A, Heyman M, Kanerva J, Harila-Saari A, Hasle H, Söderhäll S, Jónsson ÓG, Lydersen S, Schmiegelow K; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia.* Pediatr Blood Cancer. 2011 Apr;56(4):551-9.

Zachariadis V, Gauffin F, Kuchinskaya E, Heyman M, Schoumans J, Blennow E, Gustafsson B, Barbany G, Golovleva I, Ehrencrona H, Cavelier L, Palmqvist L, Lönnerholm G, Nordenskjöld M, Johansson B, Forestier E, Nordgren A; Nordic Society of Pediatric Hematology, Oncology (NOPHO); Swedish Cytogenetic Leukemia Study Group (SCLSG). *The frequency and prognostic impact of dic(9;20)(p13.2;q11.2) in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-2000 trial.* Leukemia. 2011 Apr;25(4):622-8.

Molgaard-Hansen L, Möttönen M, Glosli H, Jónmundsson GK, Abrahamsson J, Hasle H; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). *Treatment-related deaths in second complete remission in childhood acute myeloid leukaemia.* Br J Haematol.

2011 Mar;152(5):623-30.

Kuchinskaya E, Heyman M, Nordgren A, Söderhäll S, Forestier E, Wehner P, Vettenranta K, Jonsson O, Wesenberg F, Sahlén S, Nordenskjöld M, Blennow E. *14. Interphase fluorescent in situ hybridization deletion analysis of the 9p21 region and prognosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from a prospective analysis of 519 Nordic patients treated according to the NOPHO-ALL 2000 protocol.* Br J Haematol. 2011 Mar;152(5):615-22.

Abrahamsson J, Forestier E, Heldrup J, Jahnukainen K, Jónsson OG, Lausen B, Palle J, Zeller B, Hasle H. *Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate.* J Clin Oncol. 2011 Jan 20;29(3):310-5.

Vaitkevičienė G, Forestier E, Hellebostad M, Heyman M, Jonsson OG, Lähteenmäki PM, Rosthoej S, Söderhäll S, Schmiegelow K; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). *High white blood cell count at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia: biological background and prognostic impact. Results from the NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies.* Eur J Haematol. 2011 Jan;86(1):38-46.

Wlodarski MW, Mötter J, Gorr TA, Olk-Batz C, Hasle H, Dworzak M, Niemeyer CM, Flotho C. *Abnormal promoter DNA methylation in juvenile myelomonocytic leukemia is not caused by mutation in DNMT3A.* Blood 2011; 118: 4490-4491.

Hasle H, Niemeyer CM. *Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children.* British Journal of Haematology 2011; 154: 185-195.

Gustafsson B, Hellebostad M, Ifversen M, Sander B, Hasle H. *Acute respiratory failure in 3 children with juvenile myelomonocytic leukemia.* Journal of Pediatric Hematology & Oncology 2011; 33: e363-e367.

Olk-Batz C, Poetsch AR, Nöllke P, Claus R, Zucknick M, Sandrock I, Witte T, Strahm B, Hasle H, Zecca M, Stary J, Bergstraesser E, De Moerloose B, Trebo M, van den Heuvel-Eibrink MM, Wojcik D, Locatelli F, Plass C, Niemeyer CM, Flotho C. *Aberrant DNA methylation characterizes juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) with poor outcome.* Blood 2011; 117: 4871-4880.

2012

Garwicz S, Anderson H, Olsen JH, Falck Winther J, Sankila R, Langmark F, Tryg-gvadóttir L, Möller TR; for the Association of the Nordic Cancer Registries (ANCR) and the Nordic Society for Pediatric Hematology Oncology (NOPHO). *Late and very late mortality in 5-year survivors of childhood cancer: Changing pattern over four decades-Experience from the Nordic countries.* Int J Cancer. 2012 Oct 1;131(7):1659-66

Hasle H, Abrahamsson J, Forestier E, Ha SY, Heldrup J, Jahnukainen K, Jónsson ÓG, Lausen B, Palle J, Zeller B; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). *Gemtuzumab ozogamicin as post-consolidation therapy does not prevent relapse in children with AML: results from NOPHO-AML 2004.* Blood. 2012 Aug 2;120(5):978-84.

Barbany G, Andersen MK, Autio K, Borgström G, Franco LC, Golovleva I, Heim S, Heinonen K, Hovland R, Johansson B, Johannsson JH, Kjeldsen E, Nordgren A, Palmqvist L, Forestier E; on behalf of the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO), the Swedish Cytogenetic Leukaemia Study Group (SCLSG) and the NOPHO Leukaemia Cytogenetic Study Group (NLCSG). *Additional aberrations of the ETV6 and RUNX1 genes have no prognostic impact in 229 t(12;21)(p13;q22)-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemias treated according to the NOPHO-ALL-2000 protocol.* Leuk Res. 2012 Jul;36(7):936-8.

Rosthøj S, Rajantie J, Treutiger I, Zeller B, Tedgård U, Henter JI; on behalf of the NOPHO ITP Working Group. *Duration and morbidity of chronic immune thrombocyto-*

penic purpura in children: Five-year follow-up of a Nordic cohort. Acta Paediatr. 2012 Jul;101(7):761-6.

Rosthøj S, Keiding N, Schmiegelow K. *Estimation of dynamic treatment strategies for maintenance therapy of children with acute lymphoblastic leukaemia: an application of history-adjusted marginal structural models.* Stat Med. 2012 Feb 28;31(5):470-88.

Levensen M, Shabaneh D, Bohnstedt C, Haila-Saari A, Jonsson OG, Kanerva J, Lindblom A, Lund B, Andersen EW, Schmiegelow K; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). *Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis during maintenance therapy influences methotrexate/6-mercaptopurine dosing but not event-free survival for childhood acute lymphoblastic leukemia.* Eur J Haematol. 2012 Jan;88(1):78-86.

Hirabayashi S, Flotho C, Moetter J, Heuser M, Hasle H, Gruhn B, Klingebiel T, Thol F, Schlegelberger B, Baumann I, Strahm B, Stary J, Locatelli F, Zecca M, Bergstraesser E, Dworzak M, van den Heuvel-Eibrink MM, De Moerloose B, Ogawa S, Niemeyer CM, Wlodarski MW. *Spliceosomal gene aberrations are rare, coexist with oncogenic mutations, and are unlikely to exert a driver effect in childhood MDS and JMML.* Blood 2012; 119; e96-e99.

Baumann, I., Fuhrer, M., Behrendt, S., Campr, V., Csomor, J., Furlan, I., de Haas, V., Kerndrup, G., Leguit, R.J., De Paepe, P., Noellke, P., Niemeyer, C. & Schwarz, S. (2012) *Morphological differentiation of severe aplastic anaemia from hypocellular refractory cytopenia of childhood: reproducibility of histopathological diagnostic criteria.* Histopathology 2012; 61: 10-17.

Raja R, Schmiegelow K, Frandsen T. *Asparaginase-associated pancreatitis in children.* Br J Haematol 2012;159:18-27.v

2013

Wareham NE, Heilmann C, Abrahamsson J, Forestier E, Gustafsson B, Ha SY, Heldrup J, Jahnukainen K, Jónsson OG, Lausen B, Palle

J, Zeller B, Hasle H. *Outcome of poor response paediatric AML using early SCT*. Eur J Haematol. 2013 Mar;90(3):187-94.

Ofverholm I, Tran AN, Heyman M, Zachariadis V, Nordenskjöld M, Nordgren A, Barbany G. *Impact of IKZF1 deletions and PAX5 amplifications in pediatric B-cell precursor ALL treated according to NOPHO protocols*. Leukemia. 2013 Mar 29. doi: 10.1038/leu.2013.92. [Epub ahead of print]

Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Bernell P, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, Holm MS, Hulegårdh E, Klausen TW, Marquart HV, Jónsson OG, Nielsen OJ, Paulsen PQ, Taskinen M, Vaitkeviciene G, Vettenranta K, Åsberg A, Schmiegelow K. *Risk group assignment differs for children and adults 1–45 years with acute lymphoblastic leukemia treated by the NOPHO ALL-2008 protocol*. Eur J Haematol 2013; 90: 404-12.

Bohnstedt C, Levinsen M, Rosthøj S, Zeller B, Taskinen M, Hafsteinsdóttir S, Björgevinsdóttir H, Heyman M, Schmiegelow K. *Physicians compliance during maintenance therapy in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia. 2013 Apr;27(4):866-70.

Johannsen KH, Handrup MM, Lausen B, Schröder H, Hasle H. *High frequency of streptococcal bacteraemia during childhood AML therapy irrespective of dose of cytarabine*. Pediatr Blood Cancer. 2013 Jul;60(7):1154-60.

Attarbaschi A, Mann G, Rosolen A, Horibe K, Uyttebroeck A, Beishuizen A, Niggli F, Csoka M, Krenova Z, Mellgren K, Kabickova E, Chaing A, Reiter A, Williams D and Burkhardt B. *Children and adolescents with follicular lymphoma (FL) have an excellent prognosis with limited chemotherapy or with a “watch and wait” strategy after complete resection*. Ann Hematol. 2013 Nov;92(11):1537-1541

Rasmussen MM, Christensen RH, Gregers J, Heldrup J, Nersting J, Schmiegelow K. *Can SLC19A1 80G>A polymorphisms predict risk of extremely delayed MTX-excretion after high*

dose Methotrexate? J Ped Hematol Oncol 2013; 35: 417-8.

Wennerstrand P, Mårtensson LG, Söderhäll S, Zimdahl A, Appell ML. *Methotrexate binds to recombinant thiopurine S-methyltransferase and inhibits enzyme activity after high-dose infusions in childhood leukaemia*. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Sep;69(9):1641-9.

Paulsson K, Forestier E, Andersen MK, Autio K, Barbany G, Borgström G, Cavelier L, Golovleva I, Heim S, Heinonen K, Hovland R, Johannsson JH, Kjeldsen E, Nordgren A, Palmqvist L, Johansson B; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO); Swedish Cytogenetic Leukemia Study Group (SCLSG); NOPHO Leukemia Cytogenetic Study Group (NLCSG). *High modal number and triple trisomies are highly correlated favorable factors in childhood B-cell precursor high hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia treated according to the NOPHO ALL 1992/2000 protocols*. Haematologica. 2013 Sep;98(9):1424-32

Vaitkeviciene G, Heyman M, Jonsson OG, Lausen B, Harila-Saari A, Stenmarker M, Taskinen M, Zvirblis T, Asberg A, Groth-Pedersen L, Rageliene L, Schmiegelow K. *Early morbidity and mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia with very high white blood cell count*. Leukemia 2013; 27: 2259-62

Ebbesen MS, Nersting J, Jacobsen JH, Frandsen TL, Vettenranta K, Abramsson J, Wesenberg F, Schmiegelow K. *Incorporation of 6-thioguanine nucleotides into DNA during maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia – the influence of thiopurine methyltransferase genotypes*. J Clin Pharmacol 2013; 53: 670-4.

Aalbers AM, van den Heuvel-Eibrink MM, de Haas V, Te Marvelde JG, de Jong AX, van der Burg M, Dworzak M, Hasle H, Locatelli F, De Moerloose B, Schmugge M, Stary J, Zecca M, Zwaan CM, van de Loosdrecht AA, van Dongen JJ, Niemeyer CM, van der Velden VH. *Applicability of a reproducible*

flow cytometry scoring system in the diagnosis of refractory cytopenia of childhood. Leukemia. 2013; 27: 1923-1925

Molgaard-Hansen L, Skou AS, Juul A, Glosli H, Jahnukainen K, Jarfelt M, Jónmundsson GK, Malmros J, Nysom K, Hasle H; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. *Pubertal development and fertility in survivors of childhood acute myeloid leukemia treated with chemotherapy only: a NOPHO-AML study.* Pediatr Blood Cancer. 2013 Dec;60(12):1988-95.

2014

Frandsen TL, Heyman M, Abrahamsson J, Vettenranta K, Åsberg A, Vaitkeviciene G, Pruunsild K, Toft N, Helt L, Bach KE, Schmiegelow K. *Complying with the European Clinical Trials Directive while surviving the administrative pressure - an alternative approach to toxicity registration in a cancer trial.* Eur J Cancer 2014; 50: 251-9.

Levensen M, Taskinen M, Abrahamsson J, Forestier E, Frandsen TL, Harila-Saari A, Heyman M, Jonsson OG, Lähtenmäki PM, Lausen B, Vaitkeviciene G, Asberg A, Schmiegelow K; on behalf of the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). *Clinical features and early treatment response of central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia.* Pediatr Blood Cancer. 2014 Feb 12. doi: 10.1002/pbc.24981. [Epub ahead of print]

Raja RA, Schmiegelow K, Albertsen BK, Prunsild K, Zeller B, Vaitkeviciene G, Abrahamsson J, Heyman M, Taskinen M, Harila-Saari A, Kanerva J, Frandsen TL. *Asparaginase associated Pancreatitis in Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia in the NOPHO ALL2008 Protocol.* Br J Haematol 2014; 165: 126-33.

Fogelstrand L, Staffas A, Wasslavik C, Sjögren H, Söderhäll S, Frost BM, Forestier E, Degerman S, Behrendtz M, Heldrup J, Karrman K, Johansson B, Heyman M, Abrahamsson J, Palmqvist L. *Prognostic implications of mutations in NOTCH1 and FBXW7*

in childhood T-ALL treated according to the NOPHO ALL-1992 and ALL-2000 protocols. Pediatr Blood Cancer. 2014 Mar;61(3):424-30.

Sandahl JD, Kjeldsen E, Abrahamsson J, Ha SY, Heldrup J, Jahnukainen K, Jónsson OG, Lausen B, Palle J, Zeller B, Forestier E, Hasle H. *Ploidy and clinical characteristics of childhood acute myeloid leukemia: A NOPHO-AML study.* Genes Chromosomes Cancer. 2014 Aug;53(8):667-75.

Aalbers AM, van der Velden VH, Yoshimi A, Fischer A, Noellke P, Zwaan CM, Baumann I, Beverloo HB, Dworzak M, Hasle H, Locatelli F, De Moerloose B, Gohring G, Schmugge M, Stary J, Zecca M, Langerak AW, van Dongen JJ, Pieters R, Niemeyer CM, van den Heuvel-Eibrink MM. *The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in refractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS.* Leukemia 2014; 28: 189-192.

Vaitkeviciene G, Matuzeviciene R, Stoškus M, Žvirblis T, Ragelienė L, Schmiegelow K. *Cure rates of childhood acute lymphoblastic leukemia in Lithuania and the benefit of joining international treatment protocol.* Medicina (Kaunas). 2014;50(1):28-36.

Yoshimi A, van den Heuvel-Eibrink MM, Baumann I, Schwarz S, Simonitsch-Klupp I, de Paepe P, Campr, V, Birk Kerndrup G, O'Sullivan M, Devito R, Leguit R, Hernandez M, Dworzak M, de Moerloose B, Stary J, Hasle H, Smith OP, Zecca M, Catala A, Schmugge M, Locatelli F, Fuhrer M, Fischer A, Guderle A, Nollke P, Strahm B, Niemeyer CM. *Comparison of horse and rabbit anti-thymocyte globulin in immunosuppressive therapy for refractory cytopenia of childhood.* Haematologica 2014 in press.

Henriksen LT, Nersting J, Raja RA, Frandsen TL, Rosthøj S, Schröder H, Albertsen BK; on behalf of the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) group. *Cerebrospinal fluid asparagine depletion during pegylated asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukaemia*

mia. Br J Haematol. 2014 Apr 5. doi: 10.1111/bjh.12865. [Epub ahead of print]

Hersby DS, Sehested A, Kristensen K, Schmiegelow K. *T-cell ALL in Ataxia Telangiectasia Cured With Only 7 Weeks of Anti-leukemic Therapy*. J Pediatr Hematol Oncol. 2014 Mar 21. [Epub ahead of print]

Clemmensen KK, Christensen RH, Shabaneh DN, Harila-Saari A, Heyman M, Jonsson OG, Wesenberg F, Rosthøj S, Schmiegelow K; Nordic Society of Pediatric Hematology, Oncology (NOPHO). *The circadian schedule for childhood acute lymphoblastic leukemia maintenance therapy does not influence event-free survival in the NOPHO ALL92 protocol*. Pediatr Blood Cancer. 2014 Apr;61(4):653-8.

Levinsen M, Rotevatn EØ, Rosthøj S, Nersting J, Abrahamsson J, Appell ML, Bergan S, Bechensteen AG, Harila-Saari A, Heyman M, Jonsson OG, Maxild JB, Niemi M, Söderhäll S, Schmiegelow K; Nordic Society of Paediatric Haematology, Oncology (NOPHO). *Pharmacogenetically based dosing of thiopurines in childhood acute lymphoblastic leukemia: Influence on cure rates and risk of second cancer*. Pediatr Blood Cancer. 2014 May;61(5):797-802.

Bartuma K, Pal N, Kosek S, Holm S, All-Ericsson C. *A 10-year experience of outcome in chemotherapy-treated hereditary retinoblastoma*. Acta Ophthalmol. 2014 Aug;92(5):404-11.

Skou AS, Glosli H, Jahnukainen K, Jarfelt M, Jónmundsson GK, Malmros-Svennilson J, Nysom K, Hasle H. *Renal, gastrointestinal, and hepatic late effects in survivors of childhood acute myeloid leukemia treated with chemotherapy only--a NOPHO-AML study*. Pediatr Blood Cancer. 2014 Sep;61(9):1638-43.

2015

Henriksen LT, Harila-Saari A, Ruud E, Abrahamsson J, Pruunsild K, Vaitkeviciene G, Jónsson ÓG, Schmiegelow K, Heyman M, Schröder H, Albertsen BK; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) group. *PEG-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia in*

the NOPHO ALL2008 protocol. Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 427-33.

Vang SI, Schmiegelow K, Frandsen T, Rosthøj S, Nersting J. *Mercaptopurine metabolite levels are predictors of bone marrow toxicity following high-dose methotrexate therapy of childhood acute lymphoblastic leukaemia*. Cancer Chemother Pharmacol 2015 (In press).

Henriksen LT, Schmiegelow K, Frandsen TL, Wehner PS, Schröder H, Albertsen BK. *On behalf of the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. Prolonged up-front PEG-asparaginase treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol - pharmacokinetics and antibody formation*. Ped Blood Cancer 2015 (In press).

Nina Toft, Henrik Birgens, Jonas Abrahamsson, Laimonas Griskevicius, Helene Hallböök, Mats Marshall Heyman, Tobias Klausen, Ólafur Gísli Jónsson, Katrin Palk, Kaie Pruunsild, Petter Quist-Poulsen, Goda Vaitkeviciene, Kim Vettenranta, Ann Asberg, Louise Rold Helt, Thomas Frandsen, Kjeld Schmiegelow. *Toxicity profile and treatment delays in NOPHO ALL2008 – comparing adults and children with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia*. Eur J Haematol. 2015 Apr 13.

Ranta S, Tuckuviene R, Mäkipernaa A, Albertsen BK, Frisk T, Tedgård U, Jónsson ÓG, Pruunsild K, Gretenkort Andersson N, Winther Gunnes M, Saulyte Trakymiene S, Frandsen T, Heyman M, Ruud E, Helgestad J. *Cerebral sinus venous thromboses in children with acute lymphoblastic leukaemia - a multi-centre study from the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology*. Br J Haematol. 2015 Feb;168 (4):547-52.

Sandahl JD, Kjeldsen E, Abrahamsson J, Ha SY, Heldrup J, Jahnukainen K, Jónsson ÓG, Lausen B, Palle J, Zeller B, Forestier E, Hasle H. *The applicability of the WHO classification in paediatric AML. A NOPHO-AML study*. Br J Haematol. 2015 Mar 29.

- Niemeyer CM, Loh ML, Cseh A, Cooper T, Dvorak CC, Chan R, Xicoy B, Germing U, Kojima S, Manabe A, Dworzak M, De Moerloose B, Starý J, Smith OP, Masetti R, Catala A, Bergstraesser E, Ussowicz M, Fabri O, Baruchel A, Cavé H, Zwaan M, Locatelli F, Hasle H, van den Heuvel-Eibrink MM, Flotho C, Yoshimi A. *Criteria for evaluating response and outcome in clinical trials for children with juvenile myelomonocytic leukemia*. Haematologica. 2015; 100: 17-22.
- Aalbers AM, van den Heuvel-Eibrink MM, Baumann I, Dworzak M, Hasle H, Locatelli F, De Moerloose B, Schmugge M, Mejstrikova E, Nováková M, Zecca M, Zwaan CM, Te Marvelde JG, Langerak AW, van Dongen JJ, Pieters R, Niemeyer CM, van der Velden VH. *Bone marrow immunophenotyping by flow cytometry in refractory cytopenia of childhood*. Haematologica 2015;100:315-23.
- Cseh A, Niemeyer CM, Yoshimi A, Dworzak M, Hasle H, van den Heuvel-Eibrink MM, Locatelli F, Masetti R, Schmugge M, Groß-Wielsch U, Candás A, Kulozik AE, Olcay L, Suttorp M, Furlan I, Strahm B, Flotho C. *Bridging to transplant with azacitidine in juvenile myeloproliferative leukemia: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group*. Blood 2015; 125: 2311-3.
- Bartholdson C, Lützén K, Blomgren K, Pergert P. *Experiences of ethical issues when caring for children with cancer*. Cancer Nursing, 2015 Mar-Apr;38(2):125-32.
- Bartholdson C, Lützén K, Blomgren K, Pergert P. *Clarifying perspectives: ethics case reflection sessions in childhood cancer care*. Nursing Ethics, 2015 Mar 3. [Epub ahead of print]
- Bartholdson C, af Sandeberg M, Lützén, K, Blomgren K, Pergert P. *Healthcare professionals' perceptions of the ethical climate in paediatric cancer care*. Nursing Ethics, 2015 Jun 26. [Epub ahead of print]
- Uldall P, Andersen M, Greisen G, Hagelund Hansen B, Holte Kofoed E, Bresson Lade-gaard Knox J, Nabe-Nielsen H, Petersen G, Ploug T, Sehested A. *Landets første kliniske etiske komite for pædiatri*. 2015 Ugeskrift for læger.
- Inaba H, Zhou Y, Ablan O, Adachi S, Au-vrignon A, Beverloo HB, de Bont E, Chang TT, Creutzig U, Dworzak M, Elitzur S, Fynn A, Forestier E, Hasle H, Liang DC, Lee V, Locatelli F, Masetti R, De Moerloose B, Reinhardt D, Rodriguez L, Van Roy N, Shen S, Taga T, Tomizawa D, Yeoh AE, Zimmermann M, Raimondi SC. *Heterogeneous cytogenetic subgroups and outcomes in childhood acute megakaryoblastic leukemia: a retrospective international study*. Blood 2015 126(13):1575-84.
- Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R, De Bont ES, De Moerloose B, Dworzak M, Gibson BE, Hasle H, Leverger G, Locatelli F, Ragu C, Ribeiro RC, Rizzari C, Rubnitz JE, Smith OP, Sung L, Tomizawa D, van-denHeuvel-Eibrink MM, Creutzig U, Kaspers GJ. *Collaborative Efforts Driving Progress In Pediatric Acute Myeloid Leukemia*. J Clin Oncol 2015 33(27):2949-62.
- Jarfelt M, Andersen NH, Glosli H, Jahnukainen K, Jónmundsson GK, Malmros J, Nysom K, Hasle H. *Cardiac function in survivors of childhood acute myeloid leukemia treated with chemotherapy only: A NOPHO-AML study*. Eur J Haematol 2015;Sep 18.
- Alexander S, Pole JD, Gibson P, Lee M, Hesser T, Chi SN, Dvorak CC, Fisher B, Hasle H, Kanerva J, Möricke A, Phillips B, Raetz E, Rodriguez-Galindo C, Samarasinghe S, Schmiegelow K, Tissing W, Lehrnbecher T, Sung L; International Pediatric Oncology Mortality Classification Group. *Classification of treatment-related mortality in children with cancer: a systematic assessment*. Lancet Oncol. 2015 Dec;16(16):e604-10.
- 2016**
- Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, Starý J, Hasle H, Masetti R, Dworzak M, Schmugge M, van den Heuvel-Eibrink M, Ussowicz M, De Moerloose B, Catala A,

- Smith OP, Sedlacek P, Lankester AC, Zecca M, Bordon V, Matthes-Martin S, Abrahamsson J, Kühl JS, Sykora KW, Albert MH, Przychodzien B, Maciejewski J, Schwarz S, Göhring G, Schlegelberger B, Cseh A, Noellke P, Yoshimi A, Locatelli F, Baumann I, Strahm B, Niemeyer CM. *Prevalence, clinical characteristics and prognosis of GATA2-related MDS in children and adolescents*. Blood 2016; 127: 1387-97.
- Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, Forestier E, Montgomery S, Bottai M, Lausen B, Carlsen N, Hellebostad M, Lähteenmäki P, Saarinen-Pihkala UM, Jónsson ÓG, Heyman M; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) ALL relapse working group. *Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome*. Haematologica. 2016 Jan;101(1):68-76.
- Cseh AM, Niemeyer CM, Yoshimi A, Catala A, Frühwald MC, Hasle H, van den Heuvel-Eibrink MM, Lauten M, De Moerloose B, Smith OP, Bernig T, Gruhn B, Kulozik AE, Metzler M, Olcay L, Suttorp M, Furlan I, Strahm B, Flotho C. *Therapy with low-dose azacitidine for MDS in children and young adults: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group*. British Journal of Haematology 2016; 172: 930-6.
- Gregersen PA, Urbak SF, Funding M, Overgaard J, Jensen UB, Alsner J. *Danish retinoblastoma patients 1943-2013 - genetic testing and clinical implications*. Acta Oncol. 2016;55(4):412-7.
- Tuckuviene R, Ranta S, Albertsen BK, Andersson NG, Bendtsen MD, Frisk T, Gunnes MW, Helgestad J, Heyman MM, Jonsson OG, Mäkipernaa A, Pruunsild K, Tedgård U, Trakymiene SS, Ruud E. *Prospective study of thromboembolism in 1038 children with acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) study*. J Thromb Haemost. 2016 Mar;14(3):485-94.
- Nina Toft, Henrik Birgens, Jonas Abrahamsson, Laimonas Griskevicius, Helene Hallböök, Mats Marshall Heyman, Tobias Klausen, Ólafur Gísli Jónsson, Katrin Palk, Kaie Pruunsild, Petter Quist-Poulsen, Goda Vaitkeviciene, Kim Vettenranta, Ann Asberg, Louise Rold Helt, Thomas Frandsen, Kjeld Schmiegelow. *Toxicity profile and treatment delays in NOPHO ALL2008 – comparing adults and children with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia*. Eur J Haematol 2016; 96:160-9.
- Tulstrup M, Larsen HB, Castor A, Rossel P, Grell K, Heyman M, Abrahamsson J, Söderhäll S, Åsberg A, Jonsson OG, Vettenranta K, Frandsen TL, Albertsen BK, Schmiegelow K; Nordic Society of Paediatric Haematology, and Oncology (NOPHO). *Parents' and Adolescents' Preferences for Intensified or Reduced Treatment in Randomized Lymphoblastic Leukemia Trials*. Pediatr Blood Cancer 2016; 63:865-71.
- Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, Escherich G, Frandsen TL, Halsey C, Hough R, Jeha S, Kato M, Liang D-C, Mikkelsen TS, Möricke A, Niinimäki R, Piette C, Putti MC, Raetz E, Silverman LB, Skinner R, Tuckuviene R, van der Sluis I, Zapotocka E - on behalf of the Ponte di Legno toxicity working group. *Consensus definitions of fourteen severe acute toxicities during childhood lymphoblastic leukaemia therapy*. Lancet Oncol 2016 (In press).
- Ceppi F, Weitzman S, Woessmann W, Davies K, Lassaletta A, Bettina R, Mellgren K, Uyttebroeck A, Maia I, Abdullah S, Miakova N, Glaser D, Cohn R, Abl O, Attarbaschi A, Alexander S. *Safety and efficacy of intrathecal rituximab in children with B cell lymphoid CD20+ malignancies: An international retrospective study*. Am J Hematol. 2016 Feb.
- Mellgren K, Attarbaschi A, Abl O, Alexander S, Bomken S, Brugieres L, Bubanska E, Chiang A, Csóka, M, Fedorova A, Kabickova E, Kobayashi R, Krenova, Z, Meyer-Wentrup F, Miakova N, Pillon M, Uyttebroeck A, Williams D, Wróbel G, and Kontny U on behalf

of the European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) and the international Berlin-Frankfurt-Münster (i-BFM) Group. *Non-anaplastic peripheral T-cell lymphoma in children and adolescents – an international review of 143 cases*. Submitted.

Wennstrom L, Wendtland Edsløv P, Abrahamsson J, Maxweell Nørgaard J, Fløisand Y, Forestier E, Gustafsson G, Heldrup J, Hovi L, Jahnukainen K, Jonsson OG, Lausen B, Palle J, Zeller B, Holmberg E, Juliusson G, Stockelberg D, Hasle H. *Acute myeloid leukemia in adolescents and young adults in the nordic countries – outcome according to pediatric and adult treatment protocols*. *Pediatr Blood & Cancer* 2016 63(1):83-92.

Anne M. Tierens, Björklund E, Siitonen S, Marquart Hv, Wulff-Juergensen G, Pelliniemi TT, Erik Forestier, Henrik Hasle, Kirsi Jahnukainen, Birgitte Lausen, Olafur G Jonsson, Josefine Palle, Bem Zeller, Linda Fogelstrand & Jonas Abrahamsson. *Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukemia: results of the NOPHO-AML 2004 study*. Accepted Br J of Haematol

Laursen AC, Sandahl JD, Kjeldsen E, Abrahamsson J, Asdahl P, Ha SY, Heldrup J, Jahnukainen K, Jónsson ÓG, Lausen B, Palle J, Zeller B, Forestier E, Hasle H. *Trisomy 8 in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. A NOPHO-AML Study*. *Genes Chromosomes Cancer*. 2016 May 6.

Borssén M, Haider Z, Landfors M, Norén-Nyström U, Schmiegelow K, Åsberg AE, Kanerva J, Madsen HO, Marquart H, Heyman M, Hultdin M, Roos G, Forestier E, Degerman S. *DNA Methylation Adds Prognostic Value to Minimal Residual Disease Status in Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia*. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Feb 29.

Anbefalt referanse:

Årsrapport 2016 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft. Oslo: Kreftregisteret, 2017.

ISBN: 978-82-473-0045-9

FORORD

Femte årsrapport fra Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft er nå klar. Rapporten er et resultat av et samarbeid mellom Kreftregisteret og de kliniske barnekreftmiljøene. Den omhandler kreft hos barn under 15 år. Aldergrensene for behandling ved barneonkologiske sentra er nå hevet til 18 år. Gruppen 15–17 år vil derfor bli en del av våre framtidige rapporter. Registreringsskjemaene er nå under revidering og når de nye skjemaene tas i bruk inkluderes alle fra 0–17 år, samtidig som det vil bli mulig å inkludere mer spesifikke behandlingsparametere som vil si mer om kvaliteten på behandlingen i våre fire helseregioner.

Alle barn med kreft under 15 år får nå samme gode diagnostikk og behandling uavhengig av hvor i landet de bor. Dette er viktige resultater av god organisering av barnekreftfeltet med regionalisert ansvar og godt faglig samarbeid i Nasjonal kompetansetjeneste for solide svulster hos barn (KSSB), med sine faggrupper. Våre behandlingsresultater oppfyller flertallet av kvalitetsmålene vi har satt for behandlingen. Vurdert mot Europa forøvrig ligger resultatene fortsatt blant de beste.

Det særegne ved barnekreft er at sykdommene er sjeldne. Alle grupper faller inn under EUs definisjon av "rare diseases". Dette gjør det enklere å få oversikt, men langt vanskeligere for statistiske vurderinger.

Å videreutvikle et godt kvalitetsregister for barnekreft er et spennende og krevende arbeid. I nåværende register er overlevelse det viktigste resultatmålet. I tillegg ønsker vi i fremtiden å kunne se på resultater av ulike behandlingsmodaliteter og registrere seineffekter av nåværende behandling. Dette er viktig nå når det i økende grad introduseres ny immunologisk behandling for flere av kreftformene. Mer spesifikk molekulærgenetisk kartlegging av arvestoffet i kreftcellene åpner også for mer persontilpasset behandling. Utfordringen for fagmiljøet er nå blant annet å få på plass en nasjonal barnetumorbank som vil kunne legge til rette for slik informasjon.

Dette vil gi nye utfordringer også for Barnekreftregisteret. Antallet pasienter i hver behandlingsgruppe vil synke i takt med mer spesifikk inndeling av sykdommene med ulike behandlingsopplegg.

Langtidsoppfølgingsdata på seineffekter vil også tas inn. Implementering av slike data utover alder 18 år vil da bli nødvendig. Ønsket er at det legges til rette for langtidspoliklinikker hvor slik informasjon kan registreres.

Data kan i dag ikke overføres direkte fra elektronisk pasientjournal, men er avhengig av manuell registrering inn i databasen. Dette er tidkrevende og ofte forsinkende. Registrering kvalitetssikres nå blant annet ved et årlig kurs ved Kreftregisteret for alle som registrerer inn til oss.

Vi ønsker å takke alle som har bidratt til denne rapporten med innrapportering av data, koding, tolking av resultater og vurdering av mulige kvalitetsmål. Vi håper rapporten gir utgangspunkt for gode diskusjoner, og at den vil bidra til at barnekreftbehandlingen i Norge vil bli enda bedre.

Oslo, september 2017

Eva Widing
Leder av referansegruppen

Giske Ursin
Direktør, Kreftregisteret

1 INNHOLDSFORTEGNELSE

ÅRSRAPPORT	6
1 SAMMENDRAG	7
2 REGISTERBESKRIVELSE	11
2.1 Bakgrunn og formål	11
2.1.1 Bakgrunn for registeret	11
2.1.2 Registerets formål	11
2.2 Juridisk hjemmelsgrunnlag	11
2.3 Faglig ledelse og databehandlingsansvar	11
2.3.1 Aktivitet i styringsgruppe/referansegruppe	12
3 RESULTATER	13
3.1 Ordforklaringer	14
3.2 Forekomst av barnekreft (0–14 år)	15
3.3 Overlevelse ved barnekreft (0–14 år)	21
3.4 Diagnosegruppe I: Leukemi (blodkreft)	25
3.5 Diagnosegruppe II: Lymfom	27
3.5.1 Behandling av lymfom hos barn	27
3.5.2 Overlevelse ved lymfom hos barn	30
3.6 Diagnosegruppe III: Svulster i sentralnervesystemet (CNS)	32
3.6.1 Behandling av CNS-svulster hos barn	33
3.6.2 Overlevelse ved CNS-svulster hos barn	36
3.7 Diagnosegruppe IV–XII: Øvrige kreftsvulster utenfor sentralnervesystemet (CNS)	40
3.7.1 Behandling av øvrige kreftsvulster hos barn	40
3.7.2 Overlevelse ved øvrige kreftsvulster hos barn	45
3.8 Kreft hos ungdom (15–17 år)	50
3.8.1 Overlevelse ved kreft hos ungdom	50
4 METODER FOR DATAFANGST	54
4.1 Rapportering av klinisk informasjon	54
4.2 Rapportering av patologiiinformasjon	54
4.3 Data fra andre registre	55
5 METODISK KVALITET	56
5.1 Antall registreringer	56
5.2 Metode for beregning av dekningsgrad	56
5.3 Tilslutning	56
5.4 Dekningsgrad	59
5.5 Prosedyrer for intern sikring av datakvalitet	59
5.6 Metoder for validering av data i registeret	59
5.7 Vurdering av datakvalitet	59
5.8 Statistisk metode	60
6 FAGUTVIKLING OG KVALITETSFORBEDRING AV TJENESTEN	61
6.1 Pasientgruppe som omfattes av registeret	61

6.2	Registerets spesifikke kvalitetsmål	61
6.3	Pasientrapporterte resultat- og erfaringsmål (PROM og PREM)	61
6.4	Sosiale og demografiske ulikheter i helse	62
6.5	Bidrag til utvikling av nasjonale retningslinjer, nasjonale kvalitetsindikatorer og liknende ...	62
6.6	Etterlevelse av nasjonale retningslinjer	63
6.7	Identifisering av kliniske forbedringsområder	63
6.8	Tiltak for klinisk kvalitetsforbedring initiert av registeret	63
6.9	Evaluerings av tiltak for kliniske kvalitetsforbedring (endret praksis)	63
6.10	Pasientsikkerhet	64
7	FORMIDLING AV RESULTATER	65
7.1	Resultater tilbake til deltakende fagmiljø	65
7.2	Resultater til administrasjon og ledelse	65
7.3	Resultater til pasienter	66
7.4	Offentliggjøring av resultater på institusjonsnivå	66
8	SAMARBEID OG FORSKNING	67
8.1	Samarbeid med andre helse- og kvalitetsregistre	67
8.2	Vitenskapelige arbeider	67
	PLAN FOR FORBEDRINGSTILTAK	68
9	MOMENTLISTE	69
9.1	Datafangst	69
9.2	Metodisk kvalitet	69
9.3	Fagutvikling og kvalitetsforbedring av tjenesten	69
9.4	Formidling av resultater	70
9.5	Samarbeid og forskning	70
	STADIEVURDERING	71
10	REFERANSER TIL VURDERING AV STADIUM	72
11	VEDLEGG	74
11.1	Forfattere og andre bidragsytere til årsrapporten	74
11.2	Referansegruppen for Nasjonalt kvalitetsregister for barnekraft	74
11.3	Figurer	75
11.4	Tabeller	76
12	REFERANSER	77

Del 1

Årsrapport

1 SAMMENDRAG

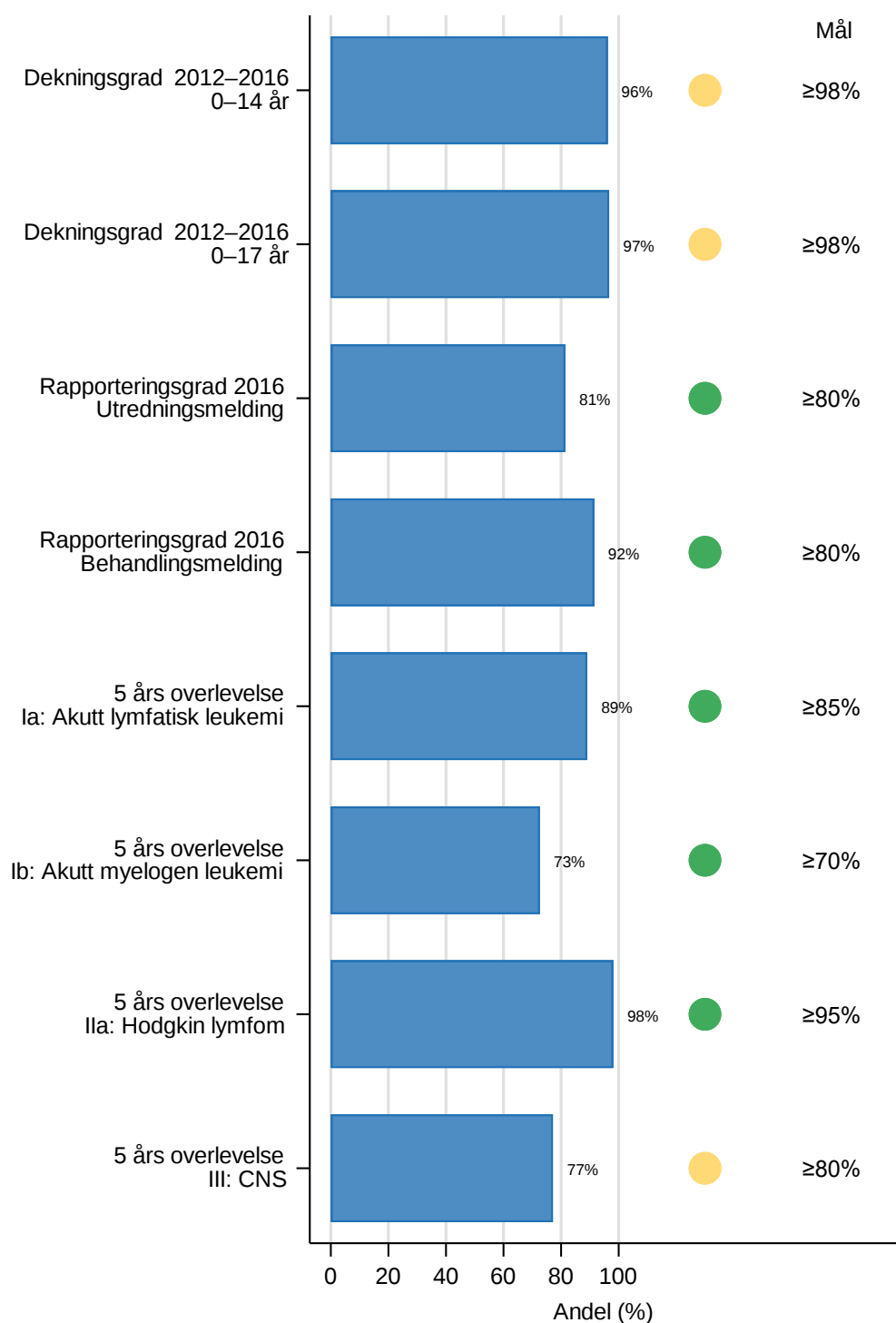
Denne rapporten fra Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft (Barnekreftregisteret) gir informasjon om utredning, behandling og overlevelse hos 4400 barn diagnostisert med kreft i tidsrommet 01.01.1985 til 31.12.2016. Som i tidligere rapporter defineres barnekreft som kreft hos barn før fylte 15 år. I denne rapporten inngår også et kapittel om kreft hos ungdom, det vil si fra og med 15 år frem til fylte 18 år.

Kreft hos barn er sjelden, og skiller seg på mange måter betydelig fra kreft hos voksne. Det er hvert år om lag 140 barn under 15 år som får kreft i Norge. Dette utgjør godt under 1 % av alle nye kreftdiagnoser. Om lag 50 ungdommer i alderen 15 til 17 år får kreft hvert år i Norge. Likevel er kreft den hyppigste årsaken til død av sykdom hos barn og ungdom over ett år i Norge. Det er mange kreftformer hos barn, og dette bidrar til at det ofte kun er mellom fem og ti pasienter per kreftform per år. Dette fører til betydelige utfordringer for et nasjonalt register i et lite land, da tilfeldige svingninger har mye større betydning enn ved kreft hos voksne der det er mange flere pasienter. Forandringer i for eksempel overlevelse over tid vil ofte ikke bli statistisk signifikante før etter mange år. Av samme grunner er internasjonalt samarbeid svært viktig ved barnekreft. Spesielt er samarbeidet med de øvrige nordiske landene svært godt utviklet, og Barnekreftregisteret bidrar med sine tall til nordiske rapporter.

Barnekreftregisteret er godt kvalitetssikret hva gjelder forekomst og overlevelse. Registrert behandlingsinformasjon, for eksempel prosentandelen av barn som er inkludert i internasjonale behandlingsprotokoller, er ofte usikre da detaljerte opplysninger mangler. Dette skyldes de relativt enkle registreringsskjemaene som brukes i dag. Vi er nå i gang med en omfattende revisjon av registreringsskjemaene for å øke kvaliteten også på behandlingsområdet, og for å kunne innhente opplysninger om livskvalitet og seineffekter etter avsluttet behandling. Om noen år, når de nye registreringsskjemaene er tatt i bruk, vil rapporten kunne inkludere behandlingsrelaterte kvalitetsmål.

Vi i referansegruppen for Barnekreftregisteret mener de viktigste kvalitetsmålene har sammenheng med ønskelig høy deknings- og rapporteringsgrad i registeret, samt overlevelse (se figur 1 på neste side). Kvalitetsmålene relatert til overlevelse har blitt definert ut fra det vi anser som høy internasjonal standard (1, 3). Dette er allikevel ikke helt uproblematisk på grunn av få barn i hver tumorgruppe/diagnosegruppe. Av samme grunn kan vi ikke sette kvalitetsmål for overlevelsen i hver enkelt gruppe av de øvrige solide kreftsvulstene utenfor sentralnervesystemet (diagnosegruppe IV-XII). Det gir heller ikke mening å sette en verdi for disse diagnosene samlet, da dette er en altfor heterogen gruppe med helt forskjellige behandlinger og prognoser.

Norge med sine helseressurser bør ha som mål å forbli i toppsjiktet internasjonalt. Resultatene presentert i denne rapporten viser at det har vært en positiv utvikling i barnekreftoverlevelse over tid. Resultatene indikerer også at det ikke er regionale forskjeller i overlevelse. Behandlingsresultatene er på høyde med det som er presentert i nordiske og europeiske rapporter (1, 2). Med unntak av akutt leukemi, har det ikke vært noen vesentlig forbedring de siste ti årene, verken i Norge eller i Norden og Europa for øvrig.



Figur 1: Barnekreftregisterets kvalitetsmål for barn som levde med en kreftdiagnose i perioden 2007–2016.

Av kvalitetsmålfiguren fremkommer det at resultatene for overlevelse er innenfor ønsket mål for akutt lymfatisk leukemi, akutt myelogen leukemi og Hodgkin lymfom, dette i forhold til internasjonal standard. For svulster i sentralnervesystemet (CNS) ligger overlevelsen noe lavere enn ønsket nivå (77 % mot 80 %). Det jobbes med kvalitetssikring av registrerte data for CNS-svulster. Disse

svulstene har et komplisert klassifiseringssystem og systematiske feilregistreringer kan ha innvirkning på overlevelsesresultatene. Et eksempel kan være godartede svulster i CNS, som skal registreres som kreft når de opptrer her, ikke rapporteres til registeret. Faggruppen for CNS-svulster hos barn i Norge jobber med å kartlegge dette videre. Rapporteringsgraden er innenfor ønsket mål i 2016, med noe høyere rapporteringsgrad for behandlingsmeldinger enn for utredningsmeldinger. Høy rapporteringsgrad er helt avgjørende for å kunne bruke opplysningene i registeret til videre klinisk forbedringsarbeid, ettersom det totalt sett er så få barn som får kreft.

Årsrapporten for barnekreft skal være en inspirasjonskilde til å sende inn oppdaterte og utfyllende data slik at Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft fremstår som et komplett register og at data i registeret har høy validitet. Dette er spesielt viktig for oppfølgingen av barnekreftpasientene, som har et langt livsløp foran seg.

SUMMARY IN ENGLISH

In Norway approximately 140 children aged 0–14 years develop cancer each year. This report from the National clinical registry for childhood cancer gives details on incidence and survival of 4400 children diagnosed with some form of cancer from January 1st 1985 to December 31st 2016. This report also includes some results for the adolescent group aged 15–17 years, and we aim to present more results for this age group in future reports.

Even though childhood cancer is a rare disease, it is the most common cause of death due to illness in children and adolescents. There are many different types of cancer in children, and this together with few cases each year, leads to very few cases in each subgroup. There are also random and natural differences in occurrence from one year to another. This report handles some of these challenges by presenting results for ten year periods, instead of annual results.

The childhood cancer registry has good quality data on incidence and survival. Information on treatment is of lower quality and not detailed enough to present results related to treatment modality, cancer subgroup, survival etc. The registry has an ongoing work to improve forms for reporting treatment and also hopes to include long term side effects and quality of life in the registry.

Treatment of childhood cancer in Norway is centralized to the University Hospitals in each of the four health regions (South-East, Middle, West and North). Each region has multidisciplinary teams who are responsible for the diagnostic work-up and treatment of the children. For leukaemias and lymphomas there is a well-functioning Nordic collaboration in which common protocols for diagnosis, treatment and follow-up are used across these countries. Patients with solid tumours are treated according to international protocols, mainly from Europe. The Norwegian National Advisory Unit on Solid Tumours in Children ensures that all regions follow the same protocols, treatment plans and follow-up.

The most important quality indicator for the registry is high enough completeness in reporting, this is the prerequisite for being able to use the registry to improve patient care. The registry has also chosen to set high goals for survival that compares to high international results in childhood cancer survival.

The results in this report indicate an overall positive trend in survival over the last three decades for children with cancer. Survival for ALL, AML and Hodgkin lymphoma is good and within the set goal. CNS tumours have a slightly lower survival at 77 % compared to the goal set at 80 % and the registry will have a special focus on this the coming years.

The results from the Norwegian Childhood Cancer Registry indicate that treatment results are fully in line with reports from the other Nordic countries and from European centres. This report documents that all children in Norway have equally good outcomes regardless of where they live.

More information in English will be presented on www.kreftregisteret.no.

2 REGISTERBESKRIVELSE

2.1 Bakgrunn og formål

2.1.1 Bakgrunn for registeret

Kreft hos barn er sjelden og det er derfor en utfordring for fagfolk å opprettholde spisskompetanse for hver eneste krefttype. På bakgrunn av dette etablerte det daværende Sosial- og Helsedepartementet i 1999 Kompetansesenteret for solide svulster hos barn (nåværende Nasjonal kompetansetjeneste for solide svulster hos barn; KSSB). Hensikten var å øke den nasjonale kompetansen vedrørende diagnostikk, behandling, oppfølging og seinfølger av behandlingen for barn med kreft. En av hovedoppgavene til KSSB var å etablere et klinisk register for solide svulster hos barn i Norge sammen med Kreftregisteret. KSSB, Kreftregisteret og fagmiljøene innen barnekreft besluttet i 2001 at den norske delen av NOPHO-registeret skulle etableres som Det norske kliniske register for solide svulster hos barn. Registeret ble etablert under Kreftregisterets konsesjon og senere underlagt Kreftregisterforskriften. I 2006 ble Det norske kliniske register for solide svulster hos barn utvidet til Norsk Barnekreftregister (NBKR), ved at også leukemiene ble inkludert.

Norsk Barnekreftregister fikk nasjonal status i 2013 og heter nå offisielt Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft, heretter omtalt som Barnekreftregisteret.

2.1.2 Registerets formål

Formålet med Barnekreftregisteret er å bidra til å styrke kvaliteten på helsehjelpen som gis til barn med kreft. Kvalitetsregisteret skal også drive, fremme og gi grunnlag for forskning for å utvikle ny viten om kreftsykdommenes årsaker, diagnose og sykdomsforløp, samt behandlingseffekter inkludert seinfølger av behandlingen.

For å oppfylle formålet inneholder kvalitetsregisteret for barnekreft detaljert informasjon om utredning, behandling og oppfølging av pasientene med henblikk på overlevelse. Vi vil legge langt mer vekt på seineffekter etter behandlingen og langtidsoppfølging når registeret i nær framtid reviderer registreringsskjemaene for barnekreft. Vi mener dette er spesielt viktig da barn har et langt livsløp foran seg etter avsluttet behandling.

Ref. [Kreftregisterforskriften](#) § 1–3.

2.2 Juridisk hjemmelsgrunnlag

[Helseregisterloven](#) av 01.01.2015 nr. 4 § 11 og [Kreftregisterforskriften](#).

2.3 Faglig ledelse og databehandlingsansvar

Faglig ledelse av Barnekreftregisteret består av barneleger, onkologer, kirurger og patologer som arbeider med kreft- og blodsykdommer hos barn. Registerets referansegruppe består av medlemmer fra alle helseregionene (Helse Sør-Øst, Helse Vest, Helse Midt-Norge og Helse Nord) og Kreftregisteret. Referansegruppen har det faglige ansvaret for Barnekreftregisteret. Referansegruppen samarbeider også tett med Nasjonal kompetansetjeneste for solide svulster hos barn (KSSB).

Kreftregisteret er databehandlingsansvarlig og forvalter alle dataene.

2.3.1 Aktivitet i styringsgruppe/referansegruppe

Referansegruppen for Barnekreftregisteret hadde tre møter i 2016, og hittil tre møter i 2017. Medlemmene av gruppen har vært sterkt medvirkende i utarbeidelse av rapporten, spesielt med henblikk på hva som skal vektlegges for å gi et aktuelt bilde av fagfeltets resultater. I tillegg til referansegruppemøter har det vært arrangert flere mindre arbeidsgruppemøter, samt møter i KSSB. Referansegruppen ble frem til juli 2017 ledet av Eva Widing, overlege ved Oslo Universitetssykehus. Bernward Zeller, overlege ved Oslo universitetssykehus, er konstituert som leder frem til det velges ny leder innen utgangen av 2017.

Kreftregisteret har et godt samarbeid med Kreftforeningen og i samråd med dem har vi etablert et brukerpanel der representanter fra alle relevante pasientforeninger er invitert. Brukerpanelet hadde møte i Kreftregisteret 29. mai 2017 og pasientrepresentantene kom med tilbakemeldinger på utkast til presentasjon av resultater. Et nytt brukerpanelmøte er planlagt 22. november 2017. Brukerpanelmøtene erstatter foreløpig pasientrepresentasjon i referansegruppen for Barnekreftregisteret.

3 RESULTATER

Årsrapporten for 2016 omhandler barn under 15 år diagnostisert med kreft i perioden 1985–2016. Noen nøkkeltall for kreft hos ungdom (15–17 år) vil også inkluderes i denne rapporten.

I årets rapport vil mange av overlevelsesfigurene presenteres som trendkurver. Disse sier noe om overlevelsestrenden over tre utvalgte tiårsperioder: 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016.

Innmeldingsskjemaene, som har vært i bruk siden 2002, ble utarbeidet av NOPHO. Data fra før 01.01.2002 er basert på eldre skjemaer som inneholdt færre kliniske opplysninger. Data for behandling (behandlingsresultater) er derfor kun gitt for barn diagnostisert med kreft fra og med 2002, ettersom de reviderte NOPHO-skjemaene inneholder flere variabler og gir dermed mulighet til mer nyanserte statistiske analyser.

Barnekreft klassifiseres ut i fra tolv diagnosegrupper basert på International Classification of Childhood Cancer (ICCC3) (4):

- I. Leukemier
- II. Lymfomer
- III. Svulster i sentralnervesystemet (CNS)
- IV. Nevroblastom og andre perifere nervecellesvulster
- V. Retinoblastom
- VI. Nyresvulster
- VII. Leversvulster
- VIII. Maligne beinsvulster
- IX. Bløtvevssarkomer
- X. Germinalcellesvulster
- XI. Andre maligne epiteliale svulster og maligne melanomer
- XII. Andre og uspesifiserte maligne svulster

Ettersom de vanligste kreftformene hos barn inngår i diagnosegruppe I, II og III, vil resultatene i rapporten presentere disse gruppene hver for seg, mens diagnosegruppe IV–XII slås sammen til øvrige kreftsvulster (utenfor sentralnervesystemet) på grunn av få barn innad i hver av de seks gruppene. Resultatkapittelet har først en generell del hvor resultater for forekomst presenteres, deretter presenteres primærbehandling og overlevelse for henholdsvis diagnosegruppe I, II, III og IV–XII.

Behandlingsresultater vil vises i henhold til behandlende regionale sentre der dette er meningsfylt. Det er imidlertid viktig å vite at antallet pasienter per senter kan være få, og tilsynelatende forskjeller er ofte ikke statistisk signifikante. Den regionaliserte behandlingen gjøres ved Universitetssykehuset i Tromsø (UNN), Haukeland sykehus i Bergen (HUS), St. Olavs hospital i Trondheim (STO) og Oslo Universitetssykehus (OUS). Helseregion Sør-Øst hadde i en tidligere periode fra 1985 til 2006 to regionale sentre; Rikshospitalet (Sør) og Ullevål (Øst), med et utstrakt samarbeid. Diagnostikk og kirurgi av CNS-svulster i region Sør-Øst ble samlet på Rikshospitalet i 1997. Fra 2006 ble også diagnostikk av de øvrige kreftsvulstene i regionen samlet der, og fra 2011 har all barnekreftdiagnostikk og behandling vært samlet på Rikshospitalet for hele helseregion Sør-Øst. Deler av behandlingen og støtteterapi gis ofte ved lokale barneavdelinger. Nesten alltid har planlagt behandling av kreft hos barn og ungdom kurativt siktemål. Dersom primærbehandlingen (førstelinjebehandlingen) ikke fører frem, blir andrelinjebehandling som oftest aktuelt.

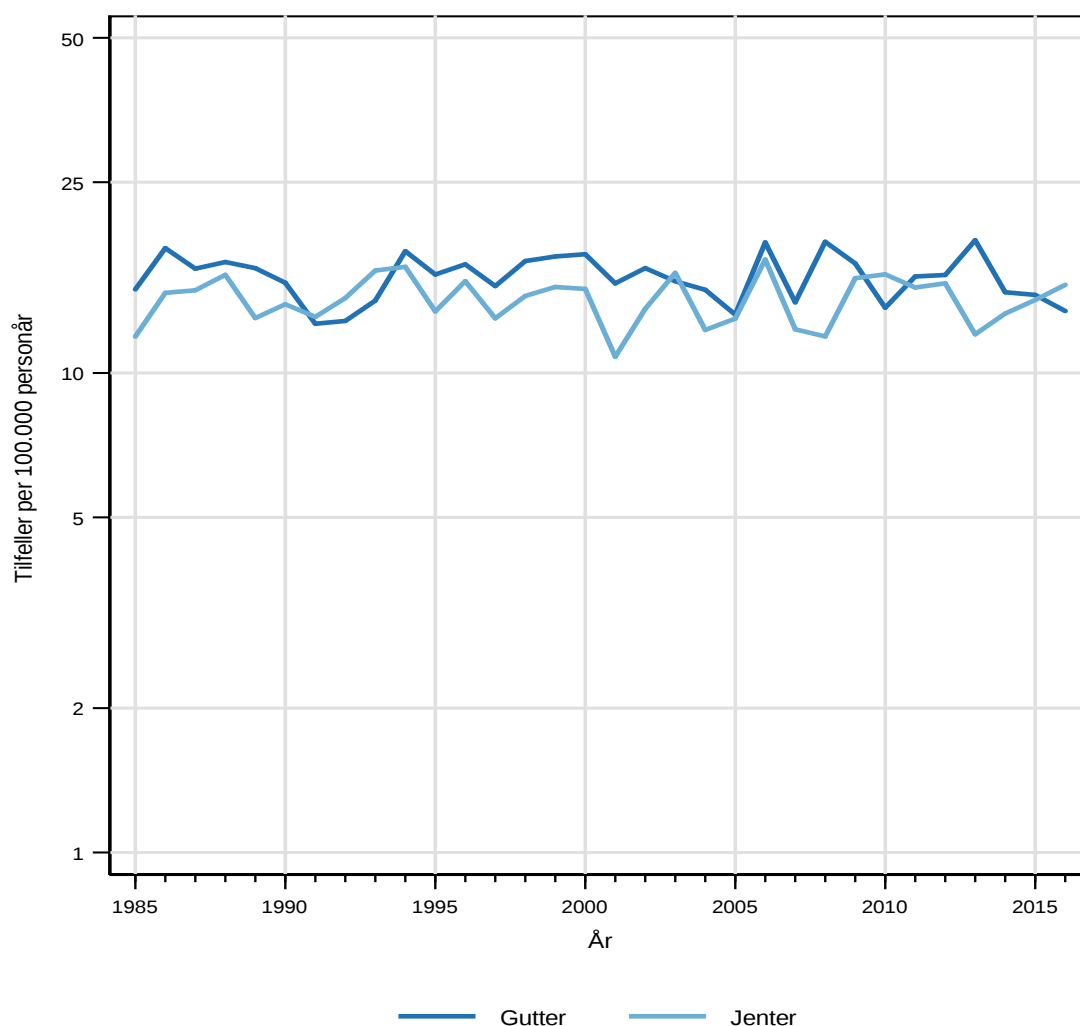
3.1 Ordforklaringer

Andrelinjebehandling	Gis når primærbehandling (førstelinjebehandling) ikke har god nok effekt eller slutter å ha effekt
Barnekreft	Diagnostisert med kreft i alderen 0–14 år (opp til de fyller 15 år)
Benign	Godartet
CNS	Sentralnervesystemet (hjerne og ryggmarg)
Embryonale svulster	Svulster som oppstår fra celler fra gjenværende umodent fostervev i ulike organer. De kan være både godartede og ondartede
Forekomst/insidens	Antall nye sykdomstilfeller i en definert populasjon i en gitt periode. Forekomst uttrykkes oftest enten som et eksakt tall på antall nye tilfeller, eller som en rate – det vil si antall tilfeller per 100 000 personår (se også kapittel 5.8, statistisk metode)
Førstelinjebehandling	Primærbehandling; første gang pasienten behandles. Som oftest er dette standard behandling for den aktuelle diagnosen
Helbredelse	Å bli frisk fra sin kreftsykdom. Når en pasient anses for å være helbredet varierer mellom de ulike krefttypene
Heterogen	Uensartet, sammensatt
Homogen	Ensartet
Høymalign	Sterkt ondartede/aggressive svulster (WHO grad 3–4)
Insidens/forekomst	Se forekomst
KI (konfidensintervall)	Usikkerhetsmargin; angir feilmarginen av en måling/beregning. 95 % KI er det intervallet som med 95 % sikkerhet inneholder den sanne verdien
Kjemoterapi	Cellegiftbehandling/cytostatikabehandling
Kohortmetoden	Se statistisk metode (kapittel 5.8)
Komplett remisjon	Sykdommen kan ikke lenger påvises; fullstendig tilbakegang. Ikke det samme som å være kurert/helbredet
KREMT	Kreftregisterets Elektroniske Meldetjeneste
KSSB	Nasjonal Kompetansetjeneste for Solide Svulster hos Barn
Lavmalign	Mindre ondartet (WHO grad 1–2)
Leukemi	Blodkreft (utgår fra celler i benmargen)
Lymfom	Lymfekreft (utgår fra kroppens lymfeceller overalt i kroppen)
Malign	Ondartet
Metastase	Spredning av sykdommen
Multidisiplinært team (MDT)	Tverrfaglig team sammensatt for å sikre optimal diagnostikk og behandling
Multimodal behandling	Bruk av flere ulike behandlingsformer som kjemoterapi, kirurgi, strålebehandling og eventuelt biologisk behandling
N	Antall pasienter diagnostisert i den angitte perioden
NOPHO	Nordisk forening for pediatrik hematologi og onkologi (Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology)
Overlevelse	Sannsynligheten for å overleve kreftsykdommen
Partiell remisjon	Sykdommen kan fremdeles påvises, men utvikler seg ikke; delvis tilbakegang
Periodetilnærming	Se statistisk metode (kapittel 5.8)
Personår	Se statistisk metode (kapittel 5.8)
Prognose	En forutsigelse/vurdering av hvordan sykdommen vil forløpe
Progressiv sykdom	Sykdom som øker i omfang/alvorlighet; vokser og/eller sprer seg
Reseksjon	Kirurgisk fjerning av del av et organ eller kroppsdel
Residiv	Tilbakefall
Solide svulster	Solid fast svulst (inkluderer ikke leukemi og lymfom)
Stabil sykdom	Vedvarende sykdom som verken minsker eller øker i omfang/alvorlighet
Statistisk signifikans	Sannsynligheten for at noe er et resultat av tilfeldigheter – et resultat betegnes som statistisk signifikant dersom det er lite sannsynlig at resultatet har oppstått tilfeldig
Ungdomskreft	Diagnostisert med kreft i alderen 15–17 år (opp til fylte 18 år)
WHO grad 1-4	Verdens Helseorganisasjons klassifiseringssystem for svulster i sentralnervesystemet (CNS) der grad 1–2 er lavmalign og grad 3–4 er høymalign
Øvrige kreftsvulster	Diagnosegruppe IV–XII, omtales også som «solide svulster utenfor CNS»

3.2 Forekomst av barnekreft (0–14 år)

Figurene og tabellene i dette kapittelet gir en oversikt over generell forekomst (insidens) fordelt på diagnosegrupper, alder, kjønn, sykehus og bosted for til sammen 4400 tilfeller av kreft hos barn under 15 år (unntatt figur 2 som i tillegg inkluderer ungdom 15–17 år), diagnostisert i perioden 1985–2016.

For å kunne vise forekomst over tid bruker vi her rater istedenfor det faktiske antallet pasienter. Rater er best egnet til å vise tidstrender siden man da ikke trenger å ta hensyn til at befolkningen i Norge øker. Når det gjelder betegnelsen «per 100 000 personår», se kapittel 5.8 om statistisk metode for forklaring.



Figur 2: Forekomst (insidensrate) av kreft hos barn og ungdom (0–17 år), gutter og jenter, 1985–2016.

Figur 2 viser at forekomsten av kreft hos barn og ungdom de siste 30 årene er jevnt over stabil, og ikke økende som det av og til hevdes. Figuren inneholder totalt 2754 gutter (53,98 %) og 2348 jenter (46,02 %). Forekomsten er altså noe høyere hos gutter enn hos jenter.

Tabell 1: Antall årlige tilfeller av kreft hos barn (alle diagnosegrupper I–XII) fordelt på de fire regionale barnekreftsentrene i perioden 2007–2016.

Sykehus	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Totalt
Oslo universitets-sykehus	71	89	98	65	64	85	82	63	75	74	766 (55.5%)
Haukeland universitets-sykehus	25	30	30	35	35	24	25	29	22	24	279 (20.2%)
St. Olavs hospital	20	26	25	16	16	27	15	13	23	30	211 (15.3%)
Universitets-sykehuset i Nord-Norge	7	14	15	9	16	17	9	13	14	10	124 (9%)
Totalt (Norge)	123	159	168	125	131	153	131	118	134	138	1380 (100%)

Antallet krefttilfeller hos barn ser ut til å være stabilt både på landsbasis og regionalt den siste tiårsperioden. På grunn av få pasienter er det normalt med tilfeldige svingninger i antall fra år til år.

Tabell 2: Antall og prosentandel tilfeller av kreft hos barn i perioden 1985–2016. Alle diagnosegrupper (I–XII) med undergrupper inkludert. N = Antall pasienter.

		1985–2001		2002–2016		Total		Gj.snitts- antall
Diagnosegruppe		N	%	N	%	N	%	
I	Leukemier, myeloproliferative sykdommer og myelodysplastiske sykdommer	679	29,5	652	31,0	1331	30,3	41,6
la	Akutt lymfatisk leukemi	541	23,5	513	24,4	1054	24,0	32,9
lb	Akutt myelogen leukemi	108	4,7	98	4,7	206	4,7	6,4
lc	Kronisk myeloproliferativ sykdom	12	0,5	9	0,4	21	0,5	0,7
ld	Myelodysplastisk syndrom og andre myeloproliferative sykdommer	4	0,2	25	1,2	29	0,7	0,9
le	Uspesifisert og annen spesifisert leukemi	14	0,6	7	0,3	21	0,5	0,7
II	Lymfomer og retikuloendoteliale svulster	194	8,4	228	10,8	422	9,6	13,2
IIa	Hodgkin lymfom	62	2,7	78	3,7	140	3,2	4,4
IIb	Non-Hodgkin lymfom (ikke Burkitt)	106	4,6	65	3,1	171	3,9	5,3
IIc	Burkitt lymfom	19	0,8	45	2,1	64	1,5	2
IId	Andre lymforetikulære lymfomer	6	0,3	39	1,9	45	1,0	1,4
IIE	Uspesifisert lymfom	1	0,0	1	0,0	2	0,0	0,1
III	CNS-svulster og andre intrakraniale og intraspinal svulster	689	30,0	597	28,4	1286	29,2	40,2
IIIa	Ependymom og choroid plexus svulst	53	2,3	50	2,4	103	2,3	3,2
IIIb	Astrocytom	248	10,8	232	11,0	480	10,9	15
IIIc	Intrakraniale og intraspinal embryonale svulster	105	4,6	109	5,2	214	4,9	6,7
IIId	Andre gliomer	61	2,7	65	3,1	126	2,9	3,9
IIIe	Andre spesifiserte intrakraniale og intraspinal svulster	85	3,7	69	3,3	154	3,5	4,8
IIIf	Uspesifiserte intrakraniale og intraspinal svulster	137	6,0	72	3,4	209	4,8	6,5
IV	Nevroblastom og andre perifere nervecellesvulster	120	5,2	116	5,5	236	5,4	7,4
IVa	Nevroblastom og ganglioneuroblastom	119	5,2	115	5,5	234	5,3	7,3
IVb	Andre perifere nervecellesvulster	1	0,0	1	0,0	2	0,0	0,1
V	Retinoblastom	69	3,0	52	2,5	121	2,8	3,8
VI	Nyresvulster	100	4,4	105	5,0	205	4,7	6,4
VIa	Nefroblastoma og andre ikke-epiteliale svulster	97	4,2	103	4,9	200	4,5	6,3
VIb	Karsinom i nyre	3	0,1	2	0,1	5	0,1	0,2
VII	Leversvulster	42	1,8	32	1,5	74	1,7	2,3
VIIa	Hepatoblastom	33	1,4	20	1,0	53	1,2	1,7
VIIb	Karsinom i lever	9	0,4	12	0,6	21	0,5	0,7

		1985–2001		2002–2016		Total		Gj.snitts- antall
Diagnosegruppe		N	%	N	%	N	%	
VIII	Maligne beinsvulster	95	4,1	85	4,0	180	4,1	5,6
VIIIa	Osteosarkomer	49	2,1	43	2,0	92	2,1	2,9
VIIIb	Kondrosarkomer	1	0,0	2	0,1	3	0,1	0,1
VIIIc	Ewings svulst og beslektede sarkomer i bein	33	1,4	37	1,8	70	1,6	2,2
VIIId	Andre spesifiserte maligne beinsvulster	9	0,4	2	0,1	11	0,3	0,3
VIIIe	Uspesifiserte maligne beinsvulster	3	0,1	1	0,0	4	0,1	0,1
IX	Bløtvevssarkomer og andre sarkomer utenfor bein	156	6,8	115	5,5	271	6,2	8,5
IXa	Rhabdomyosarkomer	73	3,2	61	2,9	134	3,0	4,2
IXb	Fibrosarkomer, perifere nerveskjedesvulster, infantile fibrosarkomer og andre fibrøse svulster	23	1,0	12	0,6	35	0,8	1,1
IXc	Kaposi sarkom	0	0	0	0	0	0	0
IXd	Andre spesifiserte bløtvevssarkomer	47	2,0	38	1,8	85	1,9	2,7
IXe	Uspesifiserte sarkomer bløtvev	13	0,6	4	0,2	17	0,4	0,5
X	Germinalcellesvulster, trofoblastsvulster og gonadale svulster	69	3,0	67	3,2	136	3,1	4,3
Xa	Intrakraniale og intraspinalle germinalcellesvulster	14	0,6	19	0,9	33	0,8	1
Xb	Maligne ekstrakraniale og ekstragonadale germinalcellesvulster	16	0,7	17	0,8	33	0,8	1
Xc	Maligne gonadale germinalcellesvulster	32	1,4	26	1,2	58	1,3	1,8
Xd	Gonadale karsinomer	5	0,2	3	0,1	8	0,2	0,3
Xe	Andre og uspesifiserte maligne gonadale svulster	2	0,1	2	0,1	4	0,1	0,1
XI	Andre maligne epiteliale svulster og maligne melanomer	84	3,7	51	2,4	135	3,1	4,2
XIa	Binyrebarkkarsinom	5	0,2	2	0,1	7	0,2	0,2
XIb	Skjoldbruskkjertel (thyreoidea) karsinomer	16	0,7	13	0,6	29	0,7	0,9
XIc	Nasofaryngeale karsinomer (nesesvelg)	1	0,0	3	0,1	4	0,1	0,1
XId	Maligne melanomer	24	1,0	16	0,8	40	0,9	1,3
XIe	Hudkarsinomer	20	0,9	3	0,1	23	0,5	0,7
XIf	Andre og uspesifiserte karsinomer	18	0,8	14	0,7	32	0,7	1
XII	Andre og uspesifiserte maligne svulster	1	0,0	2	0,1	3	0,1	0,1
XIIa	Andre og spesifiserte maligne svulster	0	0,0	2	0,1	2	0,0	0,1
XIIb	Andre uspesifiserte maligne svulster	1	0,0	0	0,0	1	0,0	0
Total		2298	100,0	2102	100,0	4400	100,0	137,5

Tabell 2 på side 17–18 viser antall barn som ble diagnostisert med kreft i periodene 1985–2001 og 2002–2016 samt gjennomsnittlig forekomst per år (siste kolonne), fordelt på alle tolv diagnosegrupper med undergrupper. Totalt 4400 barn under 15 år har blitt diagnostisert med en kreftdiagnose i perioden 1985–2016. Leukemi (blodkreft) og svulster i sentralnervesystemet (CNS) er de vanligste kreftformene og utgjør nesten en tredjedel hver med henholdsvis 1331 og 1286 pasienter totalt. Den siste tredjedelen består av en lang rekke kreftsvulster, hvor barn med lymfom er den største gruppen med totalt 422 pasienter. Flere av krefttypene er svært sjeldne og rammer færre enn ti barn per år i Norge. Forekomsten i hver enkelt undergruppe har vært forholdsvis stabil helt siden 1985, men det er få pasienter og derfor en del variasjon.

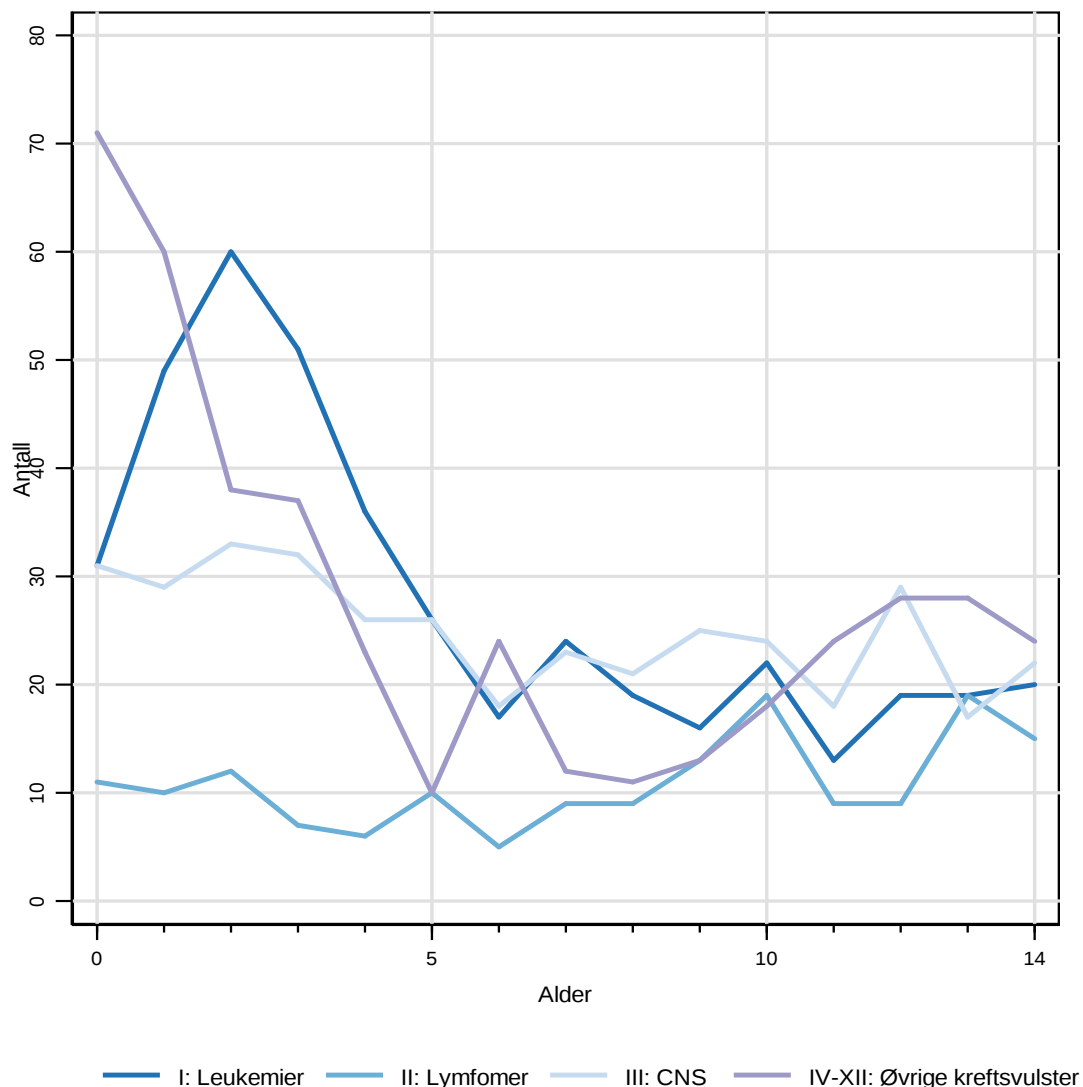
Tabell 3: Forekomst (insidensrater) for kreft hos barn diagnostisert i perioden 2007–2016 fordelt på bostedsregion. N = Antall pasienter.

		Helse Sør-Øst		Helse Vest		Helse Midt-Norge		Helse Nord		Totalt	
Diagnosegruppe		N	Rate	N	Rate	N	Rate	N	Rate	N	Rate
I	Leukemier	226	4,5	99	4,8	58	4,6	39	4,6	422	4,6
II	Lymfomer	96	1,9	30	1,5	20	1,6	17	2	163	1,8
III	CNS-svulster	186	3,7	81	3,9	66	5,2	41	4,8	374	4,1
IV	Nevroblastom og andre perifere nervecellesvulster	40	0,8	20	1	12	0,9	7	0,8	79	0,9
V	Retinoblastom	21	0,4	7	0,3	3	0,2	2	0,2	33	0,4
VI	Nyresvulster	41	0,8	10	0,5	11	0,9	7	0,8	69	0,7
VII	Leversvulster	10	0,2	5	0,2	5	0,4	1	0,1	21	0,2
VIII	Maligne beinsvulster	25	0,5	17	0,8	7	0,6	6	0,7	55	0,6
IX	Bløtvevssarkomer	44	0,9	18	0,9	12	0,9	5	0,6	79	0,9
X	Germinalcellesvulster	28	0,6	8	0,4	7	0,6	3	0,4	46	0,5
XI	Andre maligne epiteliale svulster, malignt melanom	25	0,5	2	0,1	8	0,6	2	0,2	37	0,4
XII	Andre og uspesifiserte maligne svulster	1	0	0	0	1	0,1	0	0	2	0
Totalt		743	14,7	297	14,4	210	16,5	130	15,4	1380	15

Tabell 3 viser insidensrater for de tolv diagnosegruppene fordelt på Helse Sør-Øst, Helse Vest, Helse Midt-Norge og Helse Nord. De fleste tumorgruppene er nokså jevnt fordelt over alle landsdeler. På grunn av små tall kan forekomstratene variere noe uten at dette kan tillegges betydning. Det er imidlertid påfallende at forekomsten av svulster i sentralnervesystemet (diagnosegruppe III) er lavere i Helse Sør-Øst og Helse Vest enn i resten av landet. Vi vet foreløpig ikke om dette er et tilfeldig funn, om det kan skyldes forskjeller i registreringspraksis, eller om det er en reelt høyere forekomst i Midt- og Nord-Norge.

En stor nordisk undersøkelse viste en insidensrate på 4,20 for CNS-svulster, som er blant de høyeste i verden. En får inntrykk av en mulig underreportering, i hvert fall i Helse Sør-Øst med stor pasientbakgrunn, kanskje også i Helse Vest. Tilfeldigheter kan i større grad rå i de andre regionene på grunn av lavt pasientantall. De høye forekomstene i Helse Midt-Norge og Helse Nord har flere mulige forklaringer. Det kan være tilfeldigheter, overreportering av grensetilfeller eller en reell økning

i forekomst. Før man konkluderer med sistnevnte er det nødvendig med en nærmere validering av funnene.



Figur 3: Forekomst av kreft hos barn diagnostisert i perioden 2007–2016 fordelt på alder og diagnosegruppe I, II, III og IV–XII.

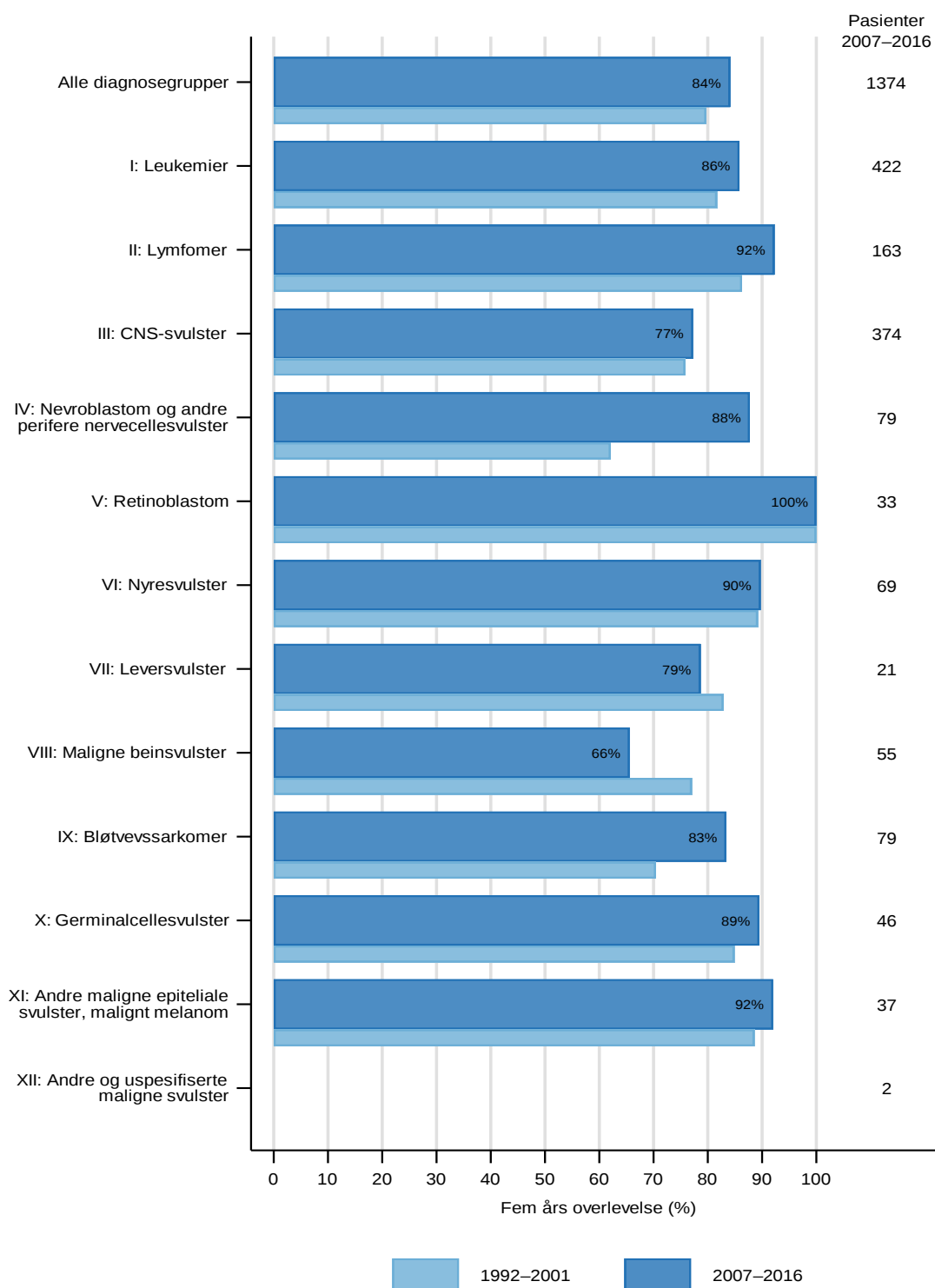
Figur 3 viser at de forskjellige diagnosegruppene har forskjellig aldersfordeling. Leukemi (diagnosegruppe I) har høyest forekomst i aldersgruppen 0–5 år. For lymfom (diagnosegruppe II) ses en tendens til økning i aldersgruppen 10–14 år. CNS-svulster (diagnosegruppe III) er hyppigst i alderen 0–3 år, men er ellers nokså jevnt fordelt gjennom hele barnealderen. De øvrige kreftsvulstene (diagnosegruppe IV–XII) har klart høyest forekomst i spedbarns- og småbarnsalderen. Dette skyldes andelen av «embryonale svulster», det vil si svulster som har sitt opphav i umodent vev. Øvrige kreftsvulster viser også en økt forekomst i alderen over ti år, hvilket skyldes blant annet andelen av beinsvulster.

3.3 Overlevelse ved barnekreft (0–14 år)

Kreft hos barn opptrer ofte annerledes enn kreft hos voksne. Barn får andre kreftformer, og vekstmønsteret er ofte hurtig og aggressivt. Klassifiseringen av barnekreft er basert på krefttype/morfologi kombinert med primært utgangspunkt, i motsetning til hos voksne der det er primært utgangspunkt (organ) som ofte vektlegges. Prognosen ved kreft er generelt bedre for barn enn for voksne, men avhenger av type kreft og utbredelse ved diagnosetidspunkt. De fleste barn med kreft i Norge behandles etter nordiske og internasjonale protokoller. Behandling med cellegift spiller en mye større rolle hos barn enn hos voksne, mens strålebehandling brukes i langt mindre grad hos barn med kreft. Barn i ung alder tar ofte større skade av strålebehandling og man er derfor mer opptatt av langtidsvirkningene etter behandlingen siden barn har et langt livsløp foran seg og må leve lenge med eventuelle bivirkninger. Målet fremover er ytterligere bedring av resultatene for overlevelse med samtidig reduksjon av seineffektene.

Når det gjelder rapporterte data vedrørende behandling er ikke alle opplysninger om kreft hos barn i databasen optimalt kvalitetssikret per dags dato. Figurene i denne rapporten viser allikevel hovedprinsippene i behandlingen på en god måte. Rapportering av behandlingsinformasjon er under kontinuerlig forbedring. I motsetning til dette er overlevelsesdata svært godt kvalitetssikret, da databasen er koblet med data fra Dødsårsaksregisteret og Folkeregisteret.

For å kunne gi en så god fremstilling som mulig av overlevelse, benyttes både kohortmetoden og periodetilnærming som metoder i overlevelsesfigurene. Kohortmetoden gjelder for de to første tidsperiodene (1987–1996 og 1997–2006) der vi har nok oppfølgingstid, mens periodetilnærming gjelder for siste periode (2007–2016) der vi ikke har nok oppfølgingstid. Periodetilnærmingen bruker kun overlevelsestiden til pasientene som levde med sin kreftdiagnose i den angitte perioden. Pasientene trenger ikke nødvendigvis å ha blitt diagnostisert i perioden (se kapittel 5.8 om statistisk metode for nærmere forklaring). Periodetilnærmingen gir mer oppdaterte og dermed riktigere estimer enn kohortmetoden for nylig diagnostiserte pasienter. Begrunnelsen for å velge periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016 er at man på denne måten kan se på trenden over tid og eventuelle endringer vil komme tydeligst mulig frem.

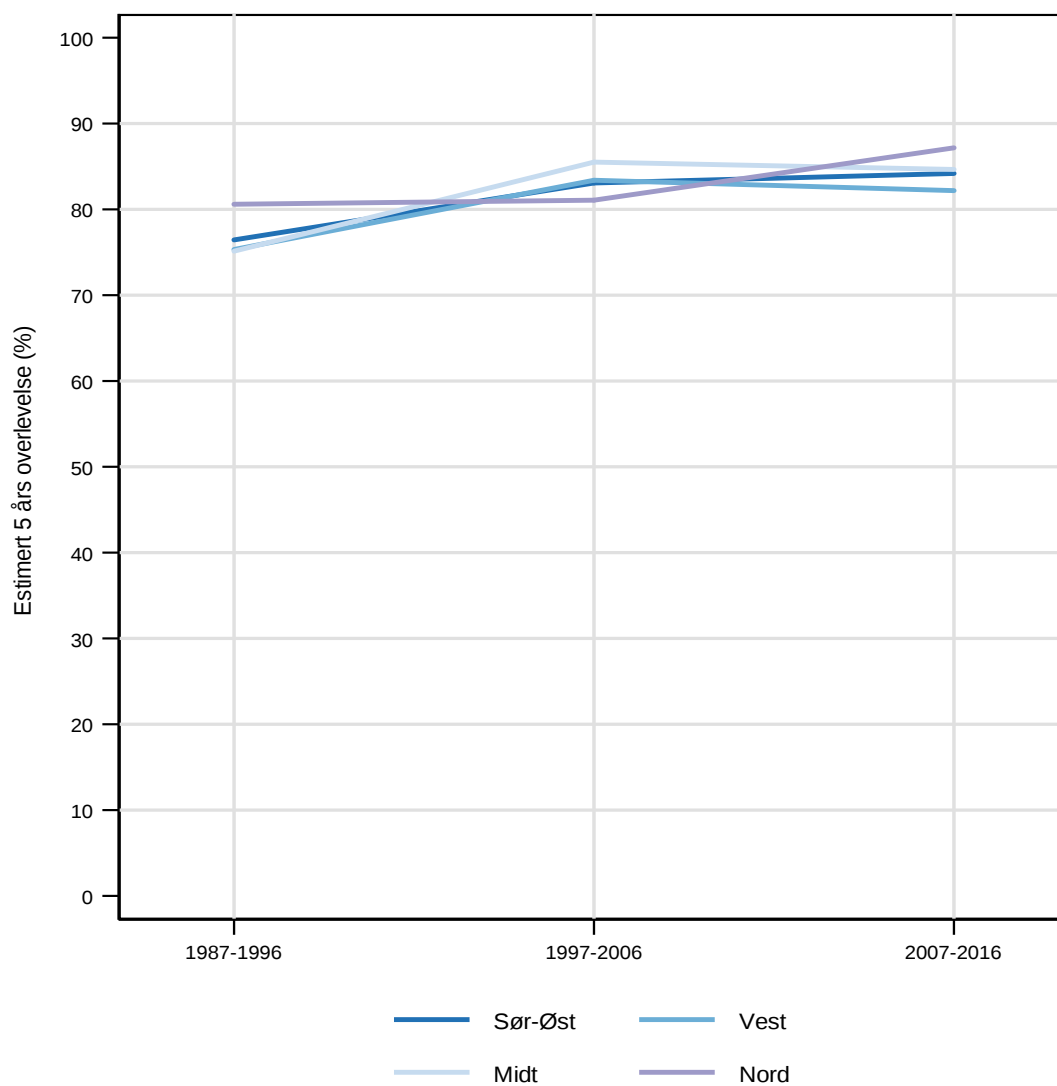


Figur 4: Fem års overlevelse for barn diagnostisert i perioden 1992–2001 og for barn som levde med diagnosen i perioden 2007–2016, alle diagnosegrupper (I–XII).

I figur 4 sammenliknes overlevelse for barn under 15 år i to tidsperioder: 1992–2001 og 2007–2016. For alle diagnosegrupper samlet (første søyle lengst opp) er det en statistisk signifikant økning i fem års overlevelse fra 79,7 % til 84,1 % fra første til andre periode. For de fleste diagnosegruppene ser vi en økning i overlevelsen, med unntak av leversvulster og maligne beinsvulster (diagnosegruppe VII

og VIII). Økningen er signifikant kun for nevroblastom og andre perifere nervecellesvulster (diagnosegruppe IV). For denne diagnosegruppen er bedring i overlevelsen betydelig, fra 62,1 % (usikkerhetsmargin KI 47,5–73,7 %) til 87,7 % (usikkerhetsmargin KI 78,4–93,2 %). Figuren viser også at overlevelsen avhenger sterkt av tumortype, med dårligst prognose for maligne beinsvulster (diagnosegruppe VIII, 66 %) og best overlevelse for retinoblastom (diagnosegruppe V, 100 %) samt lymfom (diagnosegruppe II, 92 %). En rekke diagnosegrupper har overlevelse på rundt 90 %. Diagnosegruppe XII er utelatt på grunn av for små tall.

Ved sammenlikning av tidsperioder kan ulike klassifiseringssystemer og dermed forskjellig registreringspraksis og tilordning i diagnosegrupper gi utslag, blant annet i overlevelsesresultater. I samarbeid mellom Nasjonal kompetansetjeneste for solide svulster hos barn (KSSB) og Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft pågår det for tiden et prosjekt hvor vi systematisk går gjennom enkelte tumorgrupper for å kvalitetssikre at data i registeret er korrekt etter dagens krav. Spesielt interessant i denne sammenhengen er nevroblastom (diagnosegruppe IV) med usedvanlig gode overlevelsestall sammenliknet med resten av Norden, hjernesvulster (diagnosegruppe III) med noe dårligere resultater sammenliknet med resten av Norden, og lever- og beinsvulster (diagnosegruppe VII og VIII) med tilsynelatende noe dårligere overlevelse i den nyeste tidsperioden.



Helseregion	Pasienter	5 års overlevelse		10 års overlevelse	
		Overlevelse % 5 år	Usikkerhet (95 % KI)	Overlevelse % 10 år	Usikkerhet (95 % KI)
Sør-Øst	741	84,2	81,3–86,6	81,9	78,9–84,5
Vest	293	82,2	77,3–86,1	80,9	76,0–85,0
Midt-Norge	210	84,7	79,1–88,8	82,3	76,5–86,8
Nord	130	87,2	79,9–91,9	83,8	76,0–89,2

Figur 5: Fem- og ti års overlevelse for barn med en kreftdiagnose i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016 fordelt på bostedsregion. Tabellen gjelder kun siste periode (2007–2016).

I figur 5 vises alle barnekreftformene (diagnosegruppe I–XII) fordelt på bostedsregion. Ti års overlevelse ligger over 80 % for alle regioner, og det påvises ingen signifikante forskjeller. Det kan dermed slås fast at norske barn får like god behandling uansett bosted. Dette er et viktig kvalitetsmål.

3.4 Diagnosegruppe I: Leukemi (blodkreft)

Registrering av leukemi hos barn i de nordiske landene foregår i dag hovedsakelig via NOPHOs (Nordisk forening for hematologi og onkologi) leukemidatabase i Sverige, fordi registreringen er ledd i de nordiske behandlingsprotokollene for leukemi. NOPHO utgir egne rapporter hvert år¹. Barn med leukemi meldes i tillegg på vanlig måte til Kreftregisteret, men inkluderes ikke i det norske Barnekreftregisteret. Dette betyr at opplysninger om behandling og respons på behandling av leukemi hos barn i Norge ikke blir registrert i barnekreftregisterdatabasen. Dette kapittelet om leukemier vil derfor inneholde opplysninger kun om forekomst og overlevelse.

Akutte leukemiformer utgjør til sammen cirka 95 % av alle barn med leukemi. De øvrige leukemiformene er ytterst sjeldne. Akutt lymfatisk leukemi (ALL) og akutt myelogen leukemi (AML) har helt forskjellig biologi, behandling og prognose. ALL oppfattes som den «typiske barneleukemien» og utgjør hovedparten. AML er sjeldnere og likner mer på sykdommen slik vi ser den hos voksne.

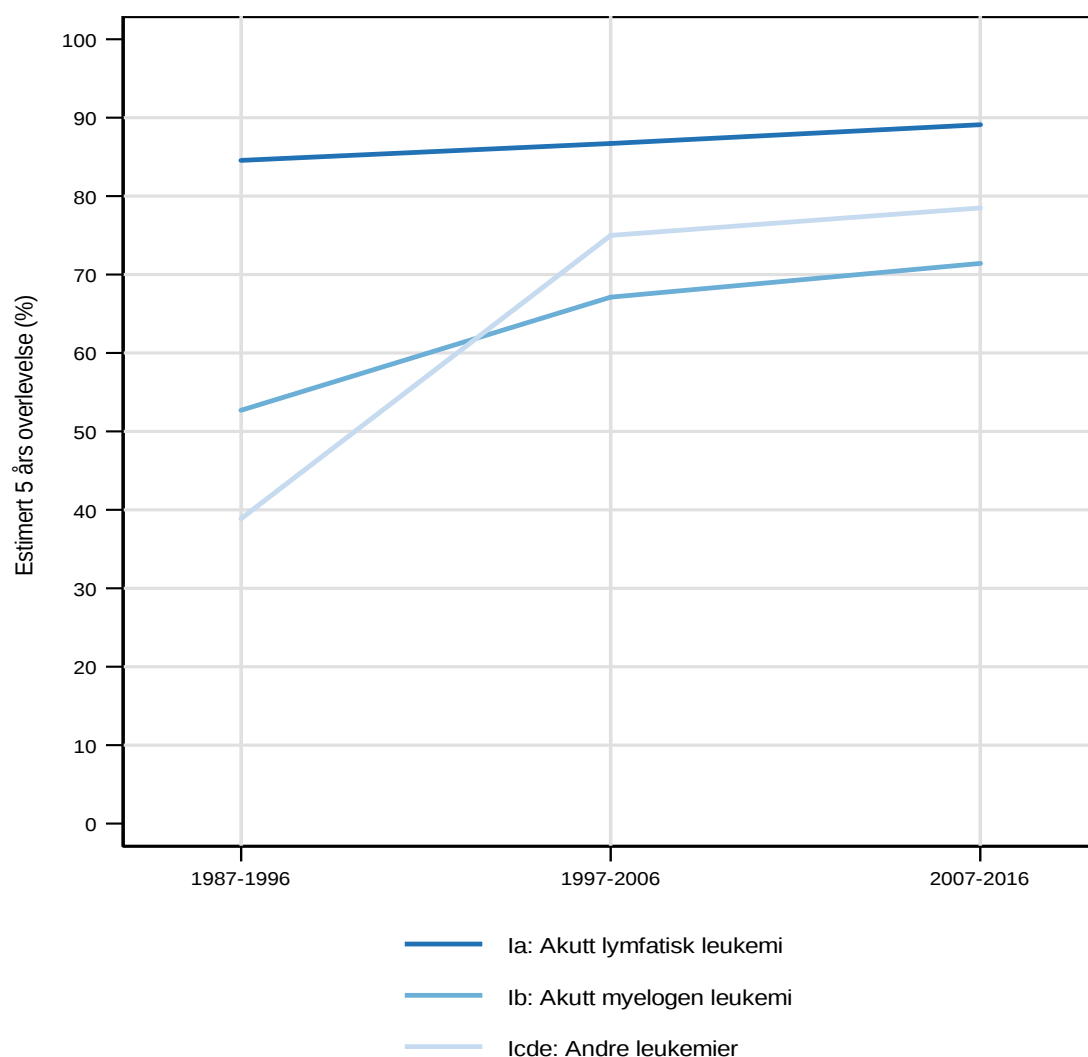
Tabell 4: Forekomst av leukemi hos barn diagnostisert i perioden 2002–2016, samlet og fordelt på undergruppene Ia–Ie.

		2002–2016		2016	
Diagnosegruppe		Pasienter	%	Pasienter	%
I	Leukemier, myeloproliferative sykdommer og myelodysplastiske sykdommer	652	100	37	100
Ia	Akutt lymfatisk leukemi (ALL)	513	78,7	30	81,1
Ib	Akutt myelogen leukemi (AML)	98	15	5	13,5
Ic	Kronisk myeloproliferativ sykdom	9	1,4	0	0
Id	Myelodysplastisk syndrom og andre myeloproliferative sykdommer	25	3,8	1	2,7
Ie	Uspesifisert og annen spesifisert leukemi	7	1,1	1	2,7

Tabell 4 viser at akutt lymfatisk leukemi (ALL, Ia) er den klart største undergruppen av leukemi, og utgjør i underkant av 80 % av all leukemi. Akutt myelogen leukemi (AML, Ib) utgjør kun 15 %. De resterende gruppene er svært heterogene, med få barn for hver enkelt diagnose.

For en beskrivelse av metodene som er benyttet til å lage overlevelsesfiguren, se eget avsnitt under kapittel 3.3.

¹ NOPHOs årsrapport 2016
<http://www.barnekreftportalen.no/images/Marketing/info/Nyheter/NOPHO%20Annual%20report%202016.pdf>



Diagnosegruppe		Pasienter	5 års overlevelse		10 års overlevelse	
			Overlevelse % 5 år	Usikkerhet (95 % KI)	Overlevelse % 10 år	Usikkerhet (95 % KI)
Ia	Akutt lymfatisk leukemi	328	89,1	85,2–92,0	86,4	82,2–89,7
Ib	Akutt myelogen leukemi	67	71,4	58,5–80,9	69,8	56,7–79,5
Icde	Andre leukemier	27	78,5	58,3–89,7	78,5	58,3–89,7

Figur 6: Fem- og ti års overlevelse for barn med leukemi i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Tallene i tilhørende tabell gjelder kun siste periode (2007–2016).

Figur 6 viser fem- og tiårsoverlevelsen for de ulike undergruppene av diagnosegruppe I (leukemi), her fordelt på akutt lymfatisk leukemi; ALL (Ia), akutt myelogen leukemi; AML (Ib) og andre leukemier (Icde) i tre tiårsperioder: 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Overlevelsen er høyest for barn med ALL, der over 86 % av barna lever ti år etter diagnosen. Prognosen ved AML er noe mindre gunstig og cirka 70 % av barna lever ti år etter diagnosen. De siste undergruppene (Icde; andre leukemier) er sammensatt av flere diagnoser med ulik prognose og svært få pasienter i hver undergruppe. I alle undergrupper ser vi en trend til bedre overlevelse over de tre tidsperiodene. Overlevelsen for ALL og AML er godt i samsvar med det som er publisert for resten av Norden og Europa, med unntak av deler av Øst-Europa som ligger noe lavere (3).

3.5 Diagnosegruppe II: Lymfom

Behandlingsresultatene som presenteres i dette kapittelet er basert på informasjon om behandling av barn diagnostisert med lymfom som er registrert i Barnekreftregisteret fra og med 2002.

Diagnosegruppe II er sammensatt av undergrupper med forskjellig biologi, behandling og prognose. Hodgkin lymfom (HL, undergruppe IIa) er en mer homogen gruppe med noe bedre overlevelse enn de øvrige gruppene. Gruppen av Non-Hodgkin lymfomer deles inn i undergruppene IIb (ikke Burkitt lymfom) og IIc (kun Burkitt lymfom), og består av flere og til dels mer alvorlige lymfomgrupper. Tabell 5 viser at gruppen med Non-Hodgkin lymfom (ikke Burkitt og Burkitt; IIb og IIc) samlet sett er størst, men Hodgkin lymfom (IIa) utgjør den største enkelt diagnosen.

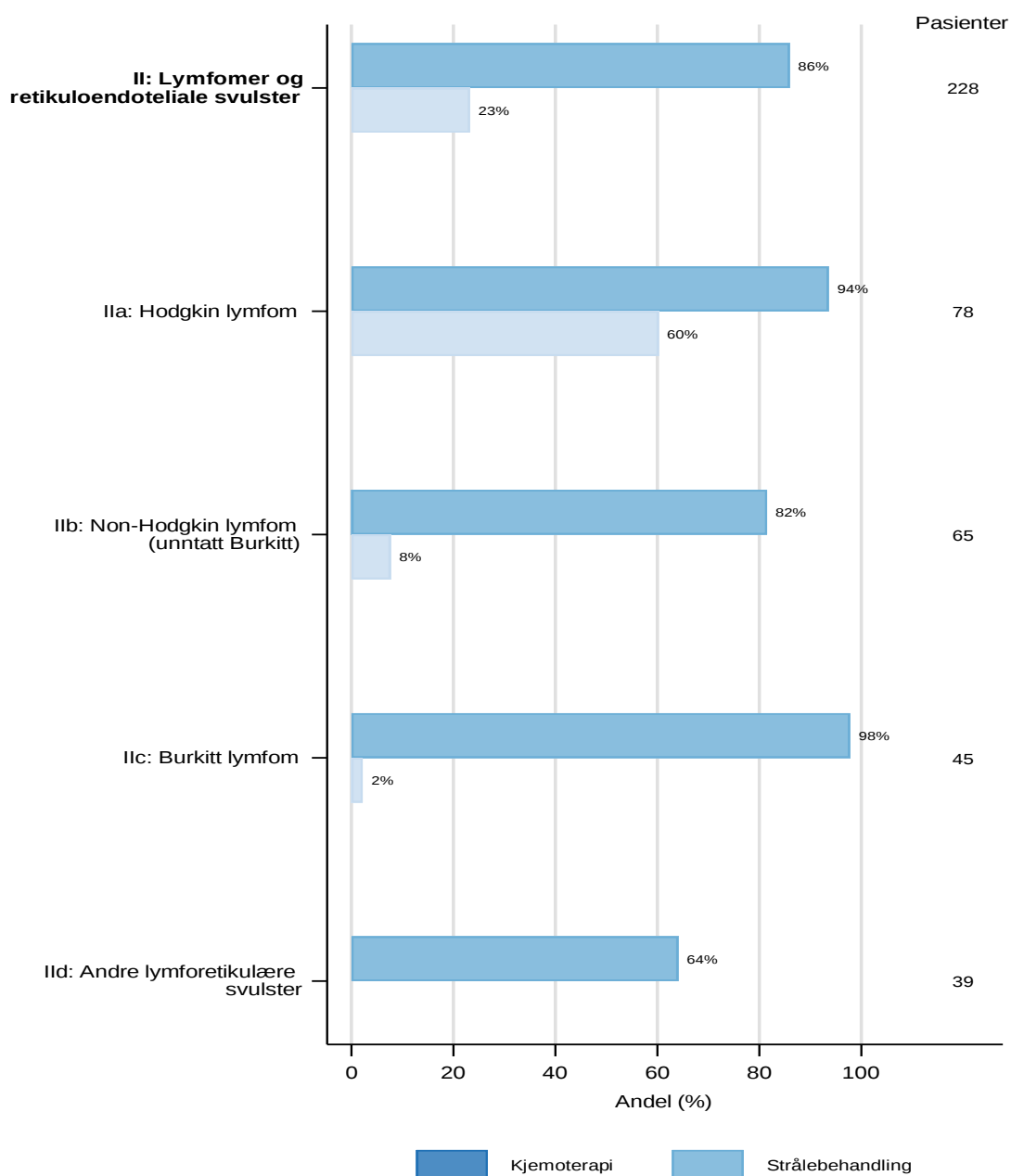
Tabell 5: Forekomst av lymfom hos barn diagnostisert i perioden 2002–2016, samlet og fordelt på undergruppene IIa–IIe.

		2002–2016		2016	
Diagnosegruppe		Pasienter	%	Pasienter	%
II	Lymfomer og retikuloendoteliale svulster	228	100	24	100
IIa	Hodgkin lymfom (HL)	78	34,2	7	29,2
IIb	Non-Hodgkin lymfom (NHL) (unntatt Burkitt lymfom)	65	28,5	8	33,3
IIc	Burkitt lymfom	45	19,7	4	16,7
IId	Andre lymforetikulære lymfomer	39	17,1	5	20,8
IIe	Uspesifisert lymfom	1	0,4	0	0

På grunn av få pasienter må vi regne med tilfeldige svingninger fra år til år. I 2016 var det en tilfeldig høy forekomst av lymfom med 24 barn, mot vanligvis 13–14 barn per år.

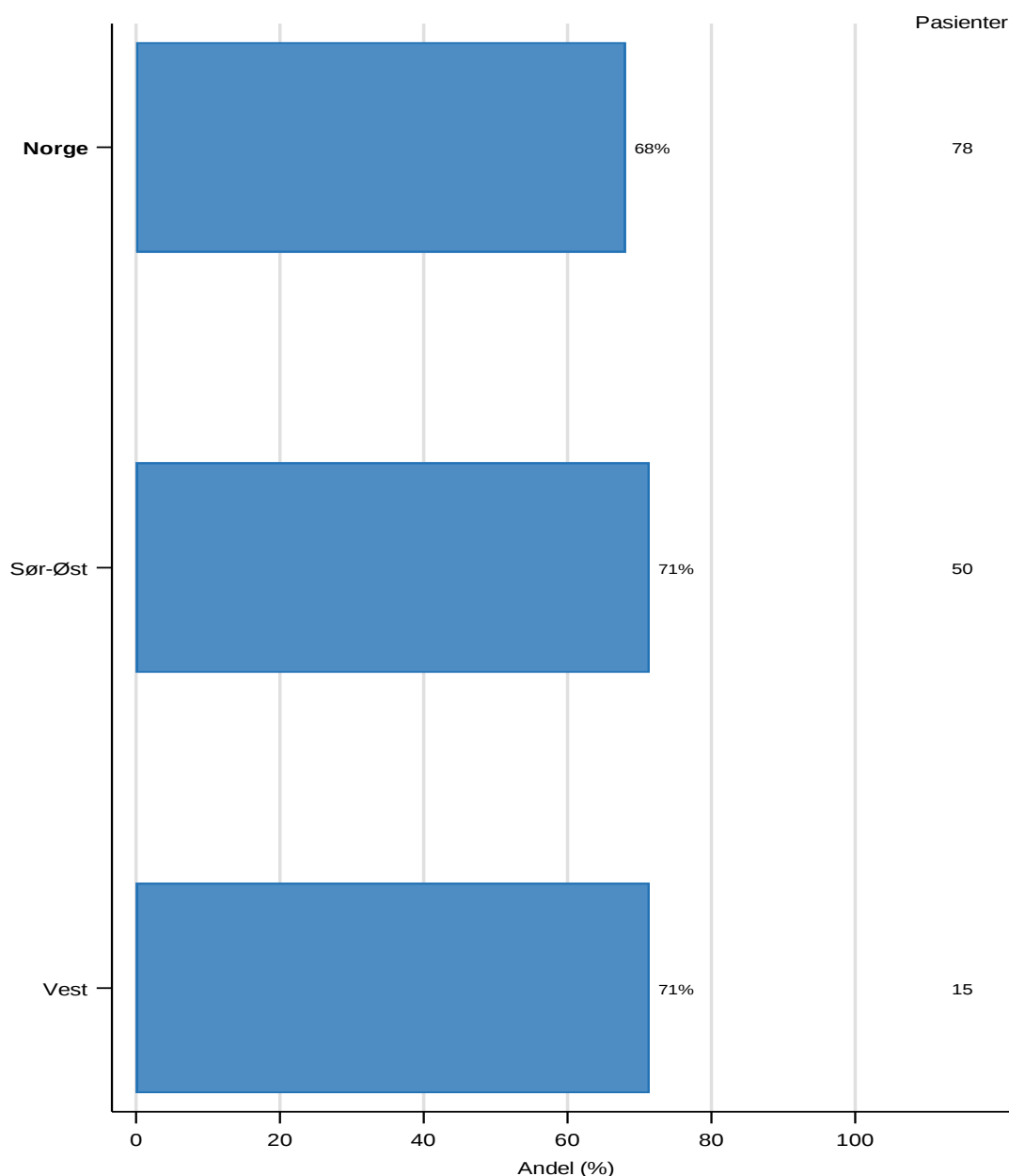
3.5.1 Behandling av lymfom hos barn

Barn med lymfom (alle typer) blir vanligvis behandlet med kjemoterapi (cytostatika) og/eller strålebehandling. Kirurgisk behandling er sjeldent for denne gruppen, men forekommer dersom for eksempel en enkeltstående svulst på halsen fjernes før diagnosen er kartlagt. Kirurgi er derfor ikke tatt med som egen figur i dette kapittelet om behandling av lymfom.



Figur 7: Kjemoterapi og strålebehandling som ledd i primærbehandling av lymfom i perioden 2002–2016.

Figur 7 gir en oversikt over hvilken type behandling barn med lymfom får. De aller fleste pasientene får kjemoterapi, og behandlingsandelen er høyest for barn med Burkitt lymfom (Ilc). Andelen pasienter der det mangler opplysninger om kjemoterapi er forholdsvis lav, noe som tyder på at rapportering av disse opplysningene til Barnekreftregisteret er god. En stor del av gruppen andre lymforetikulære svulster (IId) er barn diagnostisert med Langerhanscellehistiocytose. Dette er en diagnose hvor man i noen tilfeller klarer seg uten behandling. Strålebehandling er vanligst for barn med Hodgkin lymfom. For alle lymfomtyper gjelder det at man i nyere behandlingsprotokoller prøver å finne strategier for å erstatte eller redusere strålebehandling, dette for å unngå seinskader som blant annet hjertesykdom og sekundære kreftsykdommer. Mange barn, hovedsakelig med Hodgkin lymfom, er likevel avhengig av strålebehandling for å oppnå helbredelse.



Figur 8: Strålebehandling av Hodgkin lymfom i perioden 2002–2016, fordelt på bostedsregion.

Figur 8 viser andelen av barn som fikk strålebehandling som del av behandlingen ved Hodgkin lymfom i Helse Sør-Øst, Helse Vest og hele landet. Av personvern hensyn vises ikke resultatene for Helse Midt og Helse Nord separat, men resultatene er tatt med i landsgjennomsnittet (øverste søyle). De aller fleste pasientene følger samme internasjonale behandlingsprotokoll, hvor indikasjon for strålebehandling er avhengig av utbredelse av sykdommen og respons på behandlingen. Det er relativt få pasienter i hver gruppe, og forskjeller mellom de ulike regionene gjenspeiler mest sannsynlig en tilfeldig variasjon i pasientgrunnlaget heller enn forskjeller i behandlingspraksis.

Tabell 6: Behandlingskombinasjoner for barn med Hodgkin lymfom i perioden 2002–2016.

Behandling	Antall pasienter	Andel (%)
Kun kirurgi	2	2,6
Kirurgi og kjemoterapi	4	5,1
Kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling	2	2,6
Kirurgi og strålebehandling	2	2,6
Kun kjemoterapi	19	24,4
Kjemoterapi og strålebehandling	48	61,5
Behandling ikke spesifisert	1	1,3

Tabell 7: Behandlingskombinasjoner for barn med Non-Hodgkin lymfom i perioden 2002–2016.

Behandling	Antall pasienter	Andel (%)
Ingen behandling	2	1,8
Kun kirurgi	6	5,5
Kirurgi og kjemoterapi	20	18,2
Kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling	1	0,9
Kun kjemoterapi	66	60
Kjemoterapi og strålebehandling	10	9,1
Kun strålebehandling	2	1,8

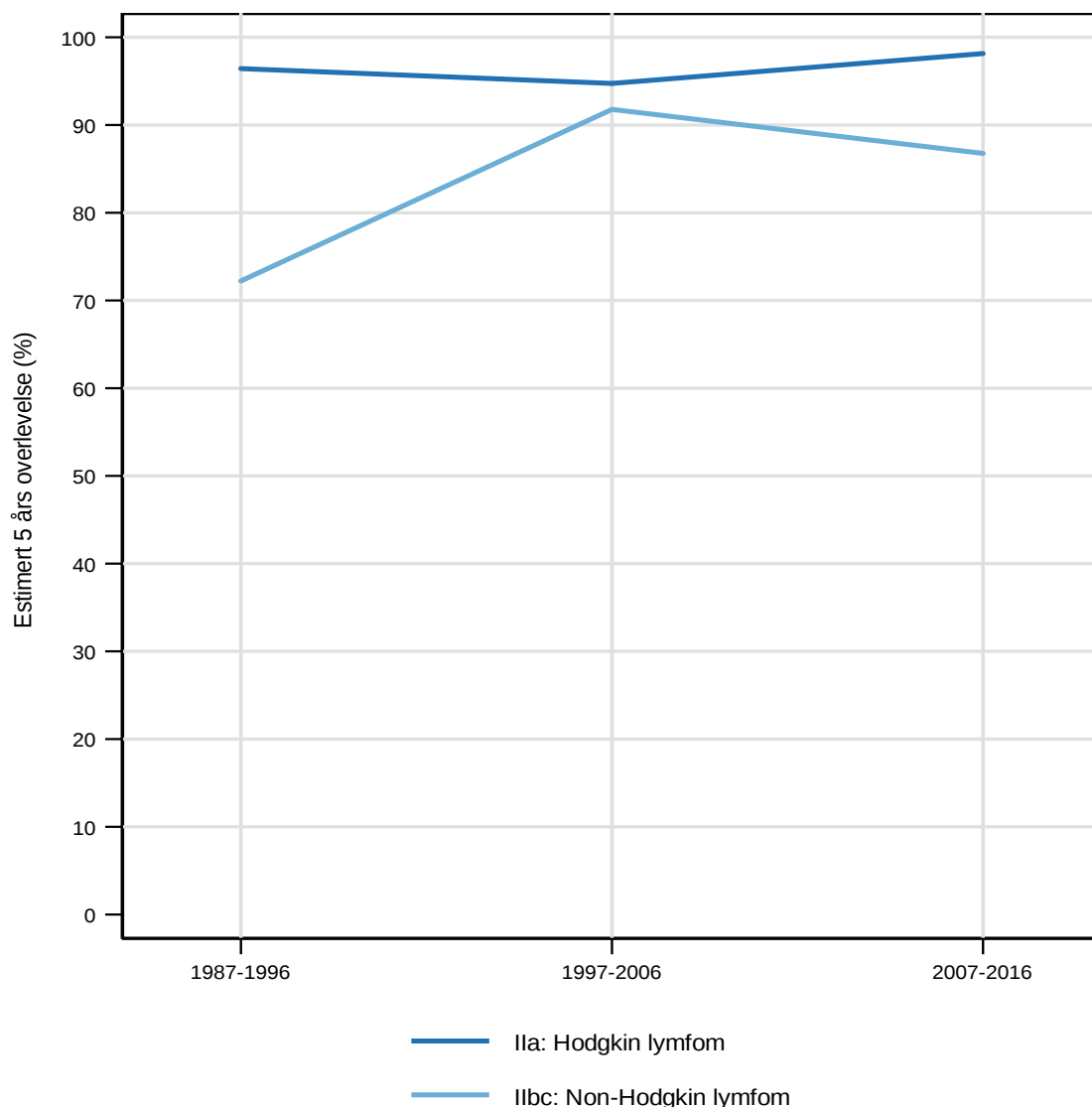
Tabell 6 og 7 viser at behandling av lymfom i mange tilfeller er multimodal (sammensatt). Ved Hodgkin lymfom (undergruppe IIa, tabell 6) har strålebehandling tradisjonelt vært en svært viktig behandlingsmodalitet. Tabellen viser at det er cirka 67 % av pasientene som får strålebehandling, kombinert med kjemoterapi og/eller kirurgi. De moderne behandlingsprotokollene for Hodgkin lymfom prøver å definere pasientgrupper som kan klare seg uten strålebehandling. Foreløpig er det cirka en tredjedel som ble behandlet uten strålebehandling.

Tabell 7 for Non-Hodgkin lymfom (undergruppe IIb og IIc) viser et nokså annet bilde. 88 % blir behandlet uten strålebehandling, hovedsakelig med kjemoterapi alene (60 %). Kun 12 % fikk strålebehandling, enten alene eller kombinert med kjemoterapi, kirurgi eller begge deler.

Som nevnt tidligere kan behandlingsinformasjonen i barnekreftregisterdatabasen være ufullstendig eller uklar grunnet de ikke helt formålstjenlige registreringsskjemaene. Det er for eksempel ikke vanlig å behandle lymfom med kirurgi. Ut fra databasen har vi ikke mulighet å skille mellom kirurgiske biopsier/vevsprøver (eksisjonsbiopsier) og andre operasjoner. Det er sannsynlig at det med «kirurgi» ofte menes kirurgisk biopsi. I noen tilfeller kan en slik biopsi, når den fører til komplett fjerning av en lymfeknute som eneste lymfommanifestasjon, være nok for helbredelse uten tilleggsbehandling.

3.5.2 Overlevelse ved lymfom hos barn

Hodgkin lymfom og Non-Hodgkin lymfom må ses hver for seg, ettersom overlevelsen hos barn diagnostisert med Hodgkin lymfom er betydelig høyere enn for barn diagnostisert med Non-Hodgkin lymfom. Hodgkin lymfom var sammen med Wilms tumor (en type nyresvulst hos barn) blant de første kreftsykdommer hos barn og ungdom som lot seg helbrede. Grunnen til dette er at Hodgkin lymfom i noen tilfeller lar seg helbrede med strålebehandling alene, og effektiv strålebehandling var en behandlingsmodalitet som kom langt tidligere enn effektiv cellegiftbehandling. For en beskrivelse av metodene som er benyttet til å lage overlevelsesfigurene, se eget avsnitt under kapittel 3.3.



Diagnosegruppe		Pasienter	5 års overlevelse		10 års overlevelse	
			Overlevelse % 5 år	Usikkerhet (95 % KI)	Overlevelse % 10 år	Usikkerhet (95 % KI)
IIa	Hodgkin lymfom	49	98,1	87,6–99,7	98,1	87,6–99,7
IIbc	Non-Hodgkin lymfom	79	86,8	76,8–92,7	85,4	75,1–91,6

Figur 9: Fem- og ti års overlevelse for barn med Hodgkin lymfom og Non-Hodgkin lymfom i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Tallene i tilhørende tabell gjelder kun siste periode (2007–2016).

Resultatene for Hodgkin lymfom er svært gode og er nå sammen med behandlingsresultatene for retinoblastom (øyetumor, diagnosegruppe V) de beste av alle barnekrefttyper med nesten 100 % overlevelse etter både fem og ti år. Non-Hodgkin lymfom (IIb og IIc) omfatter flere forskjellige diagnoser med noe forskjellig prognose. Her gjengis resultatene samlet. Det er tilsynelatende dårligere resultater for den siste tidsperioden sammenliknet med den foregående, men det er få pasienter og forandringen over tid er ikke statistisk signifikant.

3.6 Diagnosegruppe III: Svulster i sentralnervesystemet (CNS)

Behandlingsresultatene som presenteres i dette kapittelet er basert på informasjon om behandling av CNS-svulster som er registrert i Barnekreftregisteret fra og med 2002.

Svulster i sentralnervesystemet (CNS) består av svulster intrakranielt (i hodeskallen) og intraspinalt (i ryggmargen eller ryggmargskanalen). CNS-svulster hos barn registreres som kreft uavhengig om de er godartede eller ondartede svulster. Det vil si at også alle godartede svulster lokalisert i hjerne/hodeskalle og ryggmarg/ryggmargskanal er meldepliktige til Kreftregisteret og inngår dermed også i Barnekreftregisteret. Svulstens karakter avgjøres ut i fra om den har lav malignitetsgrad (WHO grad 1–2) eller høy malignitetsgrad (WHO grad 3–4).

Diagnosegruppene er svært heterogene med store variasjoner i prognose, behandlingsmodalitet og behandlingsintensitet, og resultatene presenteres derfor inndelt i undergrupper. Ulempen med å vise undergruppene hver for seg er at man får svært få pasienter i de enkelte gruppene, og for noen undergrupper er svulsttypene så heterogene at det er vanskelig å vurdere resultatene. Selv i samme undergruppe kan det være svært store forskjeller mellom tumortypene når det gjelder biologi og prognose.

Tabell 8: Forekomst av CNS-svulster hos barn diagnostisert i perioden 2002–2016, samlet og fordelt på undergruppene IIIa–III f.

		2002–2016		2016	
Diagnosegruppe		Pasienter	%	Pasienter	%
III	CNS-svulster og andre intrakraniale og intraspinal svulster	597	100	36	100
IIIa	Ependymom og choroid plexus svulst				
IIIa1	Ependymom	33	5,5	5	13,9
IIIa2	Choroid plexus svulst	17	2,8	3	8,3
IIIb	Astrocytom	232	38,9	10	27,8
IIIc	Intrakraniale og intraspinal embryonale svulster				
IIIc1	Medulloblastom	69	11,6	1	2,8
IIIc2	Primitiv nevroektodermal svulst, uspesifisert (PNET)	23	3,9	0	0
IIIc3	Medulloepiteliom	2	0,3	0	0
IIIc4	Atypisk teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT)	15	2,5	2	5,6
IIId	Andre gliomer				
IIId1	Oligodendrogliom	5	0,8	0	0
IIId2	Blandede og uspesifiserte gliomer	59	9,9	4	11,1
IIId3	Nevroepiteliale gliale svulster av usikker opprinnelse	1	0,2	0	0
IIIe	Andre spesifiserte intrakraniale og intraspinal svulster				
IIIe1	Hypofyseadenom og karsinom (pituitary)	6	1	0	0
IIIe2	Svulster i cellar-region (kraniofaryngiom)	12	2	0	0
IIIe3	Pineale parenchymael svulster (epifyse)	6	1	1	2,8
IIIe4	Nevronale og blandede nevronale og gliale svulster	36	6	2	5,6
IIIe5	Meningeomer	9	1,5	1	2,8
III f	Uspesifiserte intrakraniale og intraspinal svulster	72	12,1	7	19,4

Høyest forekomst har astrocytomer (IIIb), som består av både lavgradige (mindre hissig) og høygradige (mere aggressive) svulster. Lavgradige astrocytomer forekommer atskillig hyppigere enn høygradige astrocytomer. Den nest største gruppen er intrakraniale og intraspinalle embryonale svulster (IIIc), som blant annet omfatter medulloblastomer. Undergruppe IIId (andre gliomer) inneholder diffuse intrinsiske ponsgliomer som har dårlig prognose. Nesten alle har inntil nå blitt behandlet uten forutgående biopsi, men vi vet at det overveldende flertallet er astrocytomer, oftest høygradige. Gliomer i synsapparatet (opticusgliomer) behandles oftest uten biopsi og de har vist seg vanskelig å klassifisere riktig. Vi vet i dag at disse er overveiende astrocytomer og skal dermed klassifiseres i undergruppe IIIb, men da man ikke har vevsprøver har det hendt at disse har blitt registrert (feilaktig) i gruppen andre gliomer (IIId). Det pågående kvalitetssikringsarbeidet i Barnekreftregisteret har nå sørget for korrekt klassifisering av disse svulstene.

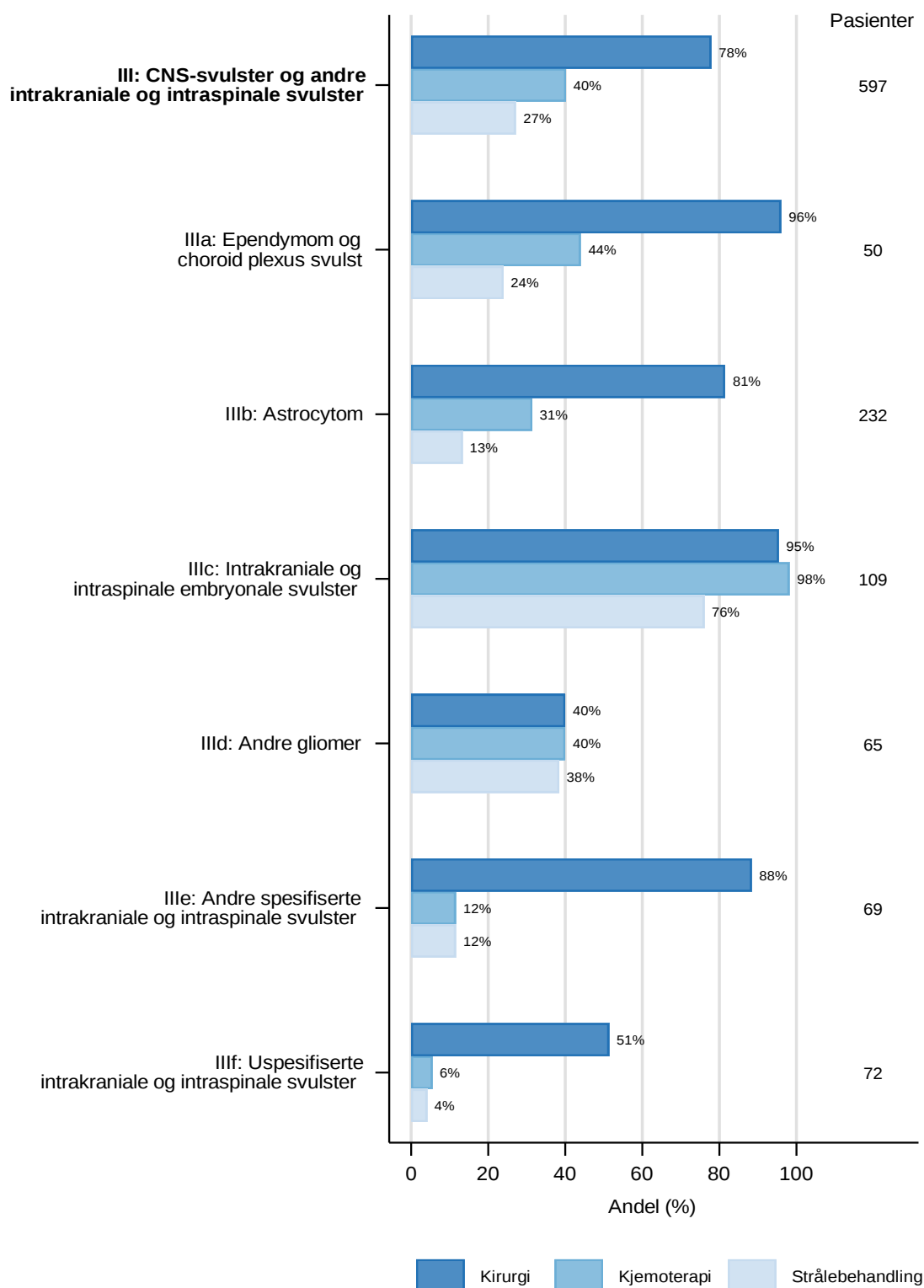
3.6.1 Behandling av CNS-svulster hos barn

Behandlingsmodalitetene ved CNS-svulster er i dag kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling, avhengig av svulsttype, lokalisasjon, utbredelse og prognose. Kirurgi er den viktigste behandlingen og er ofte kurativ ved lavgradige svulster, med mindre svulsten har en biologi eller beliggenhet som gjør fullstendig fjerning av svulstvevet umulig. Dersom total reseksjon (fjerning av svulsten) ved kirurgi ikke er mulig eller alene ikke er kurativt, vil tilleggsbehandling oftest bli gitt.

Strålebehandling er den mest effektive tilleggsbehandlingen ved de mest ondartede svulsttypene, men har også de mest alvorlige seinvirkningene. Man ønsker derfor ikke å gi strålebehandling til de yngste barna (under fire år). Faren for seinvirkninger er størst når man må bestråle hele hjernen. Kjemoterapi brukes i dag i økende grad i behandlingen av barn som trenger tilleggsbehandling.

På grunn av den kjappe utviklingen av teknologi som kan bestemme molekyllære forhold i kreftcellene, har det i de senere årene vært en stor økning av kunnskapen om molekyllære mekanismer ved kreftutvikling. Dette har ført til at en kan konstruere medikamenter som er målrettet mot mutasjoner eller andre forhold som bidrar til kreftutvikling. Dette er høyst aktuelt ved CNS-svulster hos barn, og kliniske forsøk er i full gang. Eksempler er stoffer som påvirker B-RAF-genet ved lavgradige gliomer.

Som nevnt kan det være store forskjeller mellom tumortypene i én og samme undergruppe. Eksempelvis er ependyomer og choroid plexuspapillomer klassifisert i samme undergruppe (IIIa). Plexuspapillomene har en svært god prognose med utelukkende kirurgisk behandling, mens ependyomene er svært vanskelig å behandle og kun et mindretall blir behandlet bare med kirurgi.



Figur 10: Kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling som ledd i primærbehandling av CNS-svulster i perioden 2002–2016.

De aller fleste svulster i sentralnervesystemet behandles kirurgisk, og ved flere svulsttyper kan dette i seg selv være kurativt. Barn med lavgradige astrocytomer i cerebellum (lillehjernen) eller

plexuspapillomer (tilhører undergruppe IIIa) blir som oftest kurert for sin svulstsykdom utelukkende med kirurgisk behandling (5). Unntakene fra regelen om kirurgisk behandling som viktigste behandling er diffuse ponsgliomer (tilhører undergruppe IIId), som vanligvis er inoperable på grunn av lokaliseringen midt i hjernestammen, samt enkelte uspesifiserte intrakraniale og intraspinale svulster (IIIf). Høygradige maligne svulster må ha annen behandling i tillegg til kirurgi. Gliomer (ofte klassifisert i undergruppe IIIf og IIId) beliggende i synsnerver, synsbaneekrysningen eller forbindelseskanalen mellom tredje og fjerde hjernebulrom/ventrikel (akvedukten) er vanligvis lavgradige astrocytomer og blir ikke operert da det ofte vil gi uakseptable utfall for pasienten i forhold til gevinst (eksempelvis synstap). Disse barna vil først bli behandlet hvis de utvikler symptomer.

Hos noen barn er det nødvendig med en biopsi (vevsprøve) før oppstart av annen behandling, uten at man prøver å fjerne selve tumoren. I en del tilfeller meldes dette som «kirurgisk behandling» til Barnekreftregisteret, noe som ikke er korrekt. På den annen side blir noen barn operert senere i et behandlingsforløp hvis det viser seg at den ikke-kirurgiske primærbehandlingen ikke fører frem. Disse pasientene er ikke inkludert i figur 10, og figuren gir dermed ikke et helt korrekt bilde av frekvensen for kirurgisk behandling. Det jobbes med å kvalitetssikre databasen for mulige feil.

Kjemoterapi brukes i økende grad ved CNS-svulster som tilleggsbehandling til kirurgi, eller hvor et kirurgisk inngrep ikke vil være meningsfullt. Alle medulloblastomer (tilhører undergruppe IIIf) behandles med kjemoterapi i et helhetlig opplegg kombinert med kirurgi og strålebehandling dersom pasienten er over fire år gammel. Barn yngre enn fire år vil i utgangspunktet bare få kirurgi og kjemoterapi. Den store gruppen lavgradige astrocytomer (IIIf) får kjemoterapi kun ved spesifiserte kriterier som under halvparten av pasientene innfrir. De andre blir observert etter det kirurgiske inngrepet. Høygradige astrocytomer får kjemoterapi, men disse svulstene er sjeldne hos barn. Kjemoterapi gis i stedet for stråleterapi til barn under fire år som har fått operert bort høygradige svulster. Håpet er da at svulsten holdes i sjakk til barnet blir gammel nok til å tåle strålebehandling.

Ved embryonale svulster (blant annet medulloblastom og AT/RT, undergruppe IIIf) er strålebehandling av sentral betydning for å lykkes i helbredelse av pasienten. Hos barn under fire år gir man praktisk talt aldri total hjernebestråling, selv om dette er nødvendig for helbredelse ved enkelte diagnoser som for eksempel medulloblastom. Barn i denne aldersgruppen kan imidlertid tåle fokal bestråling (mot et begrenset område) som det gjøres ved AT/RT. Vi har kartlagt bruken av strålebehandling ved embryonale svulster i de ulike helseregionene. Resultatene viser at det hos barn som er fire år eller eldre gis strålebehandling i 97–100 % av tilfellene, mens barn under fire år fikk strålebehandling i 45–100 % av tilfellene i de ulike helseregionene i behandlingsperioden 2002–2016 (resultater i egen figur er ikke vist her). Den sterkt varierende andelen av bestrålte barn under fire år kan mest sannsynlig forklares ut fra tilfeldigheter (svært få pasienter i tre av fire helseregioner).

For barn eldre enn tre-fire år som er diagnostisert med medulloblastom er strålebehandling helt nødvendig for overlevelse. I tillegg stråles ponsgliomer (IIId) og høygradige astrocytomer. Fokuset strålebehandling med fotoner mot et enkelt område gis også til barn, men i hovedsak til små lokaliserte svulster som ikke kan opereres. Protonstrålebehandling er en annen stråleform som per i dag ikke tilbys i Norge. Protonbestråling gjør mindre skade på normalvevet utenfor svulsten og dermed blir også skadevirkningene mindre. Mange barn sendes til utlandet for å få denne behandlingen, og dette er blitt en varig ordning fram til man får etablert protonstrålebehandling i Norge.

Figur 10 må ses som en ren kartlegging av dagens praksis. Ut ifra de anførte forhold (ulike tumortyper med ulik behandling, få pasienter per undergruppe, lite detaljert rapportering av behandlingsvariabler) er det ikke mulig sikkert å slå fast om bruken av de forskjellige behandlingsmodalitetene er i tråd med nasjonale og internasjonale anbefalinger.

Tabell 9: Behandlingskombinasjoner for barn med CNS-svulster i perioden 2002–2016.

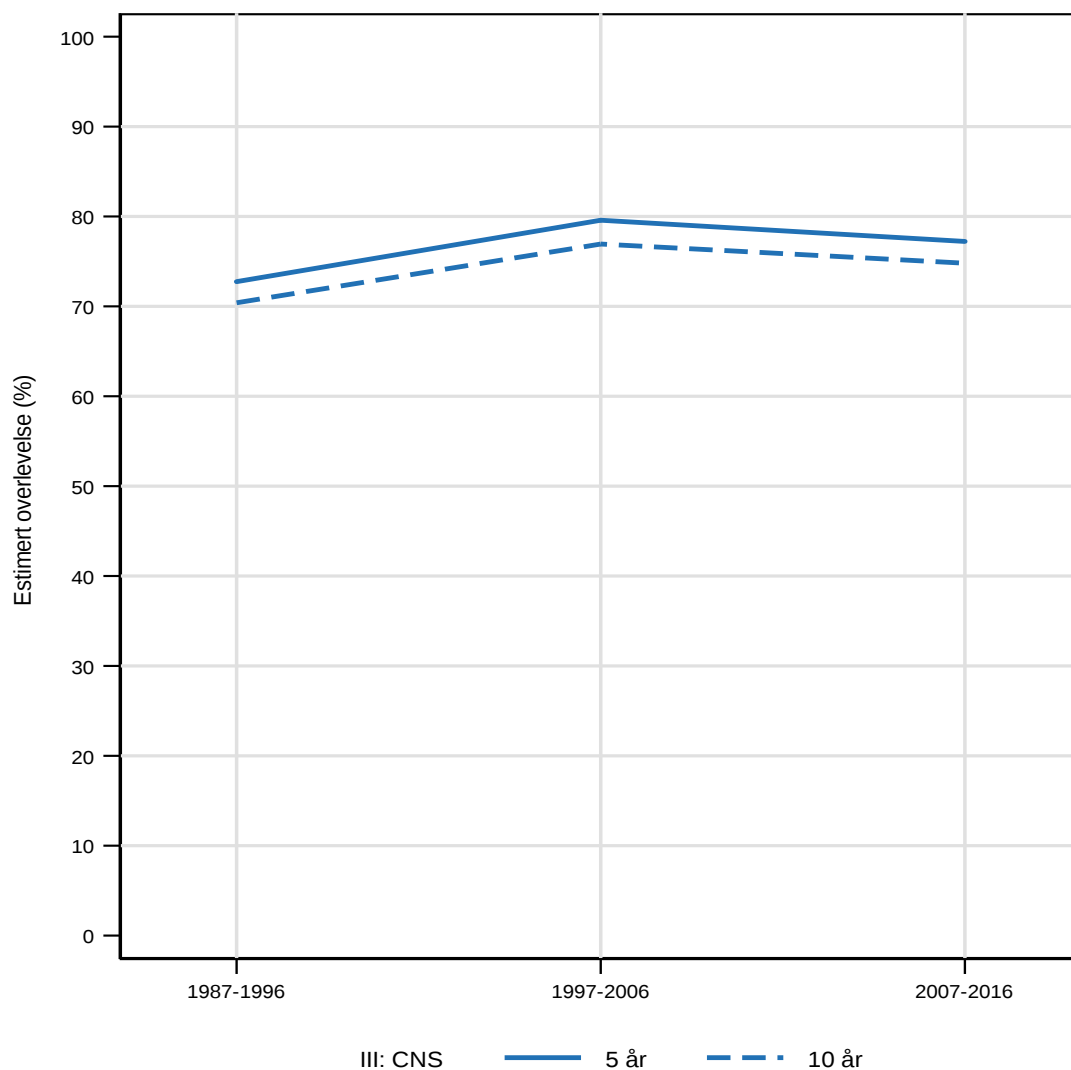
Behandling (inkludert biopsi)	Antall pasienter	Andel (%)
Ingen behandling	34	5,7
Kun kirurgi	253	42,4
Kirurgi og kjemoterapi	61	10,2
Kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling	127	21,3
Kirurgi og strålebehandling	19	3,2
Kun kjemoterapi	24	4
Kjemoterapi og strålebehandling	27	4,5
Kun strålebehandling	9	1,5
Behandling ikke spesifisert	43	7,2

Som det fremkommer av tabell 9 behandles omtrent halvparten (42,4 %) av barna med CNS-svulster kun med kirurgi og etterfølgende kontroller. Dette dreier seg hovedsakelig om lavgradige astrocytomer og plexuspapillomer. En del av disse barna har kun fått diagnostisk biopsi og bør egentlig klassifiseres som «ingen behandling» eller bedre kalt «observasjon». Dette vil bli validert i senere rapporter. De høygradige svulstene er aggressive og må behandles med kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling. Det er verdt å merke seg at overlevelsen ved hjernesvulster ofte er knyttet til graden av reseksjon, det vil si hvor mye av svulsten som kan fjernes ved operasjonen. De mest alvorlige svulstene lar seg ofte ikke fjerne i sin helhet, og man unngår kirurgi som invaliderer barnet.

Hovedandelen av barna som ikke har fått behandling representerer pasienter som har fått påvist svulstforandringer i hjernen, men hvor man ikke finner grunnlag for kirurgi da barnet ikke har symptomer eller plager som rettferdiggjør et inngrep. Disse blir observert over en (lengre) periode og deretter om nødvendig behandlet senere i sykdomsforløpet. Noen lavgradige svulster vokser ikke etter diagnose og trenger dermed ikke behandling i det hele tatt.

3.6.2 | Overlevelse ved CNS-svulster hos barn

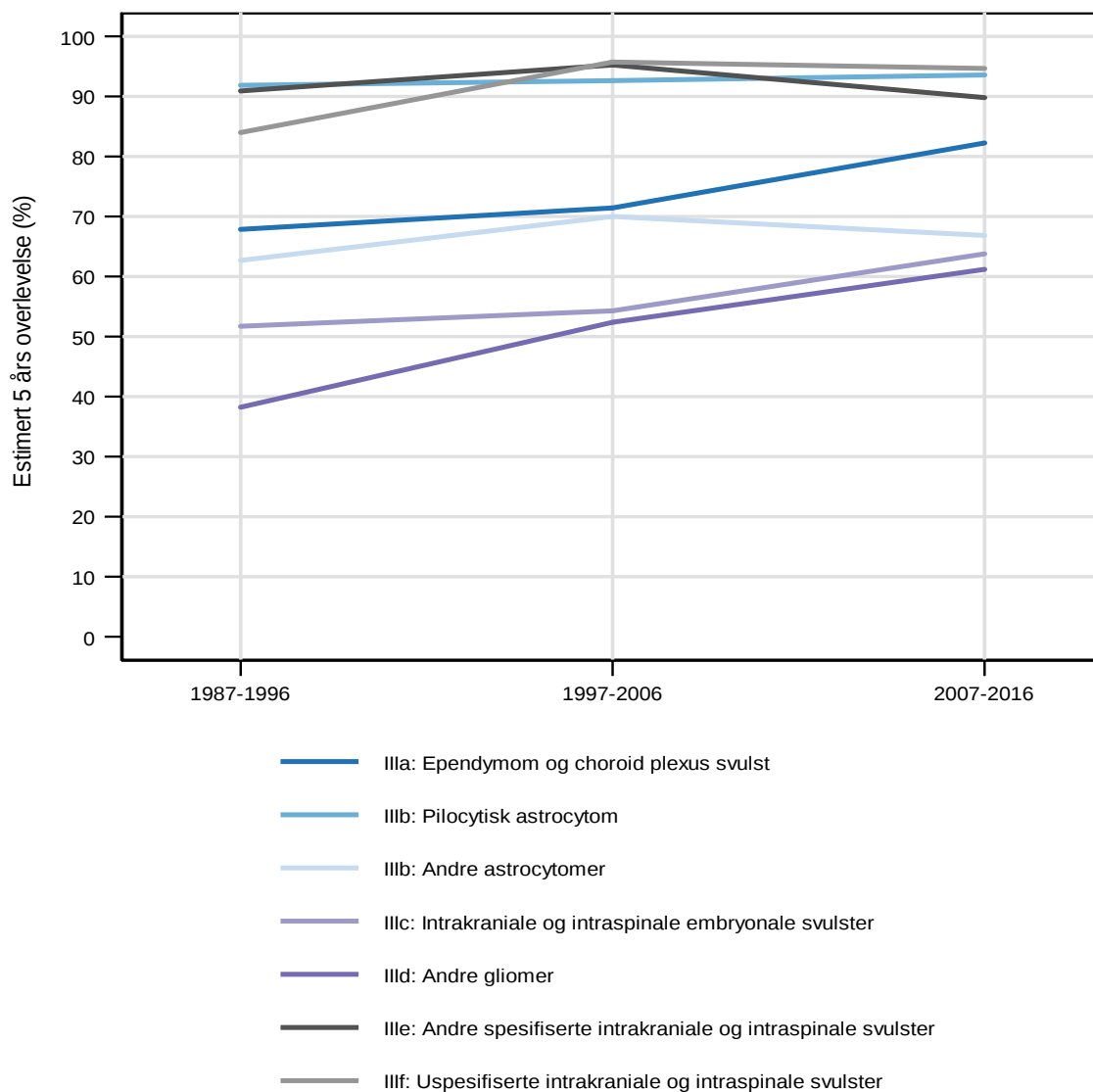
CNS-svulster hos barn er en svært heterogen diagnosegruppe. På den ene siden har vi de aggressive, høymaligne kreftsvulstene og på den andre siden har vi de lavgradige svulstene som kan vokse sakte over mange år og som klinisk kan fremstå mer som en kronisk sykdom enn akutt kreft. Det er derfor mer informativt å vise overlevelsen for hver undergruppe av CNS-svulster separat, men antall pasienter i hver gruppe blir da ofte svært lavt. Tilfeldige variasjoner vil få større betydning, og tilsynelatende forskjeller blir ofte ikke signifikante. Av samme grunn er det ikke meningsfylt å vise overlevelsen for de enkelte tumorgruppene for de enkelte helseregionene. En kan hos enkelte CNS-svulster kompensere det lave antallet pasienter med å analysere over lengre tidsperioder (se Årsrapporten fra 2015 for langtidsoverlevelse ved CNS). For en beskrivelse av metodene som er benyttet til å lage overlevelseshistogrammene, se eget avsnitt under kapittel 3.3.



		5 års overlevelse		10 års overlevelse	
Diagnosegruppe	Pasienter	Overlevelse % 5 år	Usikkerhet (95 % KI)	Overlevelse % 10 år	Usikkerhet (95 % KI)
III CNS	373	77,2	72,7–81,1	74,8	70,2–78,8

Figur 11: Fem- og ti års overlevelse for barn med CNS-svulster i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Tallene i tilhørende tabell gjelder kun siste periode (2007–2016).

Figur 11 viser fem- og tiårsoverlevelsen for alle CNS-svulster samlet i tre påfølgende tidsperioder. Ti års overlevelse for den siste perioden er nå nærmere 75 %, hvilket er i samsvar med internasjonale resultater fra Norden og Europa. Den tilsynelatende nedgangen i overlevelse i den siste tidsperioden er ikke statistisk signifikant, men er en påminnelse om at fremgangen i behandlingsresultatene har stoppet opp de siste ti årene og at svulster i sentralnervesystemet derfor bør stå i fokus i årene fremover for å finne mer effektive behandlingsmetoder.



Diagnosegruppe		Pasienter	5 års overlevelse		10 års overlevelse	
			Overlevelse % 5 år	Usikkerhet (95 % KI)	Overlevelse % 10 år	Usikkerhet (95 % KI)
IIIa	Ependymom og choroid plexus svulst	31	82,3	62,4–92,2	76,0	56,2–87,8
IIIb	Pilocytisk astrocytom*	68	93,6	85,2–97,3	91,6	83,1–95,9
IIIb	Andre astrocytomer	82	66,8	55,5–75,9	66,8	55,5–75,9
IIIc	Intrakraniale og intraspinal embryonale svulster	73	63,8	52,0–73,4	57,0	45,1–67,2
IIId	Andre gliomer	43	61,2	44,6–74,2	61,2	44,6–74,2
IIIe	Andre spesifiserte intrakraniale og intraspinal svulster	38	92,4	78,3–97,5	89,1	75,5–95,4
IIIf	Uspesifiserte intrakraniale og intraspinal svulster	38	94,8	80,8–98,7	94,8	80,8–98,7

Figur 12: Fem- og ti års overlevelse for barn med CNS-svulster (*merk at pilocytisk astrocytom er skilt ut fra resten av diagnosegruppe IIIb) i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Tallene i tilhørende tabell gjelder kun siste periode (2007–2016).

Figur 12 viser at det er store forskjeller i overlevelse for de forskjellige typene av hjerne- og ryggmargssvulster hos barn. Kurven belyser dette ved å vise gode resultater eksempelvis for pilocytisk astrocytom (tilhører undergruppe IIlb) sammenliknet med de fleste andre svulstene i denne gruppen. Pilocytisk astrocytom er et lavgradig astrocytom (WHO grad 1) og er den hyppigst forekommende hjernesvulsten hos barn. Den har en svært god prognose dersom den kan fjernes i sin helhet med kirurgi, men også ved resttumor etter kirurgi eller hvis svulsten ikke kan opereres er prognosen meget god. Prognosen på over 90 % overlevelse gjenspeiler dette.

De øvrige astrocytomene (resten av undergruppe IIlb) inneholder en variert blanding av svulster hvor flere er høymaligne, aggressive astrocytomer (WHO grad 3–4), eksempelvis glioblastom, som ofte fører til død kort tid etter diagnose. Denne gruppen har derfor en lavere overlevelse på kun 67 %. Den tredje store gruppen, de embryonale svulstene, inkludert medulloblastom (undergruppe IIlc), har en relativt lav overlevelse som fortsatt er synkende etter fem år. Etter ti år lever om lag 57 % av pasientene i denne gruppen. Det foregår nå en landsomfattende studie på medulloblastom som skal kartlegge dødsårsakene, samt livskvalitet og seineffekter hos de overlevende. Andre gliomer (IIId) er også en heterogen gruppe der de diffuse ponsgliomene inngår, og disse fører til dårligere prognose for overlevelsen i hele gruppen samlet.

Ved intrakraniale og intraspinale embryonale svulster (undergruppe IIlc, bestående av blant annet medulloblastom og AT/RT) er overlevelsen sterkt avhengig av pasientens alder. I den siste tiårsperioden 2007–2016 var overlevelsen for barn i alderen 0–2 år 40,3 % (19 pasienter og usikkerhetsmargin KI 18,5 %–61,4 %), mens den var på 62,2 % (54 pasienter, usikkerhetsmargin KI 48,4 %–73,3 %) for barn i alderen 3–14 år. Vi regner med at årsakene både er forskjellig biologi av svulstene, det vil si mer aggressiv vekstmønster hos yngre barn, og forskjeller i behandlingen ved at små barn ofte ikke får strålebehandling grunnet de alvorlige konsekvensene dette kan få.

3.7 Diagnosegruppe IV–XII: Øvrige kreftsvulster utenfor sentralnervesystemet (CNS)

Behandlingsresultatene som presenteres i dette kapittelet er basert på informasjon om behandling av øvrige kreftsvulster som er registrert i Barnekreftregisteret fra og med 2002.

De øvrige kreftsvulstene utenfor sentralnervesystemet, diagnosegruppe IV–XII, består av en rekke forskjellige typer solide svulster hos barn. Sammenslåingen av disse ni diagnosegruppene er gjort av praktiske hensyn. Som tabell 10 viser er det svært få pasienter i hver diagnosegruppe. Resultatene vil derfor vises hovedsakelig sammenslått for alle tumorgrupper, og kun der det er hensiktsmessig er resultatene delt opp i de enkelte tumorgruppene.

Tabell 10: Forekomst av øvrige kreftsvulster utenfor CNS for barn diagnostisert i perioden 2002–2016.

		2002–2016		2016*	
Diagnosegruppe		Pasienter	%	Pasienter	%
IV–XII	Totalt	625	100	41	100
IV	Nevroblastom og andre perifere nervecellesvulster	116	18,6	8	19,5
V	Retinoblastom	52	8,3	3	7,3
VI	Nyresvulster	105	16,8	7	17,1
VII	Leversvulster	32	5,1	0	0
VIII	Maligne beinsvulster	85	13,6	7	17,1
IX	Bløtvevssarkomer og andre sarkomer utenfor bein	115	18,4	8	19,5
X	Germinalcellesvulster, trofoblastsvulster og gonadale svulster	67	10,7	4	9,8
XI	Andre maligne epiteliale svulster og maligne melanomer	51	8,2	4	9,8
XII	Andre og uspesifiserte maligne svulster	2	0,3	0	0

*2016 presenteres i en egen kolonne for å vise de aller nyeste tallene. 2016-tallene kan fortsatt være noe ufullstendig.

Det fremgår av tabell 10 at samtlige diagnosegrupper har gjennomsnittlig færre enn ti pasienter per år. Nevroblastom, bløtvevssarkomer, nyresvulster og maligne beinsvulster står for de fleste krefttilfellene i samlegruppen IV–XII, mens de øvrige fem diagnosegruppene hadde færre enn fem pasienter per år i 2016.

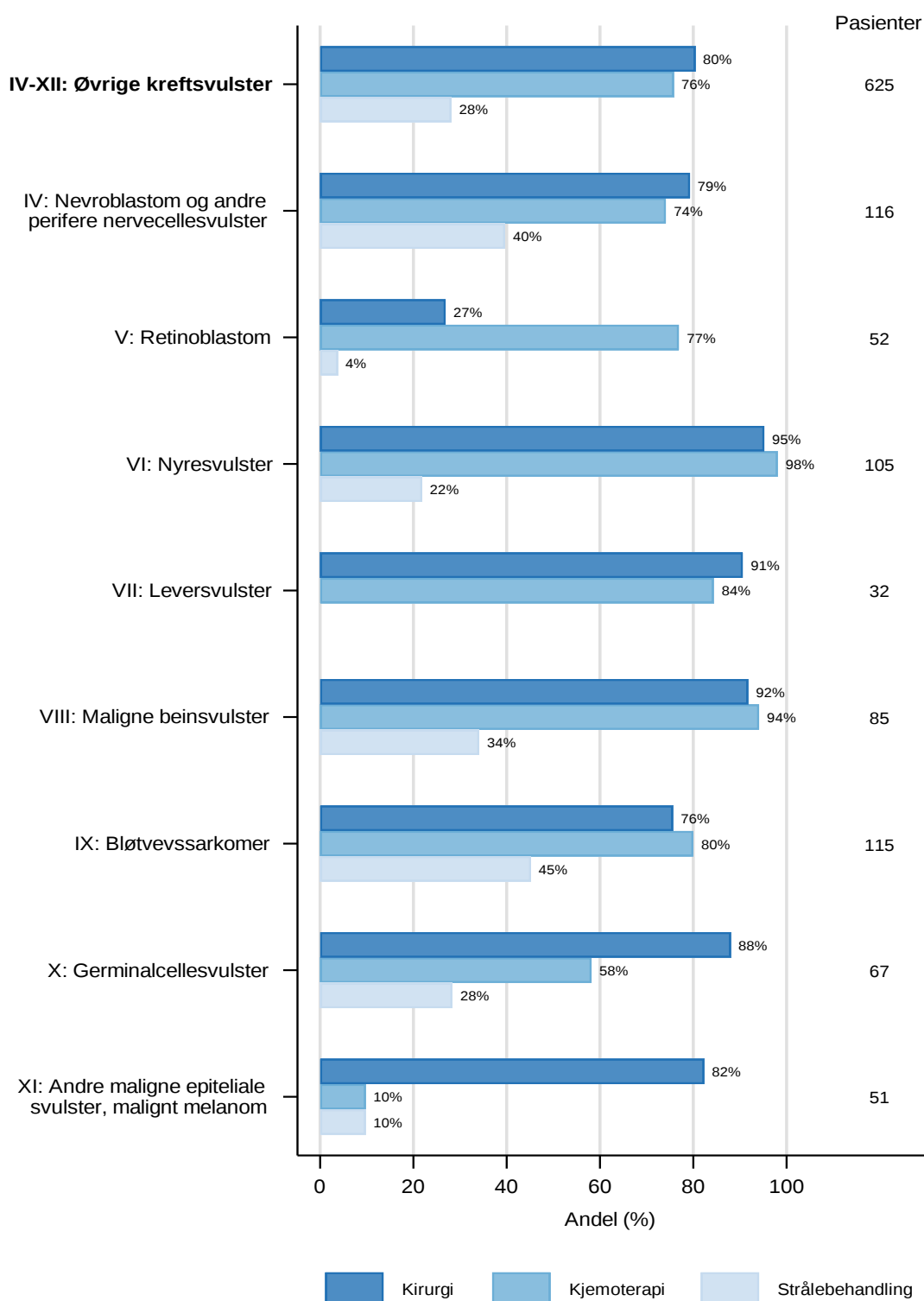
3.7.1 Behandling av øvrige kreftsvulster hos barn

Behandlingsmodalitetene ved svulster utenfor CNS er kjemoterapi, kirurgi og strålebehandling. Pasientene vurderes av et multidisiplinært team for å sikre korrekt diagnose, inndeling og inklusjon i riktig behandlingsprotokoll. Valg av behandlingsmetode avhenger av krefttype.

Den lokale behandlingen av svulsten i form av kirurgi og/eller strålebehandling har en sentral plass i behandlingen, men de fleste barna i denne gruppen trenger i tillegg kjemoterapi. Kun et fåtall svulster kan kureres med kirurgi alene, men det kan forekomme for eksempel ved primært opererte nyresvulster. Strålebehandling er ofte nødvendig for helbredelse, men brukes i så liten grad som mulig siden kjemoterapi ofte er svært effektivt. De lokale svulstene kan ofte fjernes kirurgisk.

Barn er i vekst og utvikling, og seineffektene etter stråling blir som regel mer omfattende enn hos voksne, samtidig som også risikoen for ny kreftsykdom øker. Barn har et langt livsløp foran seg og

denne risikoen betyr derfor mer i barnealder. Protonbestråling minsker faren for bestråling av friskt omliggende vev, og foretrekkes i dag så langt det er mulig. Dessverre har vi per dags dato ingen tilbud om protonbestråling her i landet, slik at pasientene må sendes til protonstrålebehandling i utlandet. Dette gjelder blant annet rhabdomyosarkom (tilhører diagnosegruppe IX) i hode/hals-området og nasopharyngeal kreft (tilhører diagnosegruppe XI). Protonbestråling kan også være aktuelt ved enkelte andre svulsttyper etter individuell vurdering av indikasjon.



Figur 13: Kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling som ledd i primærbehandling av øvrige kreftsvulster i perioden 2002–2016.

Figur 13 viser at kirurgi og kjemoterapi (cellegiftbehandling) er de viktigste behandlingsmodalitetene ved øvrige kreftsvulster utenfor CNS. Ofte brukes kjemoterapi før operasjon (neo-adjuvant kjemoterapi) for å krympe svulsten slik at selve kirurgien blir enklere og friskt vev i større grad blir

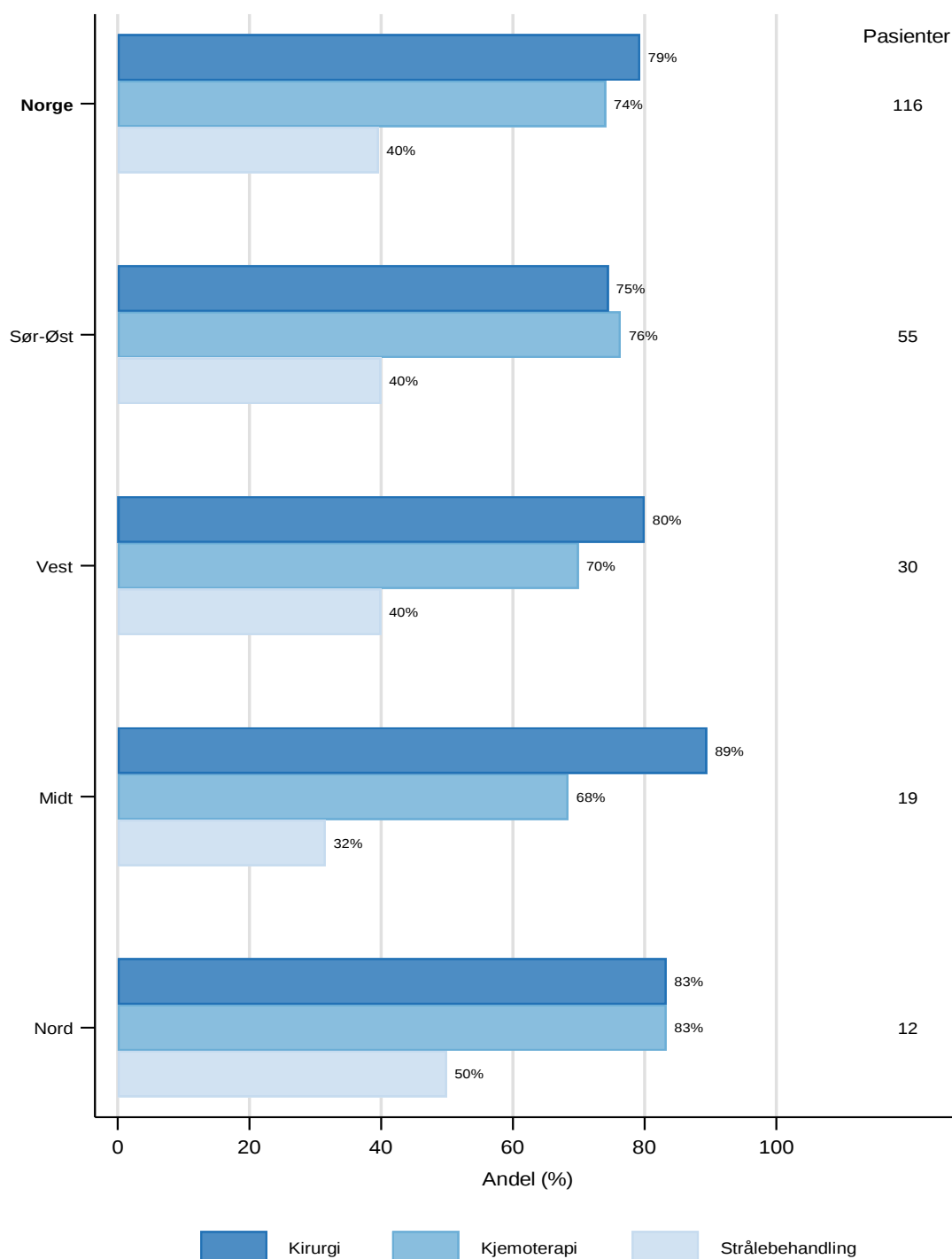
bevart. I tillegg er det vanlig å fortsette med kjemoterapi etter kirurgi (adjuvant kjemoterapi) i de fleste behandlingsprotokollene for slike svulster. Målet er å fjerne mikroskopiske tumorrester og eventuelt resterende tumorceller i kroppen for øvrig.

Retinoblastom (kreft i øyet) er i en særstilling blant barnekreftsvulstene. Diagnostikken skjer på klinisk grunnlag ved undersøkelse i narkose med maksimalt dilatert (utvidet) pupille. Det tas ikke biopsi. Behandlingen er oftest multimodal med eller uten kjemoterapi, lokal behandling i form av frysing eller brenning (kryo/laser) og eventuelt strålebehandling som enten kan gis i form av lokal strålebehandling direkte på øyet eller konvensjonell ekstern stråling. Sistnevnte er svært lite brukt etter 2002. De siste årene har lokal kjemoterapi via en liten åre direkte inn mot øyet (intraarteriell kjemoterapi) blitt et ofte foretrukket valg. Ved svært store svulster, og hvis man ikke får kontroll med sykdommen med øvrig behandling, fjerner man øyet (enukleasjon). Det er kun i disse tilfellene at man får en vevsdiagnose, og det er kun disse tilfellene som er registrert som «kirurgi» i figur 13.

Bruk av kjemoterapi som en del av primærbehandlingen er vanlig i de fleste diagnosegruppene, med unntak av de maligne epiteliale svulstene (diagnosegruppe XI). Denne gruppen inneholder både epiteliale svulster og maligne melanomer, tumortyper som oftest kun behandles med kirurgisk fjerning av tumor.

Strålebehandling benyttes ofte ved behandling av bløtvevssarkomer (diagnosegruppe IX) for å få lokal kontroll dersom kirurgi ikke er mulig eller kun fører til delreseksjon (delvis fjerning av svulsten). Strålebehandling inngår også i behandlingen av utbredt sykdom (svulst med spredning) ved nevroblastom, og brukes også ved utbredte nyresvulster, beinsvulster og germinalcellesvulster.

Nevroblastom og andre perifere nervecellesvulster er en heterogen gruppe med et spekter av svulster fra de helt godartede til de høyaggressive med utbredt metastasering (spredning). Alle norske barn følger vedtatte internasjonale behandlingsprotokoller. Det er i denne sammenhengen interessant om behandlingsmodalitetene brukes i samme utstrekning i hele landet. Dette er belyst i figur 14.



Figur 14: Kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling i behandling av neuroblastom og andre perifere nervecellesvulster i perioden 2002–2016, fordelt på bostedsregion.

Figur 14 viser bruken av kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling ved neuroblastom (diagnosegruppe IV). Her må man huske på at det dreier seg om relativt få pasienter, og andelen av pasienter i de forskjellige undergruppene (aggressiv/utbredt svulst versus mer godartet svulst) vil være av betydning, spesielt for kjemoterapi og strålebehandling. Dette må derfor ses som en ren kartlegging av dagens forhold, ved at det er ikke mulig å trekke konklusjoner om det ene er mer korrekt enn det

andre. Figuren understreker allikevel at bruken av kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling ved nevroblastom langt på vei er sammenliknbar i de fire helseregionene i Norge. Man legger spesielt merke til at frekvensen av strålebehandling med rundt 40 % er veldig lik over hele landet.

Tabell 11: Behandlingskombinasjoner for barn med en kreftsvulst i diagnosegruppe IV–XII i perioden 2002–2016.

Behandling	Antall pasienter	Andel (%)
Ingen behandling	2	0,3
Kun kirurgi	112	17,9
Kirurgi og kjemoterapi	218	34,9
Kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling	158	25,3
Kirurgi og strålebehandling	14	2,2
Kun kjemoterapi	64	10,2
Kjemoterapi og strålebehandling	34	5,4
Kun strålebehandling	4	0,6
Behandling ikke spesifisert	19	3

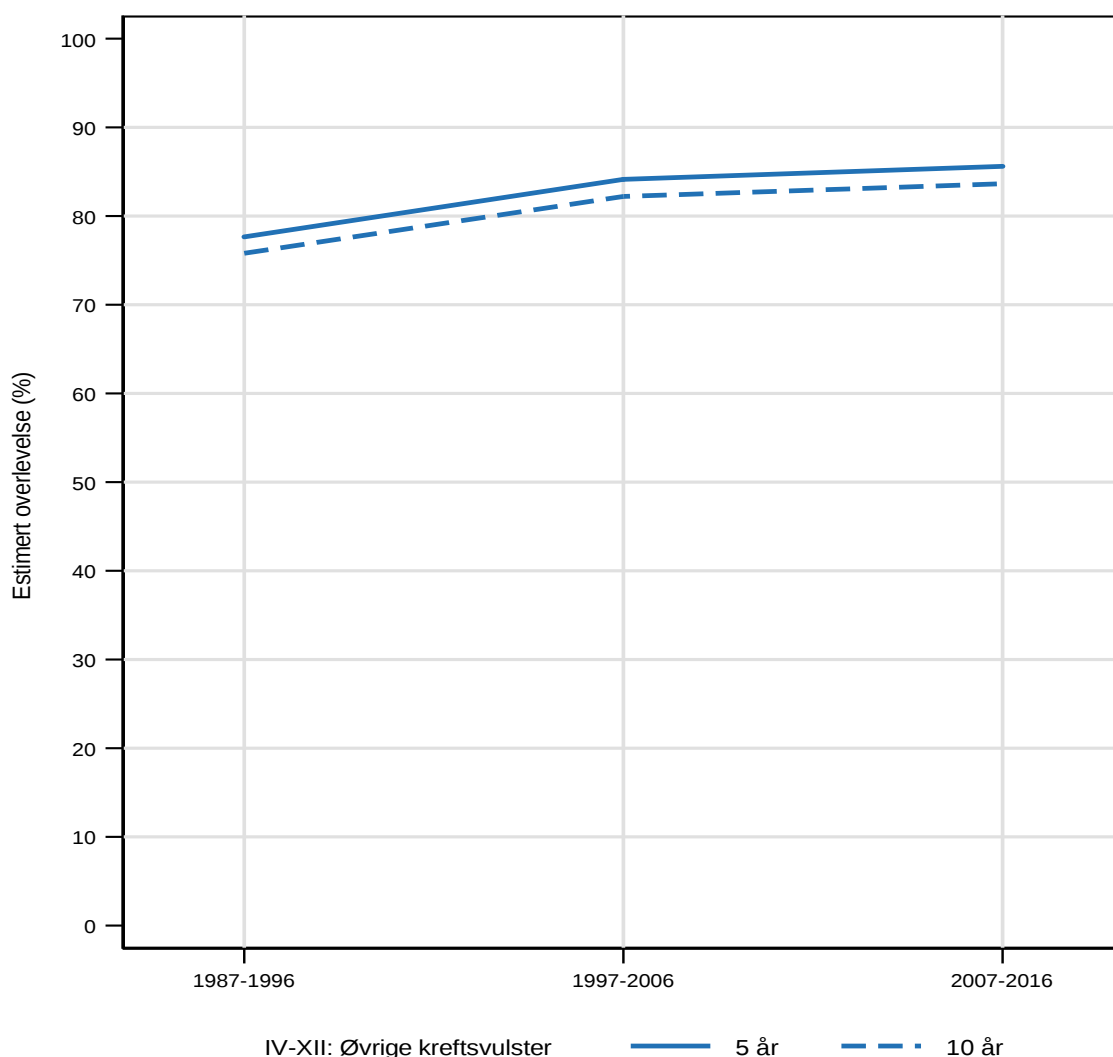
Tabell 11 viser at de fleste av barna med øvrige kreftsvulster utenfor CNS blir behandlet med kombinasjonsterapi, enten med kirurgi og kjemoterapi (34,9 %), kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling (25,3 %) eller kjemoterapi og strålebehandling. I underkant av 20 % ble behandlet kun med kirurgi, mens rundt 10 % fikk kun kjemoterapi.

3.7.2 Overlevelse ved øvrige kreftsvulster hos barn

For overlevelsesanalyser ved de øvrige kreftsvulstene gjelder mye av det samme som i det foregående kapittelet om CNS-svulster. Dette er svært heterogene diagnosegrupper som sammenfattes i én gruppe da antall pasienter i hver gruppe er lavt. Hver enkelt diagnosegruppe/tumorgruppe har egne behandlingsprotokoller og forskjellige prognoser. Her presenteres overlevelsen over tid samlet for hele gruppen, i tillegg også delt opp i utvalgte forskjellige tumorgrupper.

Det er hele tiden viktig å huske at tilfeldige svingninger har større betydning når pasientene er såpass få, og tilsynelatende forskjeller vil ofte ikke være statistisk signifikante. Av samme grunn er det ikke meningsfylt å vise overlevelse for de enkelte tumorgruppene for de enkelte helseregionene.

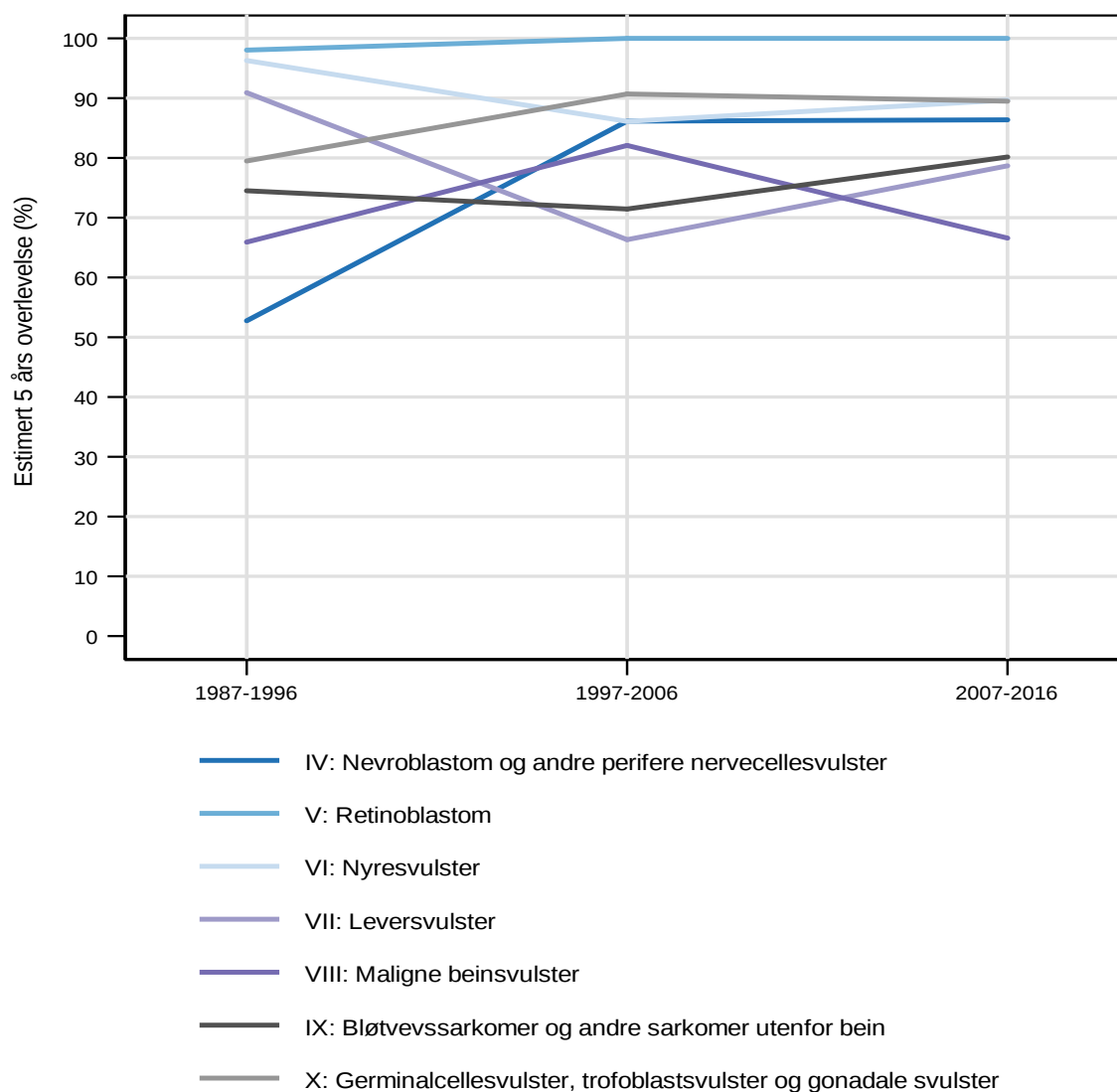
For en beskrivelse av metodene som er benyttet til å lage overlevelsesfigurene, se eget avsnitt under kapittel 3.3.



		5 års overlevelse			10 års overlevelse	
Diagnosegruppe		Pasienter	Overlevelse % 5 år	Usikkerhet (95 % KI)	Overlevelse % 10 år	Usikkerhet (95 % KI)
IV-XII	Øvrige kreftsvulster utenfor CNS	419	85,6	81,9–88,6	83,6	79,8–86,8

Figur 15: Fem- og ti års overlevelse for barn med en kreftsvulst i diagnosegruppe IV–XII (samlet) i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Tallene i tilhørende tabell gjelder kun siste periode (2007–2016).

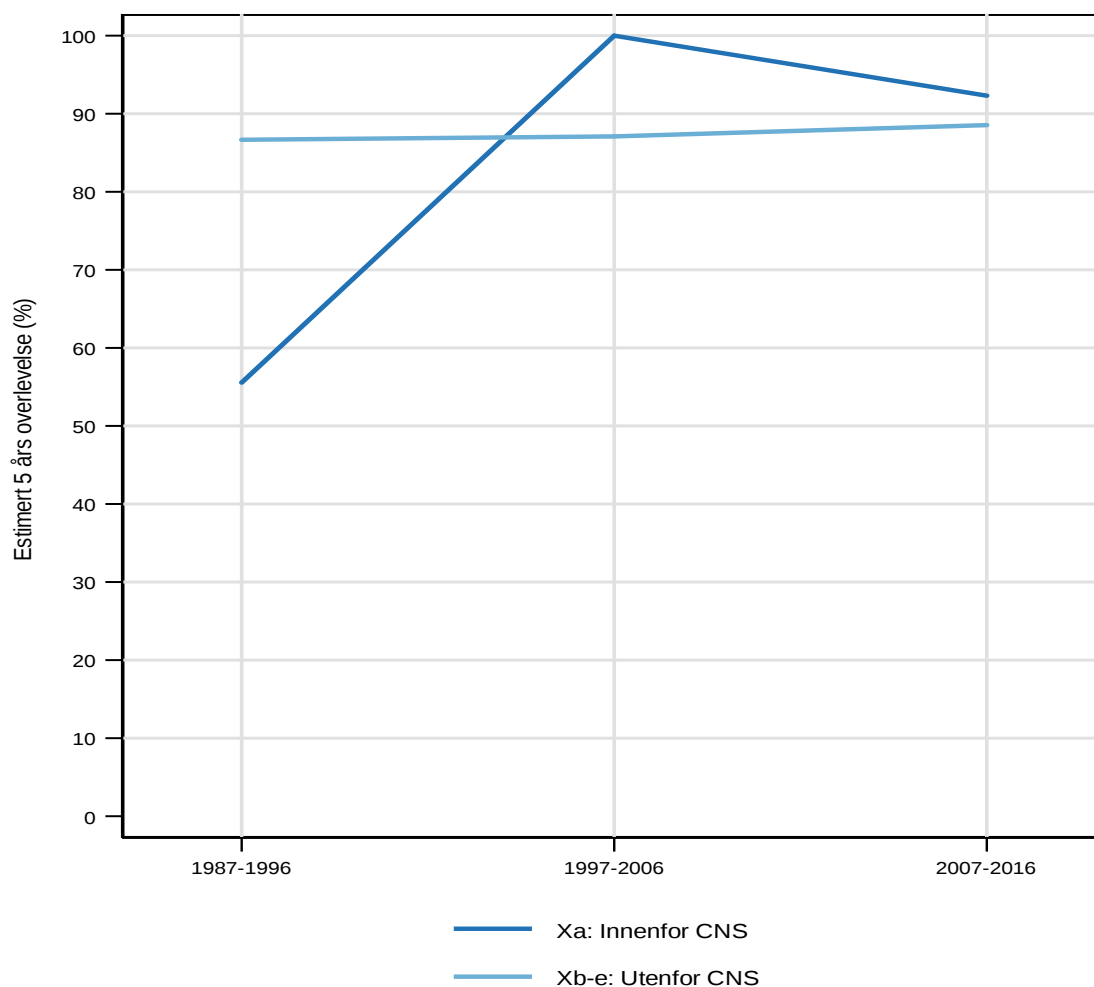
Diagnosegruppe IV–XII omfatter mange diagnoser som har noe forskjellig overlevelse. I figur 15 vises resultatene samlet. Det ses en tendens til forbedring av overlevelsen over de tre tidsperiodene og ti års overlevelse er nå rundt 83 %. På grunn av få pasienter oppnår forskjellen mellom tidsperiodene så vidt ikke statistisk signifikans. Man ser også at det er liten endring i overlevelse etter fem år som uttrykk for at de fleste tilbakefall kommer tidlig ved disse kreftsykdommene.



Diagnosegruppe		Pasienter	5 års overlevelse		10 års overlevelse	
			Overlevelse % 5 år	Usikkerhet (95 % KI)	Overlevelse % 10 år	Usikkerhet (95 % KI)
IV	Nevroblastom og andre perifere nervecellesvulster	78	87,6	78,2–93,1	84,8	74,8–91,1
V	Retinoblastom	33	100,0	.	100,0	.
VI	Nyresvulster	69	89,7	79,7–95,0	89,7	79,7–95,0
VII	Leversvulster	21	78,7	56,2–90,5	78,7	56,2–90,5
VIII	Maligne beinsvulster	54	66,6	52,0–77,8	62,4	48,0–73,8
IX	Bløtvevssarkomer og andre sarkomer utenfor bein	79	83,4	73,1–90,0	83,4	73,1–90,0
X	Germinalcellesvulster, trofoblastsvulster og gonadale svulster	46	89,5	76,6–95,5	87,3	73,8–94,1

Figur 16: Fem- og ti års overlevelse for barn med en kreftsvulst i diagnosegruppe IV–VII i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Tallene i tilhørende tabell gjelder kun siste periode (2007–2016).

I figur 16 vises overlevelsen for diagnosegruppene IV–XII hver for seg. Diagrammet viser klart at overlevelsen varierer mellom de forskjellige gruppene. Best prognose er det for retinoblastom (diagnosegruppe V) på 100 %, samt germinalcellesvulster (diagnosegruppe X), nyresvulster (diagnosegruppe VI) og nevroblastom (diagnosegruppe IV) på rundt 90 %, mens de øvrige gruppene ligger noe lavere. På grunn av oppdelingen i tre tidsperioder blir tallene i hver gruppe lave. Dette fører også til at utviklingen i resultater over tid (det vil si fra den første til den siste tidsperioden) ikke er statistisk signifikant (med unntak av forbedring av overlevelsen for nevroblastom). For nyresvulster og leversvulster er overlevelsen tilsynelatende dårligere i den nyeste tidsperioden (2007–2016) sammenliknet med den første perioden (1987–1996). Maligne beinsvulster er omtrent uforandret, men den midterste perioden (1997–2006) viste bedre resultater. Selv om disse svingningene ikke er statistisk signifikante, planlegger faggruppen for solide svulster utenfor CNS hos barn å se nærmere på nettopp disse tumorgruppene for å finne ut om variasjonene er tilfeldige (for eksempel opphopning av høyrisikopasienter i et tidsrom), om de kan skyldes forandringer i registreringspraksis, eller om det er grunn til å mistenke svikt i behandlingen.



Diagnosegruppe		Pasienter	5 års overlevelse		10 års overlevelse	
			Overlevelse % 5 år	Usikkerhet (95 % KI)	Overlevelse % 10 år	Usikkerhet (95 % KI)
Xa	Germinalcellesvulster innenfor CNS	11	92,3	56,6–98,9	92,3	56,6–98,9
Xb–e	Germinalcellesvulster utenfor CNS	35	88,5	72,3–95,5	85,1	67,8–93,6

Figur 17: Fem- og ti års overlevelse for barn med germinalcellesvulster innenfor og utenfor CNS i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Tallene i tilhørende tabell gjelder kun siste periode (2007–2016).

Germinalcellesvulster kan oppstå både innenfor sentralnervesystemet og i resten av kroppen, en sjelden gang også kombinert. Germinalcellesvulster innenfor CNS registreres under diagnosegruppe Xa (intrakraniale og intraspinalne germinalcellesvulster), og ikke sammen med de øvrige svulstene i CNS under diagnosegruppe III. Figur 17 viser overlevelsen over tre tidsperioder for germinalcellesvulster lokalisert innenfor versus utenfor CNS. Disse svulstene er svært sjeldne og pasientene er veldig få. Figuren viser at behandlingsresultatene er svært gode for begge grupper. Forskjellene mellom gruppene er ikke statistisk signifikante for de to nyeste tidsperiodene. Forbedringen fra første til andre tidsperiode for germinalcellesvulster innenfor CNS er reell og skyldes antakelig innføringen av en ny internasjonal behandlingsprotokoll.

3.8 Kreft hos ungdom (15–17 år)

Kreftsykdomsprofilen hos ungdom og unge voksne er noe annerledes enn hos barn. Også i ungdomsalderen ser man hovedsakelig leukemi, lymfom og CNS-svulster, men man finner også melanom, germinalcellesvulster (i testikkel eller eggstokk) samt bløtvevs- og skjoldbruskkjertelkreft. De embryonale svulstene som ses i småbarnsalder, ses kun helt unntaksvis i denne eldre aldersgruppen. Ofte har også de samme svulsttypene en litt annen biologi hos ungdom enn hos barn. Ungdom i aldersgruppen 15 år og oppover behandles nå hovedsakelig i barneavdelinger til de fyller 18 år.

Tabell 12: Antall årlige diagnoser med kreft hos ungdom 15–17 år i 2007–2016, fordelt på bostedsregion.

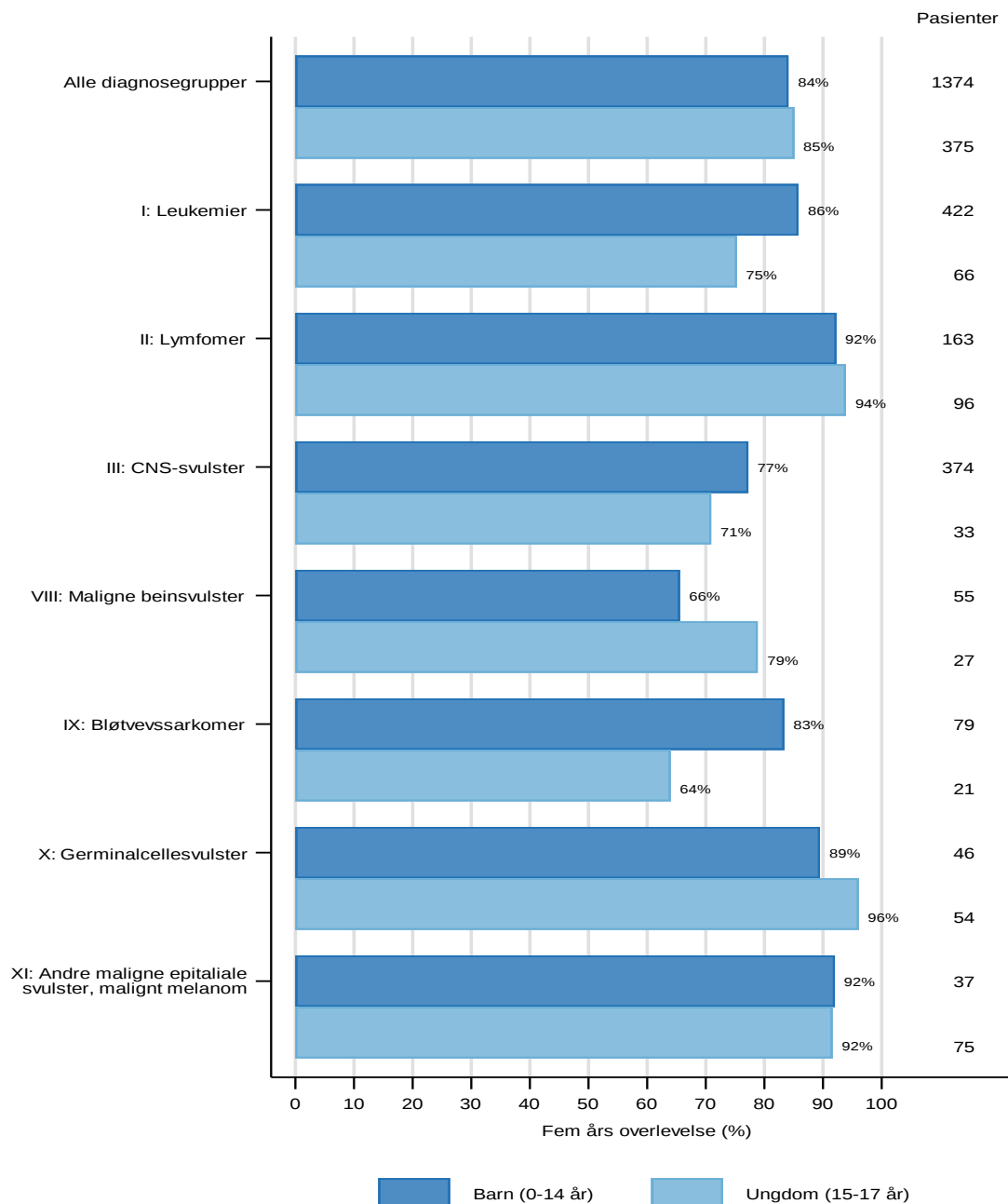
Region	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Totalt antall (andel)
Sør-Øst	19	21	22	26	28	22	29	19	31	15	232 (49.9%)
Vest	11	9	7	7	15	13	11	9	8	8	98 (21.1%)
Midt-Norge	9	7	4	7	11	6	5	12	7	5	73 (15.7%)
Nord	5	4	1	7	6	10	7	5	2	3	50 (10.8%)
Ukjent	1	0	2	4	2	0	2	1	0	0	12 (2.6%)
Totalt	45	41	36	51	62	51	54	46	48	31	465 (100%)

Tabell 12 viser forekomsten av kreft i aldersgruppen 15 til 17 år de siste ti årene. Om lag 50 ungdommer får kreft hvert år i Norge. På grunn av få pasienter er spredningen i forekomsten ganske stor (31–62 krefttilfeller per år), men forekomsten over tid er likevel stabil.

3.8.1 Overlevelse ved kreft hos ungdom

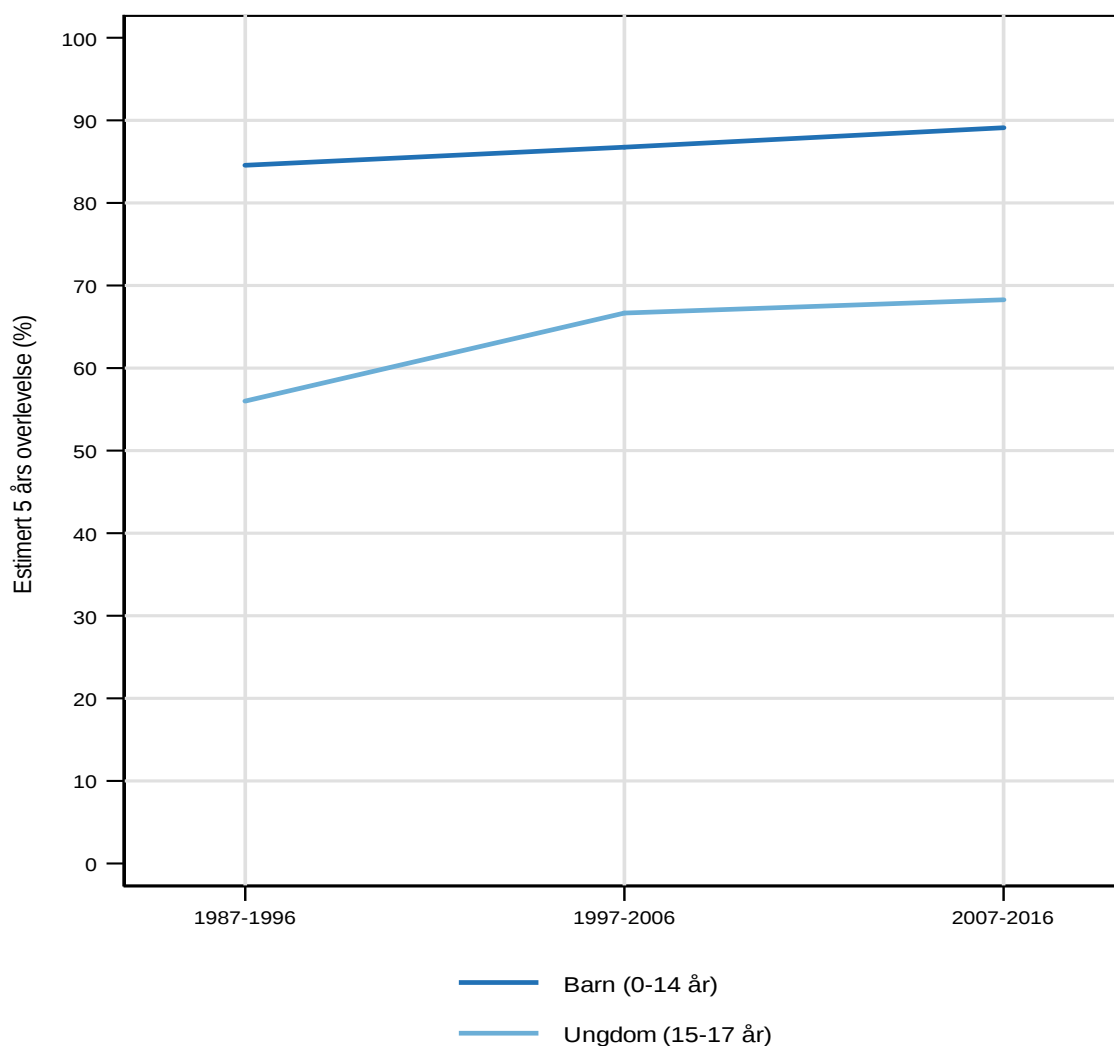
I det følgende vises noen utvalgte data vedrørende kreftoverlevelse hos ungdom 15–17 år, sammenliknet med barn 0–14 år. De absolutte tallene i ungdomsgruppen er naturlig nok små for de fleste diagnosene, og derfor vil tilsynelatende forskjeller ofte ikke være statistisk signifikante. Resultatene gir allikevel et godt overblikk over prognosen for ungdommer med ulike kreftsykdommer. Generelt kan det sies at prognosen for de fleste diagnosene ikke er vesentlig forskjellig fra det vi ser hos barn opp til 14 år, med unntak av leukemiene og sarkomene.

For en beskrivelse av metodene som er benyttet til å lage overlevelsesfigurene, se eget avsnitt under kapittel 3.3 (gjelder også for ungdom).



Figur 18: Fem års overlevelse for barn og ungdom som levde med sin kreftdiagnose i perioden 2007–2016.

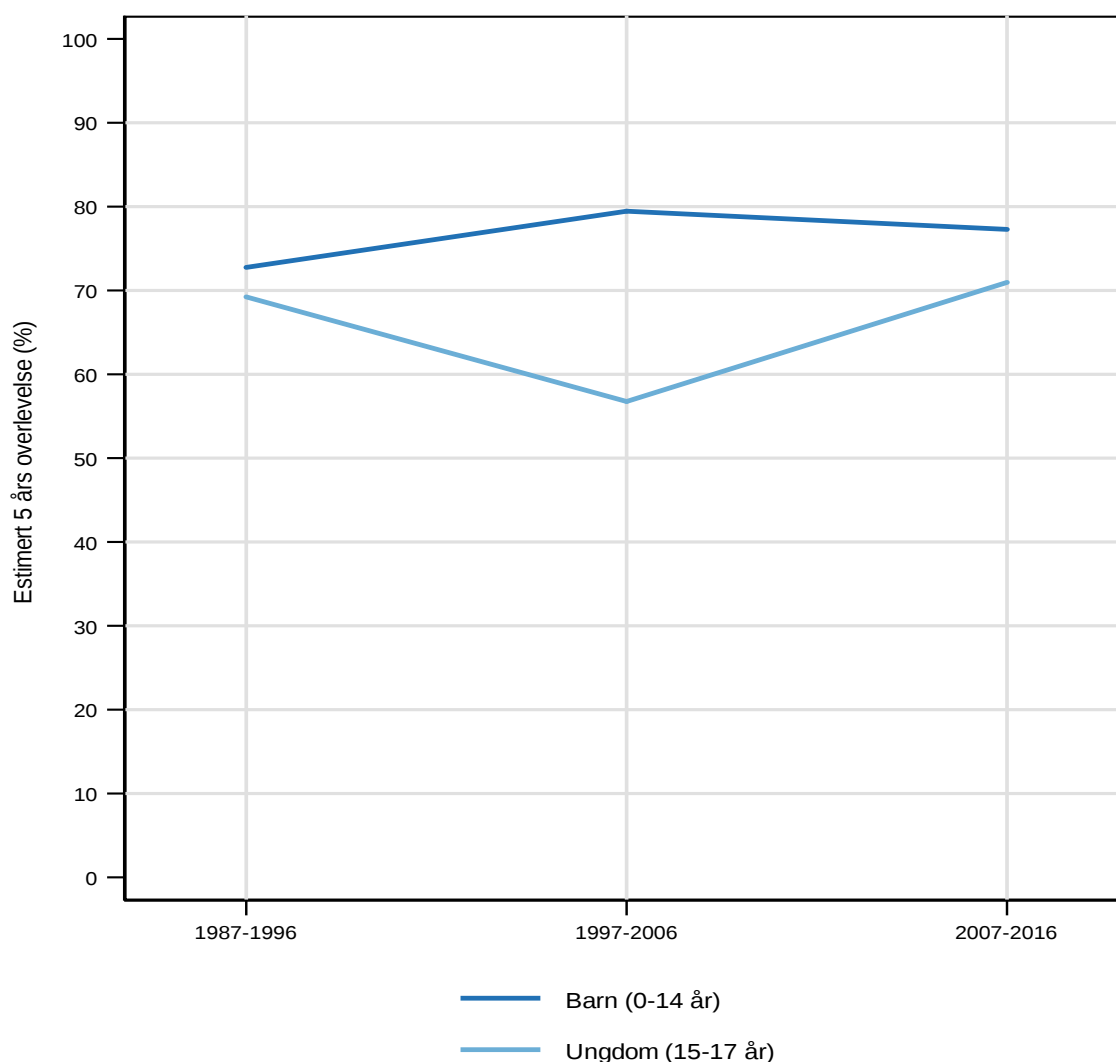
For alle diagnosegruppene IV–XII samlet har ungdom 15–17 år samme gode resultat som barn 0–14 år (overlevelse rundt 85 % for både barn og ungdom). Innenfor de ulike diagnosegruppene er det imidlertid variasjon for enkelte diagnoser. Leukemiene har bedre prognose hos barn enn hos ungdom. Dette skyldes den store andelen av de typiske barneleukemiene (ALL, undergruppe Ia, i aldersgruppen 1–5 år) som har en spesielt god overlevelse (se figur 6). Sarkomene viser tilsynelatende bedre resultater for ungdom når det gjelder beinsarkomer, men dårligere resultater for bløtvevssarkomer. Resultatene må imidlertid tolkes uhyre forsiktig fordi antall pasienter, spesielt i ungdomsgruppen, er svært lavt. Sarkom utgjør totalt cirka 1 % av alle krefttilfeller i befolkningen. De er relativt sett hyppigere for barn 0–14 år hvor 3,5 % av kreftdiagnosene er beinsarkomer og 6 % er bløtvevssarkomer. Begge sykdomsgruppene er altså hyppigere tidlig i livet.



5 års overlevelse								10 års overlevelse	
Diagnosegruppe		Alder	Pasienter	Overlevelse % 5 år	Usikkerhet (95 % KI)	Overlevelse % 10 år	Usikkerhet (95 % KI)		
Ia	ALL	0–14	328	89,1	85,2–92,0	86,4	82,2–89,7		
Ib	AML	15–17	38	68,3	51,8–80,2	68,3	51,8–80,2		

Figur 19: Fem- og ti års overlevelse for barn og ungdom med ALL og AML i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Tallene i tilhørende tabell gjelder kun siste periode (2007–2016).

Figur 19 viser at overlevelsen ved akutt lymfatisk leukemi (ALL, undergruppe Ia), den største diagnosegruppen ved barnekreft, er betydelig bedre for barn yngre enn 15 år enn for ungdommer i alderen 15–17 år. De siste årene har man tatt i bruk barneprotokoller også hos ungdommer og unge voksne, og studier i utlandet har vist at man på denne måten kan forvente vesentlig bedre behandlingsresultater (6). Dette har skjedd i Norge først for noen få år siden og vi håper derfor at behandlingsresultatene for ungdommer i nær fremtid vil forbedres betydelig.



Diagnosegruppe		Alder	Pasienter	5 års overlevelse		10 års overlevelse	
				Overlevelse % 5 år	Usikkerhet (95 % KI)	Overlevelse % 10 år	Usikkerhet (95 % KI)
III	CNS	0–14 år	374	77,3	72,7–81,2	74,9	70,2–78,9
III	CNS	15–17 år	33	71,0	52,7–83,2	64,8	46,3–78,3

Figur 20: Fem- og ti års overlevelse for barn og ungdom med en CNS-svulst i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Tallene i tilhørende tabell gjelder kun siste periode (2007–2016).

Figur 20 kan tyde på at ungdom 15–17 år har noe dårligere overlevelse ved CNS-svulster enn barn under 15 år. Det foreligger lite internasjonale data på dette. I barnealder er prognosen ved de fleste CNS-svulster dårligere hos barn under tre år. Unntaket er høygradige gliomer som viser motsatt tendens, men er svært sjeldne hos barn. Ved den hyppigste svulsttypen, lavgradig gliom, har barn under ett år dårligere prognose enn senere i barne- og ungdomsalderen. Pasientgrunnlaget for å vurdere ungdomsresultatene er alt for små til å gi klare konklusjoner da pasientene representerer svært forskjellige svulstundergrupper.

4 METODER FOR DATAFANGST

Innmelding til Kreftregisteret er obligatorisk for leger som utreder, behandler og følger opp barnekreftpasienter, og krever ikke samtykke fra pasientene. Meldeplikten til Kreftregisteret er beskrevet i Kreftregisterforskriften § 2–1. Kreftregisteret innhenter også rutinemessig data fra andre registre.

4.1 Rapportering av klinisk informasjon

Rapportering av klinisk informasjon om utredning, behandling og oppfølging av kreftpasienter gjøres av behandlende lege eller annet personell på sykehusene. Klinisk informasjon kan kun meldes elektronisk (fra og med 1.1.2016). Kreftregisteret utvikler elektroniske meldeskjemaer for rapportering av kliniske kreftdata via en portal på Norsk Helsenett (KREMT – Kreftregisterets elektroniske meldetjeneste²). Det er mulig å rapportere inn klinisk informasjon via andre systemer, forutsatt at Kreftregisterets meldingsspesifikasjoner benyttes.

Elektroniske kliniske meldinger for barnekreft ble gjort tilgjengelig for rapportering via KREMT 22.11.2012. Kvalitetsregisteret har følgende meldinger for solide svulster utenfor CNS og for CNS:

- Registreringsskjema
- Behandlingsskjema
- Tilbakefall- og oppfølgingsskjema

Ettersom leukemiregistreringen per i dag foregår via NOPHOs leukemidatabase i Sverige, meldes ikke leukemi hos barn på vanlige skjemaer for barnekreft. Leukemi hos barn skal meldes på «voksenskjema» (Maligne blodsykdommer eller Lymfom og lymfoide leukemier). All annen kreft hos barn (diagnosegruppe II–XII) meldes på de ovennevnte skjemaene. Det jobbes med å utvikle nye kliniske meldinger for barnekreft, slik at også leukemi blir inkludert i Barnekreftregisteret.

KREMT har funksjoner for å gjøre arbeidet med rapportering enklere. Purringer på manglende meldinger og kvittering for innsendte meldinger er tilgjengelige i KREMT-portalen. Det er også mulig å mellomlagre skjema. For å motivere til rapportering er det utarbeidet administrativ og klinisk statistikk som gir sykehusene oppdaterte resultater for sin enhet. Denne statistikken blir oppdatert daglig.

Andelen kliniske meldinger som sendes inn spontant, uten at Kreftregisteret må etterspørre meldingen, er om lag 50 prosent. Kreftregisteret bruker derfor mye ressurser på å purre etter manglende informasjon. Rapporteringsgraden øker med antall ganger klinisk informasjon etterspørres, derfor purrer Kreftregisteret flere ganger på samme type informasjon hvis purringen ikke blir besvart.

Kreftregisteret mottar også data fra alle landets stråleavdelinger elektronisk. I barnekreftregisteret har vi derfor valgt å ikke ha en egen strålemelding i KREMT.

4.2 Rapportering av patologiinformasjon

Patologiinformasjon, det vil si patologens vurdering av celle- og vevsprøver, er vesentlig for kvalitetsregisteret for å bekrefte diagnosen kreft, men gir også opplysninger om celletyper, biomarkører med mer. Rapportering av patologiinformasjon gjøres fra patologilaboratoriene ved at Kreftregisteret mottar kopi av patologiremissen, enten på papir eller elektronisk.

² <https://portalen.kreftregisteret.no/>

Patologiinformasjonen er i all hovedsak i fritekst som ansatte i Kreftregisteret bearbeider manuelt etter interne regler i kvalitetsregisteret.

På grunn av svikt i den rutinemessige rapporteringen fra Patologiavdelingen ved Helse Fonna mangler Kreftregisteret foreløpig patologibesvarelser for siste halvdel av 2016 fra dette laboratoriet.

4.3 Data fra andre registre

Norsk pasientregister sender informasjon om kreftdiagnoser og kreftrelaterte opphold hvert tertial. Opplysningene brukes i hovedsak til å purre etter informasjon om kreftpasienter som ikke er registrert i Kreftregisteret.

Dødsårsaksregisteret sender inn opplysninger om kreftrelaterte dødsfall og dødsårsaker hvert år. Informasjonen brukes blant annet til kvalitetssikring for å komplettere opplysninger som mangler i Kreftregisteret.

Folkeregisteret sender kopi av det sentrale personregisteret til Kreftregisteret hver måned. Folkeregisterdataene er vesentlige grunnlagsdata for å vite om personer i Kreftregisteret eksempelvis er emigrert eller døde.

5 METODISK KVALITET

5.1 Antall registreringer

Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft inneholder informasjon om 4400 barn diagnostisert med kreft i tidsrommet 1.1.1985 til 31.12.2016. Se tabell 2 side 17–18. Nye tilfeller av barnekreft registreres inn i kvalitetsregisteret fortløpende.

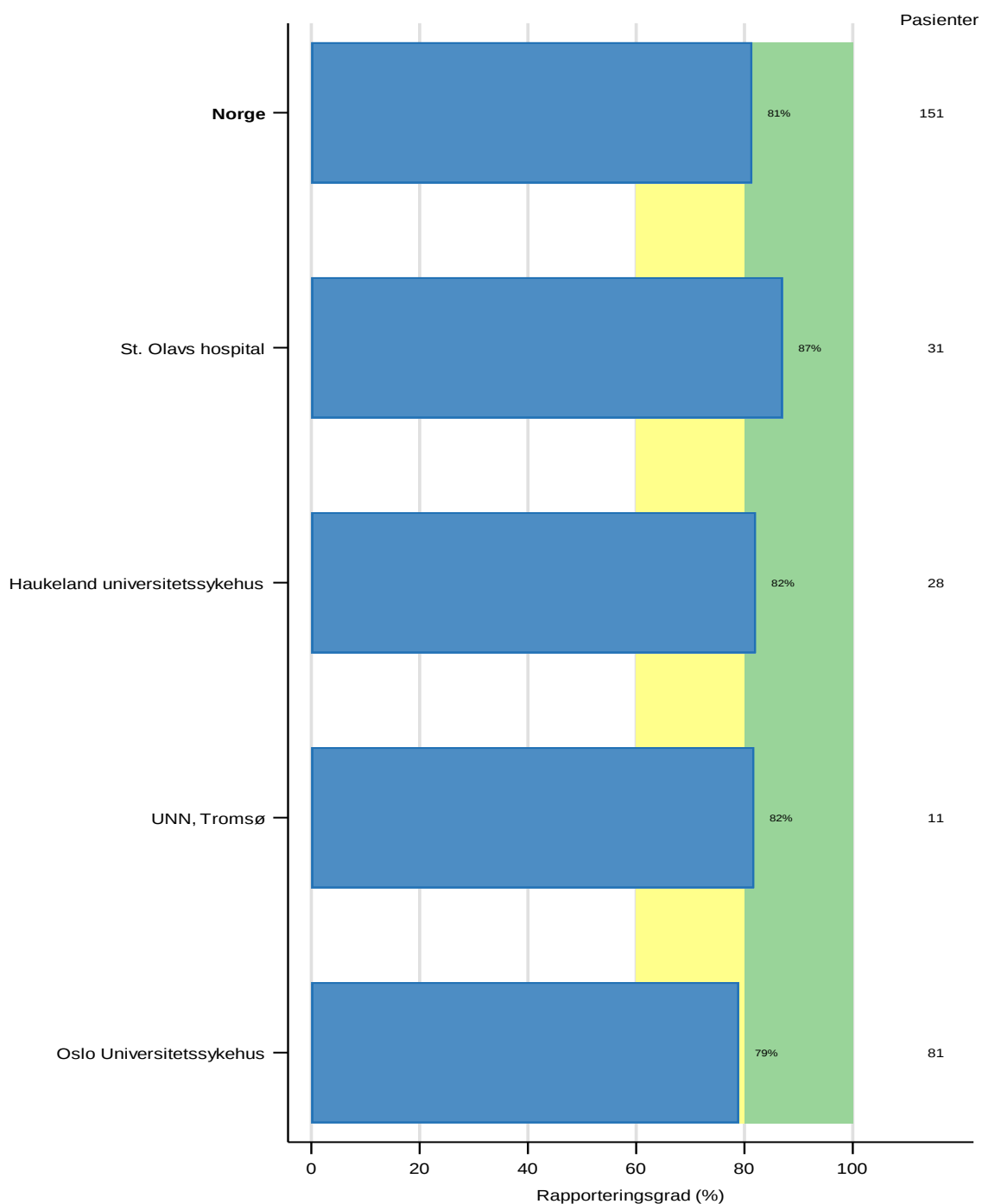
5.2 Metode for beregning av dekningsgrad

Komplettheten i Kreftregisteret for utvalgte kreftformer er estimert for perioden 2012–2016 ved hjelp av en capture-recapture metode (7). Capture-recapture metoden sammenlikner antall tilfeller registrert ved hjelp av ulike meldingstyper. I denne analysen brukte vi kliniske meldinger, patologimeldinger og dødsattester. Når man har funnet hvor mange tilfeller som er registrert med klinisk melding, patologi og/eller dødsattest, kan man ved hjelp av en matematisk formel estimere komplettheten i registeret.

Barnekreftregisterdatabasen, som barnekreftinformasjonen ligger i, er forskjellig fra Kreftregisterets øvrige databaser. Dette vil bli endret i løpet av 2017/2018. Dagens struktur på Barnekreftregisteret gjør at det er svært ressurskrevende å gjøre rapporteringsgradanalyser. Rapporteringsgraden kan ikke bli utregnet på tilfellenivå siden barnekreftregisterdatabasen ikke kan kobles direkte mot hoveddatabasen. Rapporteringsgraden estimeres ved å se på siste tilfelle for hver pasient i de to databasene. For utredningsmeldingen er rapporteringsgraden beregnet som andelen av pasientene diagnostisert med barnekreft i 2016 hvor det er mottatt og registrert en utredningsmelding. Tilsvarende er rapporteringsgraden for behandlingsmeldingen regnet ut som andelen av alle pasienter hvor det er mottatt og registrert en behandlingsmelding. Det antas at alle pasientene behandles.

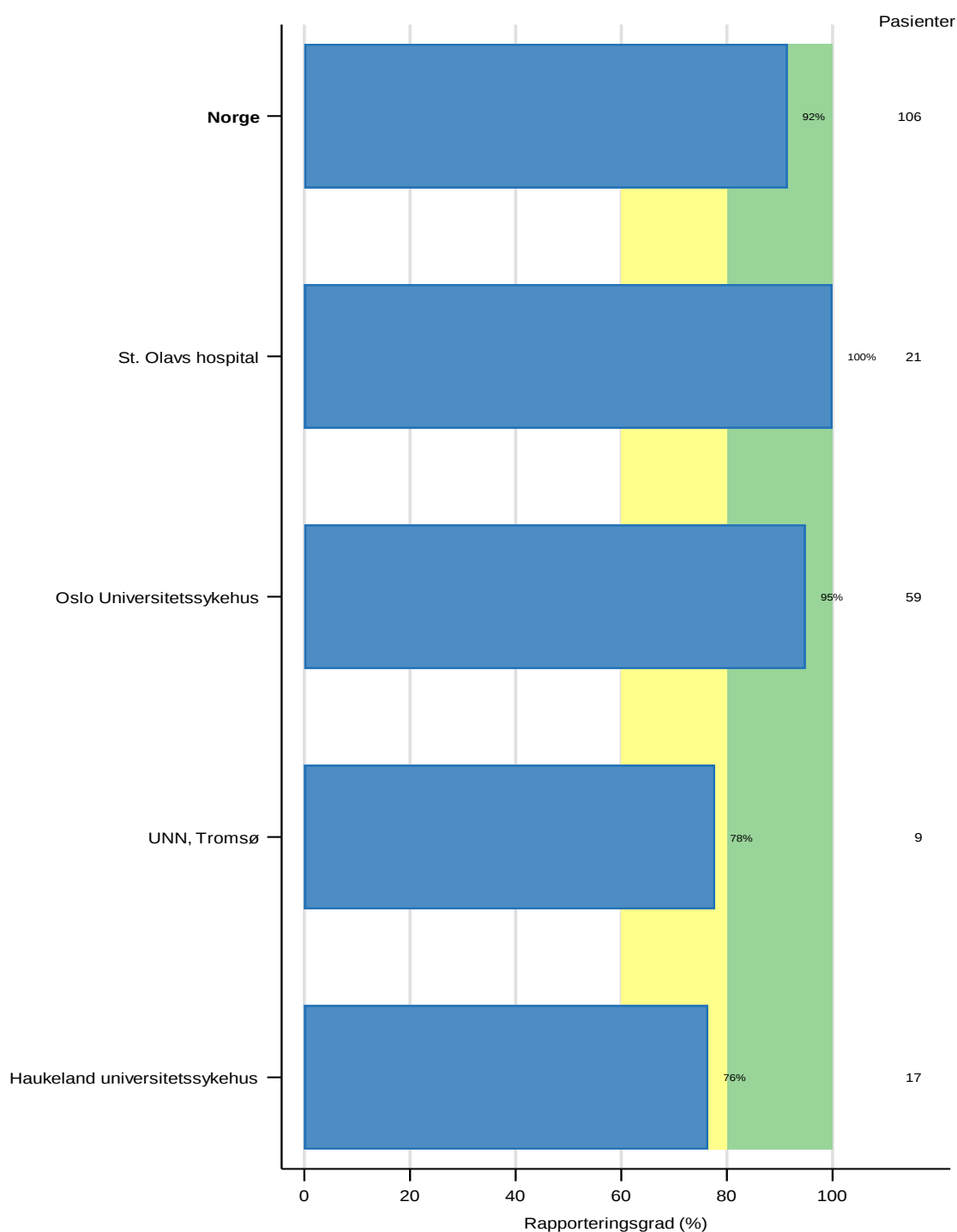
5.3 Tilslutning

Det blir purret etter klinisk informasjon til Barnekreftregisteret for alle barn med kreft som finnes i Kreftregisterets insidensdatabase, men som ikke finnes i barnekreftregisterdatabasen. Rapporteringen til Barnekreftregisteret er generelt god, men fortsatt noe mangelfull på enkelte områder. Behandling av barnekreft er sentralisert til fire helseforetak, noe som gjør det enklere å ha oversikt over rapportering og kompletthet.



Figur 21: Klinisk rapporteringsgrad av registreringsskjemaer for barn diagnostisert med kreft i 2016, fordelt på sykehus.

Rapporteringsgraden av registreringsskjemaer/utredningsskjemaer til Barnekreftregisteret bør ideelt sett være nærmere 100%, mens den for 2016 ligger på rundt 80 % for tre av fire helseregioner. Målet må være å forbedre rapporteringsgraden.



Figur 22: Klinisk rapporteringsgrad av behandlingsskjemaer for barn diagnostisert med kreft i 2016, fordelt på sykehus.

Rapporteringen av behandlingsskjemaer er høyere enn rapporteringen av registreringsskjemaer/utredningsskjemaer, men det er variasjoner mellom sykehusene. Også her må målet over tid være å ligge på nærmere 100 %, det vil si at det for de fleste regioner er rom for forbedringer.

5.4 Dekningsgrad

Alle barn som får kreft i Norge skal være inkludert i Barnekreftregisteret. Dekningsgraden for barn og ungdom diagnostisert med kreft i 2012–2016 er beregnet til 96,2 % og 96,7 % for henholdsvis pasienter på 0–14 år og 0–17 år. For alle kreftformer samlet er dekningsgraden i 2012–2016 på 97,4 %. Se kapittel 5.2 for metode for beregning av dekningsgrad.

5.5 Prosedyrer for intern sikring av datakvalitet

Kvalitetssikring av data gjøres som en integrert del av kode- og registreringsprosessen. For de fleste kreftformer er det etablert faste kvalitetssikringsrutiner som gjennomføres ved avslutning av hver årgang. I tillegg bidrar følgende eksempler med å sikre datakvaliteten i Kreftregisteret:

- Flere uavhengige kilder rapporterer inn opplysninger
- Opplysningene rapporteres inn på flere tidspunkter i sykdomsforløpet
- Medarbeiderne har unik kompetanse på koding av krefttilfeller i henhold til Kreftregisterets egen kodebok og internasjonale kodeverk
- IT-systemene har regler og sperrer for ulogiske kombinasjoner, feilaktige opplysninger med mer
- Kreftregisteret gjør analyser og kontrollkjøringer som avdekker inkonsistens i dataene
- Datauttrekk til forskere gir mulighet til å kontrollere et mindre datasett av opplysninger som kan avdekke enkeltfeil (for eksempel feiltasting av sykehuskoder) eller systematiske ulikheter som skyldes ulik tolkning av kodeverk og regler

Kvalitetssikring av pasientene som er registrert i barnekreftregisterdatabasen er spesielt viktig på grunn av den lave forekomsten og faren for at eventuelle registreringsfeil vil slå uheldig ut i resultatene.

Et pågående kvalitetssikringsprosjekt som utføres av KSSB og Kreftregisteret har som mål å kvalitetssikre alle opplysninger som er registrert i Barnekreftregisterdatabasen. Arbeidet startet med en gjennomgang av enkelte tumorgrupper som har vist avvikende behandlingsresultater sammenliknet med de øvrige nordiske landene. Så langt er årgangene 2012–2016 ferdig kvalitetssikret i sin helhet og arbeidet fortsetter høsten 2017 med et endelig mål om å kvalitetssikre alle variabler for samtlige pasienter registrert i databasen.

5.6 Metoder for validering av data i registeret

Kreftregisteret får rapportert og henter inn opplysninger fra ulike kilder, noe som sikrer høy grad av validitet og kompletthet av registrerte data (for de ulike kildene, se kapittel 4, Metoder for datafangst). Hvis det mangler kliniske meldinger, for eksempel etter mottak av et patologisvar som viser kreft, purres institusjonen med oppfordring om å sende inn opplysninger. Manglende patologimeldinger fra patologiavdelingene etterspørres også.

5.7 Vurdering av datakvalitet

Kvaliteten på dataene i Barnekreftregisteret antas å være god. Plasseringer av pasienter i diagnosegrupper er viktig og den innmeldte diagnosegruppen blir kvalitetssikret mot andre kilder, som patologibesvarelsene. Diagnoseinformasjonen blir også grundig kvalitetssikret gjennom forskningsprosjekter. Her har spesielt referansegruppemedlemmenes innsats spilt en viktig rolle. Meldt informasjon på behandlingsskjema om kirurgi og strålebehandling blir kvalitetssikret mot

patologens beskrivelser av operasjonspreparatet og data fra stråleenhetene. Vi vurderer derfor at kvaliteten på denne informasjonen er god.

5.8 Statistisk metode

Deler av den statistikken som presenteres i rapporten er basert på enkle opptellinger eller fremstillinger av gjennomsnitt, median og andeler. For å sikre at tilfeldig variasjon ikke påvirker resultatene i for stor grad er det satt krav til en viss utvalgsstørrelse for de ulike analysene. Kriteriene for utvalgsstørrelse kan variere og er derfor spesifisert for de analysene der det er behov for dette. I flere analyser ser man en kolonne til høyre for de liggende søylene; *Pasienter*. *Pasienter* er det totale antallet kjente tilfeller som kunne inngått i søylen. Hvis variabelen som analyseres har en andel ukjent på mer enn 40 % vil teksten til venstre for søylen være grå. Dette indikerer at vi ikke stoler på resultatet.

I noen analyser der det presenteres resultater på sykehusnivå vises det også konfidensintervaller (usikkerhetsmargin) for de tilhørende estimatene. Dette for å illustrere at det er knyttet usikkerhet til estimatene, og at eventuelle forskjeller kan skyldes tilfeldige variasjoner. Metodene som er brukt for beregning av disse konfidensintervallene legger til rette for sammenligning mellom hver institusjon/region og landsgjennomsnittet, men legger ikke til rette for sammenligninger mellom institusjoner/regioner. Ved slike parvise sammenligninger vil tilfeldig variasjon spille en større rolle, noe som vil reflekteres i bredere konfidensintervaller enn de som presenteres i denne rapporten.

Det er gjort analyser på utvikling i insidens over tid. Aldersspesifikke rater er beregnet som antall tilfeller per 100 000 personår for hvert kalenderår. Alle forekomstrater er basert på uttrekk fra Kreftregisterets insidensdatabase, som er tilnærmet komplett til og med 31. desember 2016. Uttrekket til denne rapporten ble gjort 30. august 2017.

Kreftregisteret har komplett oppfølging med hensyn til dødstidspunkt for alle pasienter til og med 31. desember 2016. Dette danner grunnlaget for forløpsanalysene (overlevelsesanalysene) i rapporten. I en forløpsanalyse ønsker man å følge opp en gruppe personer (en kohort) fra et gitt starttidspunkt (for eksempel diagnosedato) til de opplever en hendelse av interesse, for eksempel død eller tilbakefall.

For en del av pasientene i kohorten vet man ikke om de opplever hendelsen siden de enten har forsvunnet ut av kohorten på et tidspunkt, eller siden de ikke har opplevd hendelsen ved siste oppdaterte oppfølgingsdato. I statistikken kalles dette sensurering, noe som må tas hensyn til for å kunne estimere korrekte andeler/sannsynligheter. Den mest brukte metoden for å gjøre slike analyser er den såkalte Kaplan-Meier metoden (8). Estimerer for totaloverlevelse er beregnet ved hjelp av kohortmetoden og periodetilnærmingen. I kohortmetoden følger vi pasientene fra diagnosetidspunktet til sensurering eller hendelse.

For diagnoseår hvor vi ikke har nok oppfølgingstid tilgjengelig, typisk de fem til ti siste årene, bruker vi periodetilnærmingen for å estimere overlevelsen med så oppdatert overlevelseserfaring som mulig (9). I stedet for å følge pasientene i en kohort fra diagnosedato til død eller sensurering, så definerer vi en periode (periodevindu) hvor pasienter bidrar med overlevelseserfaring. Pasientene trenger da ikke å bli diagnostisert med kreft i perioden. I denne rapporten har vi valgt å bruke et tiårig periodevindu (2007–2016) for å få nok styrke og så oppdaterte overlevelsesestimat som mulig. Det betyr at for å estimere 1–10 års overlevelse benytter vi overlevelseserfaring fra pasienter diagnostisert i periodevinduet, men på grunn av for kort oppfølging må også pasienter diagnostisert forut for perioden inkluderes. Pasienter diagnostisert i årene 1997–2006 bidrar med henholdsvis 10, 9–10, 8–10, 7–10 og så videre til 1–10 års oppfølgingstid. Det er brukt et bredt tidsvindu på grunn av det lave antallet krefttilfeller hos barn. Alle statistiske analyser ble utført med Stata versjon 15.0 (10).

6 FAGUTVIKLING OG KVALITETSFORBEDRING AV TJENESTEN

6.1 Pasientgruppe som omfattes av registeret

Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft inneholder per i dag alle krefttilfeller registrert hos barn under 15 år fra og med 01.01.1985. Fra og med 1.1.2016 ble krefttilfeller blant barn og ungdom opp til 18 år også inkludert i registeret, fordi pasienter i denne aldersgruppen i dag behandles på barneavdelinger (nå kalt barne- og ungdomsavdelinger), i tråd med allmenne retningslinjer. Pasienter i alderen 15–17 år vil inngå i fremtidige rapporter, i årets rapport gis en oppsummering av forekomst og overlevelse.

Krefttilfellene i Barnekreftregisteret er klassifisert etter International Classification of Childhood Cancer, 3. revisjon (ICCC-3) (4).

6.2 Registerets spesifikke kvalitetsmål

For referansegruppen og fagmiljøet er det viktig at alle barn som får en kreftdiagnose får det samme gode tilbudet på utredning, behandling og oppfølging uansett hvor de bor. Dette er belyst og kommentert gjennom hele rapporten. Det er også et mål for referansegruppen at overlevelsen for barn med en kreftdiagnose i Norge skal fortsette å være blant de høyeste i verden. Fem- og ti års overlevelse er i rapporten vist for de ulike diagnosegruppene. Referansegruppen har satt følgende kvalitetsmål (se også kvalitetsmålfiguren på side 8, figur 1):

- Fem års relativ overlevelse for akutt lymfatisk leukemi (ALL): 85 %
- Fem års relativ overlevelse for akutt myelogen leukemi (AML): 70 %
- Fem års relativ overlevelse for Hodgkin lymfom: 95 %
- Fem års relativ overlevelse for CNS-svulster: 80 %

Referansegruppen vil jobbe for å få inn informasjon om seineffekter i registeret slik at man også kan sette mål om at den behandlingen som gis til barna ikke gir uønskede effekter på lang sikt. For å kunne følge opp fagmiljøets mål må Kreftregisteret og referansegruppen jobbe sammen for å gjøre Barnekreftregisteret til et komplett og validert register for diagnose, behandling, oppfølging og resultat for alle norske barnekreftpasienter.

Fra 1. september 2015 ble Pakkeforløp for kreft hos barn og unge opp til 18 år innført. Et mål med pakkeforløpet for kreft hos barn er at 70 % av pasientene skal utredes i et pakkeforløp og starte behandling innen maksimal anbefalt forløpstid. Ifølge Helsedirektoratet varierer resultatene av pakkeforløpet for kreft hos barn mellom regionene. I tredje tertial av 2016 var det Helse Vest og Helse Nord som innfridde målet med henholdsvis 73,3 % og 71,4 % av pakkeforløpene gjennomført innen maksimal anbefalt forløpstid. Helse Midt og Helse Sør-Øst lå i underkant av 60 % (11).

6.3 Pasientrapporterte resultat- og erfaringsmål (PROM og PREM)

Pasientrapporterte resultat- og erfaringsmål er så langt ikke inkludert i Barnekreftregisteret. Det er imidlertid et mål å identifisere et optimalt verktøy for validering av PROM, eksempelvis ved at man

inkluderer tre-fire spørsmål om eventuelle seinskader/livskvalitet i den rutinemessige oppfølgingen av barnekreftpasienter.

Kreftregisteret bruker prostatakreftregisteret som pilotregister for innsamling av PROMs (Patient Reported Outcome Measures). De første invitasjonene til prostatakreftpasienter ble sendt ut i mars 2017, og så langt ligger responsraten på rundt 50 %. Pasienter diagnostisert med prostatakreft til og med 2019 vil bli invitert til studien. Movemberstiftelsen finansierer studien, og Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) har godkjent prosjektet. Det er et viktig mål for studien å sette opp et system for innsamling av PROMs nasjonalt, som også kan brukes for andre kreftformer. Kreftregisteret avventer derfor resultater fra pilotprosjektet før pasientrapporterte data blir inkludert i flere kvalitetsregistre.

6.4 Sosiale og demografiske ulikheter i helse

Registeret har tilgang til data for å gjøre analyser på demografiske ulikheter som for eksempel alder, kjønn, bosted på diagnosetidspunktet, behandlingstilstand og dato for død. Kreftregisteret har i tillegg tilgang til opplysninger om hvorvidt personen er emigrert eller bosatt i Norge, men har ikke tilgang til flyttehistorikk.

Analyser på eventuelle forskjeller mellom sykehusene vil avhenge av klinisk rapporteringsgrad. Det er en forutsetning at komplettheten av dataene er høy, for å kunne vurdere hvorvidt pasientene får tilgang til like bra utredning, behandling og oppfølging/kontroll i hele landet. I denne rapporten er flere resultater presentert med utgangspunkt i pasientens bosted og ikke bare behandlende sykehus. Det er viktig å kunne avdekke om det er eventuelle forskjeller i helsehjelpen som blir gitt på bakgrunn av hvor pasientene er bosatt.

I 2016 startet flere forskningsprosjekter ved Kreftregisteret med kreft hos innvandrere som tema. Dette er viktig kunnskap for å kunne overvåke sosiale ulikheter i helse, og Kreftregisteret har spilt inn behovet for å kunne registrere landbakgrunn til Helse- og omsorgsdepartementet.

Det er foreløpig ikke planlagt regelmessig å samle inn data som kan belyse sosiale ulikheter for pasientene i kvalitetsregisteret. For å få tilgang til slike data fra Statistisk sentralbyrå, må Kreftregisteret per i dag søke om konsesjon fra Datatilsynet.

6.5 Bidrag til utvikling av nasjonale retningslinjer, nasjonale kvalitetsindikatorer og liknende

Diagnose, behandling og oppfølging av barn og unge med kreft er regionalisert og allerede svært strukturert. Den nasjonale kompetansetjenesten for solide svulster hos barn (KSSB) er et nasjonalt nettverk av faggrupper som har som hovedmål å sikre lik behandling av høy internasjonal standard over hele landet, og representanter i dette nettverket har vært med på utarbeidelsen av handlingsprogrammet for barnekreft. Handlingsprogrammet ble opprinnelig publisert av Helsedirektoratet i 2014, og revidert utgave ble publisert i 2017. Medlemmer av referansegruppen for Barnekreftregisteret og KSSB var aktive i utarbeidelsen av handlingsprogrammet.

Nærmest samtlige barn med kreft behandles etter internasjonale behandlingsprotokoller, ofte kombinert med randomiserte forskningsstudier. De nasjonale faggruppene som representerer alle helseregioner bestemmer hvilke protokoller som skal brukes. Behandling innenfor protokoller sikrer at alle barna får den best tilgjengelige behandlingen uansett bosted.

Barnekreftregisteret er en viktig kilde til informasjon om hvorvidt barnekreftfeltet oppnår målsettingen

om lik behandling av høy kvalitet. Dataene i denne rapporten viser ingen signifikante forskjeller mellom regionene, noe som indikerer at behandlingen er lik og av god kvalitet over hele landet.

6.6 Etterlevelse av nasjonale retningslinjer

De foreliggende nasjonale retningslinjene for kreft hos barn (publisert i revidert form i 2017) etterleves i stor grad i alle helseregioner. Dette sikres blant annet ved at KSSBs faggrupper møtes årlig to ganger hver. På grunn av få pasienter behandles praktisk talt alle barn og ungdommer med kreft etter internasjonale behandlingsprotokoller som er godkjent av faggruppene. Dessverre er behandlingsvariablene som er registrert i Barnekreftregisteret foreløpig ikke omfattende og detaljerte nok for å kunne kvalitetssikre behandlingen direkte via årsrapporten. Barnekreftregisteret speiler allikevel det arbeidet vi gjør og fungerer som et kvalitetsmål på at behandlingsresultatene holder høy internasjonal standard uansett pasientens bosted i Norge.

6.7 Identifisering av kliniske forbedringsområder

Barnekreftregisteret har få pasienter i registeret og en del resultater må tolkes med stor forsiktighet da de som oftest ikke viser signifikante forskjeller. Vi har registrert at vi ikke ser en trend for forventet bedring av behandlingsresultatene for enkelte små grupper av kreftsvulster (nyresvulster og leversvulster), og vi har derfor satt i gang et prosjekt for å evaluere disse dataene med henblikk på mulig økt innsats for disse kreftformene. Også her vil det nordiske samarbeidet være av fordel for å identifisere kliniske forbedringsområder.

Denne rapporten viser at det fortsatt er noe manglende rapportering av behandling og oppfølging, eksempelvis respons av behandling. Dette vil tas opp for regionale styrer for at det skal bli stilt til rådighet ressurser for å etterkomme lovpålagt registrering. En høyere andel komplette meldinger vil styrke registerets analyser slik at de kan brukes til klinisk forbedringsarbeid.

6.8 Tiltak for klinisk kvalitetsforbedring initiert av registeret

Det peker seg ikke ut klare områder for klinisk kvalitetsforbedring, men det må fortsatt arbeides for å kunne opprettholde de gode resultatene vi har. Vi mener Norge fortsatt bør ligge på europeisk toppnivå i behandling av barnekreft. Det implementeres nå stadig ny behandling. Det er viktig at vi i Norge også gjør det, og at ny behandling og behandlingsresultater blir registrert i Barnekreftregisteret. Registeret vil kontakte regionale ledere og fagmiljø for å sørge for komplett rapportering.

6.9 Evaluering av tiltak for kliniske kvalitetsforbedring (endret praksis)

Så langt er ingen formell evaluering gjort. Resultatene er likevel viktige som grunnlag for fortsatt forbedring i all klinisk barnekreftbehandling.

Det er et ønske fra fagmiljøet at flest mulig pasienter inkluderes i kliniske forskningsprotokoller. Dette er spesielt viktig fordi mange svulster er sjeldne og dette er den beste måten for systematisk å øke kunnskapen om behandlingsresultater.

For datafangsten i Barnekreftregisteret er det viktig at de registreringsansvarlige på sykehusene har gode rutiner for rapportering. I dette ligger blant annet god forståelse av registreringsskjemaene og hva som skal rapporteres og når. Våren 2016 holdt Kreftregisteret et innrapporteringskurs for barnekreftregistrering der deltakere fra de fire regionale barnekreftsentrene var til stede. Kurset ble

gjentatt våren 2017 og har resultert i mer korrekt registrering som følge av økt forståelse av registreringsskjemaene og bedre samarbeid mellom kvalitetsregisteret og barneavdelingene på sykehusene.

6.10 Pasientsikkerhet

Per i dag registreres kun informasjon om forekomst, diagnose, behandling og overlevelse i Barnekreftregisteret. Komplikasjoner og/eller uønskede hendelser registreres foreløpig ikke, men det er et mål å inkludere dette samt data for seineffekter av behandling i registeret i fremtiden.

7 FORMIDLING AV RESULTATER

Kreft er en gruppe sykdommer som utredes, behandles og følges opp over lang tid. Det innebærer at kreftstatistikk som er sammenstilt fra flere kilder tidligst kan publiseres året etter diagnoseåret.

7.1 Resultater tilbake til deltakende fagmiljø

De viktigste resultatene fra Barnekreftregisteret blir publisert i årsrapporten og er dermed allment tilgjengelig, blant annet via Kreftregisterets nettsider, samt nettsidene til Nasjonal kompetansetjeneste for solide svulster hos barn³. Fagmiljøet får tilsendt rapporten via deltakerne i referansegruppen, men skal også få den tilsendt gjennom linjen i sitt regionale helseforetak. Resultatene fra registeret blir også kjent for fagmiljøet gjennom publisering av forskningsprosjekter som bruker data fra registeret. I det nordiske barnekreftmiljøet blir resultatene også diskutert på nordiske konferanser, eksempelvis ved det årlige møtet i den Nordiske foreningen for pediatrik hematologi og onkologi (NOPHO).

Via Kreftregisterets meldetjeneste (KREMT) på Norsk Helsennett har sykehusene tilgang til statistikk basert på elektronisk innsendt klinisk informasjon. Her kan sykehuset sammenliknes med et landsgjennomsnitt og resultatene blir oppdatert daglig. Eksempler på slik statistikk er:

- Alder ved diagnosetidspunkt
- Førstelinjebehandling planlagt eller ikke
- Andel pasienter som har blitt operert med ulike operasjonsmetoder
- Hoveddiagnosegruppe
- Videre tiltak etter utredning
- Status ved siste oppfølging/kontroll

Kreftregisteret mangler i dag tillatelse i Kreftregisterforskriften for å gi helseinstitusjonene tilgang til personidentifiserbare opplysninger de selv har sendt inn om sine egne pasienter⁴. Vi har bedt om at Helse- og omsorgsdepartementet endrer dette ved oppdatering av Kreftregisterforskriften. Inntil denne endringen er på plass, kan helseinstitusjonene skrive databehandleravtaler med Kreftregisteret og få dataene tilbakerapportert. De fleste helseinstitusjoner har allerede etablert en databehandleravtale eller er i dialog om å utarbeide avtale.

7.2 Resultater til administrasjon og ledelse

Kreftregisteret sender ut årsrapportene til de regionale helseforetakene, slik at rapportene kan brukes i kvalitetsforbedrende arbeid regionalt og i de ulike lokale helseforetakene. Rapportene sendes også til kontaktpersoner og avdelingsledere.

Etter publisering av årsrapportene i 2016 ble Kreftregisteret invitert til fagdirektør/fagsjefmøtene i Helse Sør-Øst, Helse Vest og Helse Nord (høsten 2016 og våren 2017). Kreftregisteret presenterte resultater for hver helseregion, og spesielt sykehus i helseregionen som avvek fra nasjonale resultater ble trukket frem.

³ www.kssb-no.org og www.barnekreftportalen.no

⁴ For mer informasjon, se Kreftregisterets nettsider: <http://kreftregisteret.no/no/Generelt/Nyheter/Stans-i-tilbakeforing-av-innrapporterte-opplysninger--Palegg-fra-Datatilsynet/>

7.3 Resultater til pasienter

På www.kvalitetsregistre.no publiseres resultater fra kvalitetsregistrene som er tilpasset pasienter og publikum. Disse sidene driftes av Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre. I forbindelse med offentliggjøringen av årsrapportene lages det nyhetssaker som publiseres på Kreftregisterets hjemmeside www.kreftregisteret.no og i andre nyhetsmedier. Årsrapportene ligger tilgjengelig på begge disse nettsidene.

Årsrapporten for barnekreft vil bli sendt til Barnekreftforeningen slik at de kan gjøre resultatene tilgjengelig for sine medlemmer. Rapporten vil også bli sent til regionalt brukerutvalg i de Regionale helseforetakene. Videre publiseres rapporten også på www.barnekreftportalen.no, som er KSSBs side om barnekreft for publikum. Resultatene vil bli diskutert på møtet i brukerpanelet som Kreftregisteret arrangerer i november 2017.

7.4 Offentliggjøring av resultater på institusjonsnivå

Registeret offentliggjør resultater på institusjonsnivå. Alle regionale helseforetak får tilsendt årsrapportene for kvalitetsregistrene på kreftområdet i god tid før publisering slik at de kan gå gjennom sine egne resultater og forberede seg før rapportene blir allment tilgjengelige. Det er også mulig for hver enkelt institusjon å henvende seg til Kreftregisteret for å få en nærmere gjennomgang og utdyping av sine resultater. I 2017 sendes årsrapporten fra Kreftregisteret til RHFene 1. oktober, og offentliggjøringen er planlagt til 13. november.

8 SAMARBEID OG FORSKNING

8.1 Samarbeid med andre helse- og kvalitetsregistre

I 1984 ble Nordisk forening for pediatrik hematologi og onkologi (NOPHO) opprettet. NOPHO var, og er, et samarbeid mellom de nordiske landene (Norge, Sverige, Finland, Danmark og Island) som initierte registreringen av kreft hos alle barn i Norden. De siste fem årene har samarbeidet med de baltiske landene blitt gradvis styrket. Litauen er fullt medlem i NOPHO fra 2016, mens Estland og Latvia er assosierte medlemmer. Siden 1992 har NOPHO utarbeidet felles behandlingsprotokoller for leukemier, senere også lymfomer, som har bidratt til de svært gode behandlingsresultatene hos barn som behandles for kreft i Norden (1). Disse behandlingsprotokollene sikrer at alle barn med kreft skal få lik behandling uavhengig av hvor i Norden de bor. For å forsterke samarbeidet med barnekreftmiljøet i Europa for øvrig, ble NOPHO en del av The European Society for Paediatric Oncology (SIOPE) i 2013. SIOPE ble dannet i 1998 som en europeisk gren av den internasjonale Society for Paediatric Oncology (SIOP) og er den eneste pan-europeiske organisasjonen for fagpersoner som arbeider innen feltet barnekreft. Foreningen arbeider for at barn og ungdom med kreft skal få best mulig behandling og behandlingsresultater over hele Europa. SIOPE deltar nå i en rekke EU-prosjekter som for eksempel PanCareSurFup⁵. SIOPE er engasjert i en rekke kreftorganisasjoner, blant annet Rare Cancers Europe, som er en spesielt viktig organisasjon for de som behandler barn med så mange sjeldne kreftformer. SIOP og SIOPE er også engasjert i en rekke av de behandlingsstudiene vi bruker hos barn med solide svulster.

Det er et nært samarbeid mellom Barnekreftregisteret, det norske barnekreftmiljøet og med NOPHO. Barnekreftregisterets data har bidratt til utarbeidelse av årlige rapporter om barnekreft i Norden. Forrige gang det ble publisert en omfattende rapport om forekomst og behandlingsresultater ved solide svulster hos barn var i 2016 (3). Dette samarbeidet er nå planlagt utvidet i NOPHO-CARE-prosjektet, som har som mål fortløpende å registrere alle tilfeller av barnekreft i de nordiske landene.

Kreftregisteret har i tillegg et tett samarbeid med de andre nordiske kreftregistrene. Årlig møtes representanter fra alle de nordiske landene for å lære av hverandre og etablere samarbeidsområder.

8.2 Vitenskapelige arbeider

Det er gitt ut data fra Barnekreftregisteret til syv ulike forskningsprosjekter i 2016, i tillegg til en rekke utleveringer av generell statistikk og tabeller. I første halvdel av 2017 ble det gitt ut data til tre forskningsprosjekter.

⁵ PanCare Childhood and Adolescent Cancer Survivor Care and Follow-Up Studies: pågående europeisk prosjekt som skal øke kunnskapen om seieffekter etter kreft i barne- og ungdomsårene.

Del 2

Plan for forbedringstiltak

9 MOMENTLISTE

9.1 Datafangst

Det er svært viktig for Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft at bevisstheten om rapportering blant sykehusledelse og helsepersonell øker. Ikke alle helseinstitusjoner har gode nok rutiner for å følge opp rapportering til Kreftregisteret. Her må helseinstitusjonene selv gå inn og definere rutiner og prosedyrer som skal gjelde lokalt hos dem, men Kreftregisteret bistår gjerne i dette arbeidet.

Kreftregisteret samarbeider nært med flere miljøer og leverandører av IKT-løsninger for å sørge for en så hensiktsmessig datafangst som mulig. Eksempler på samarbeidsprosjekter er:

- Økt bruk av klinisk relevante data fra Norsk Pasientregister
- Innhenting av data om medikamentell behandling fra fagsystemer på sykehusene
- Samarbeid med patologimiljøet om å utarbeide løsninger for mer strukturert, elektronisk rapportering av patologiinformasjon
- Ehelsedirektoratet jobber med prosjektet «Digital patologi» der elektronisk rapportering til Kreftregisteret inngår på sikt
- Samarbeid med EPJ-leverandørene for å implementere meldeskjemaene i journalsystemene

Vi er i startfasen av planlegging av nye registreringsskjemaer som vi håper å kunne ta i bruk i løpet av 2018. Det blir da aktuelt med nye kvalitetsmål og nye variabler samt full inkludering av leukemidata og pasienter i aldersgruppen 15–17 år. I tillegg vil et større fokusområde være årlig innsamling av oppfølgingsinformasjon for at vi i fremtiden skal kunne si noe mer om livskvalitet og eventuelle seineffekter etter behandlingen.

9.2 Metodisk kvalitet

Kreftregisteret arbeider kontinuerlig med å forbedre rutiner for datafangst, databehandling og intern kvalitetssikring. Analyser og presentasjon av resultatene gjøres av Kreftregisterets egne statistikere.

Referansegruppen må, når det foreligger et relevant datagrunnlag i Barnekreftregisteret, ta initiativ til kvalitetssikringsprosjekter som bidrar til å belyse og forbedre kvaliteten av data – både retrospektivt og prospektivt. Eksempler på slike prosjekter er regelmessig gjennomgang av data og registreringer i registeret og kontinuerlig sammenlikning med nordiske og europeiske registre for å validere resultater. Som nevnt i kapittel 5.5 (Prosedyrer for intern sikring av datakvalitet) er kvalitetssikring noe det jobbes mye med i Barnekreftregisteret. Det er viktig for barnekreftmiljøet å sikre god kvalitet på dataene på grunn av det lave antallet barnekreftpasienter.

9.3 Fagutvikling og kvalitetsforbedring av tjenesten

Per i dag har det ikke fremkommet data i registeret som vil føre til endringer i nasjonale retningslinjer for barnekreft. Det vil fortsatt være et økt fokus på å få komplettert informasjon om behandling og oppfølging av barnekreftpasientene, blant annet med tanke på respons av behandling (behandlingseffekt).

Referansegruppen vurderer fortløpende hvilke data i registeret som skal evalueres spesielt. Hovedmålet vil nå være å få gode registreringsskjemaer for fremtiden for å sikre at vi i tillegg til overlevelse også får mer detaljert behandlingsinformasjon og ikke minst økt kunnskap om seineffekter og livskvalitet. Dette vil representere gode kvalitetsmål for behandlingen som gis, og legge til rette for nye tiltak. Et annet mål er å fortsette kvalitetssikringsarbeidet i Barnekreftregisteret.

Samarbeidet med de øvrige nordiske landene i «NOPHO-CARE»-prosjektet (se også kapittel 8.1) vil bidra til forbedrede muligheter for å identifisere områder hvor kvalitetssikring av norske data er påkrevet. Samarbeidet muliggjør analysing av større pasienttall og lettere identifisering av problemområder der Norge måtte skille seg ut med uventet forekomst eller påfallende dårlige eller gode behandlingsresultater.

9.4 Formidling av resultater

Det er viktig for fagmiljøet og Kreftregisteret at resultatene fra kvalitetsregisteret for barnekreft blir brukt i kvalitetsforbedring av helsetjenesten og det er viktig at resultatene blir offentlig kjent.

Resultatene skal fortsatt formidles gjennom følgende kanaler:

- I årsrapporter etter årsrapportmal fra Nasjonalt servicemiljø
- På nettsidene for den nasjonale resultattjenesten: www.kvalitetsregistre.no
- På Kreftregisterets nettsider for kvalitetsregistre på kreftområdet: www.kreftregisteret.no/Registre/Kvalitetsregistre/
- På KSSBs nettsider www.kssb-no.org og www.barnekreftportalen.no
- Som klinisk statistikk via KREMT-portalen på Norsk Helsenett
- Som administrativ statistikk via KREMT-portalen på Norsk Helsenett

Kvalitetsregisteret jobber aktivt med formidling av årsrapporten som sendes direkte til sykehus og pasientforeningen. Hvert år trekkes også de viktigste resultatene frem i egne pressemeldinger.

Barnekreftregisteret vil fortsette å presentere resultater i møter med faggrupper og fagmiljøet. I tillegg ønsker referansegruppen nærmere kontakt med administrasjon og ledelse ved de ulike helseforetakene for gjennomgang av rapporten og en kartlegging av hvilke forbedringstiltak som trengs.

Kompetansetjenesten for solide svulster hos barn (KSSB) har en aktiv rolle i formidling av resultatene fra rapporten direkte til faggruppene og i undervisning av helsearbeidere.

9.5 Samarbeid og forskning

Både Kreftregisteret og referansegruppen har ansvar for å initiere relevante forskningsprosjekter som kan nyttiggjøre seg av dataene i Barnekreftregisteret.

Barnekreftregisteret deltar aktivt i det nordiske samarbeidet, blant annet ved deltakelse i «NOPHO-CARE» (se kapittel 8.1). Data har blitt benyttet for deltakelse i internasjonale prosjekter som PanCare og ALICCS, begge prosjektene nærmer seg avslutning.

Universitetet i Nord-Norge har fått midler fra Barnekreftforeningen og har startet opp et stort nasjonalt forskningsprosjekt på tidligdiagnostikk av hjernesvulster hos barn. Status for dette prosjektet vil bli omtalt i senere rapporter.

Barnekreftforeningen lyser ut midler høsten 2017. Dette åpner for finansiering av gode prosjekter tilknyttet Barnekreftregisteret.

Del 3

Stadievurdering

10 REFERANSER TIL VURDERING AV STADIUM

Tabell 13: Vurderingspunkter for stadium i Barnekreftregisteret.

Nr	Beskrivelse	Kapittel	Ja	Nei	Ikke aktuell
	Stadium 2				
1	Er i drift og samler data fra HF i alle helseregioner	<u>3</u> , <u>5.3</u>	✓	☐	☐
2	Presenterer resultater på nasjonalt nivå	<u>3</u>	✓	☐	☐
3	Har en konkret plan for gjennomføring av dekningsgradsanalyser	<u>5.2</u>	✓	☐	☐
4	Har en konkret plan for gjennomføring av analyser og løpende rapportering av resultater på sykehusnivå tilbake til deltakende enheter	<u>7.1</u> , <u>7.2</u>	✓	☐	☐
5	Har en oppdatert plan for videre utvikling av registeret	Del II	✓	☐	☐
	Stadium 3				
6	Kan redegjøre for registerets datakvalitet	<u>5.5</u>	✓	☐	☐
7	Har beregnet dekningsgrad mot uavhengig datakilde	<u>5.2</u> , <u>5.3</u> , <u>5.4</u>	☐	✓	☐
8	Har dekningsgrad over 60 %	<u>5.4</u>	✓	☐	☐
9	Registrerende enheter kan få utlevert egne aggregerte og nasjonale resultater	<u>7.1</u> , <u>7.2</u>	✓	☐	☐
10	Presenterer deltakende enheters etterlevelse av de viktigste nasjonale retningslinjer der disse finnes	<u>6.6</u>	✓	☐	☐
11	Har identifisert kliniske forbedringsområder basert på analyser fra registeret	<u>6.7</u>	✓	☐	☐
12	Brukes til klinisk kvalitetsforbedringsarbeid	<u>6.8</u> , <u>6.9</u>	✓	☐	☐
13	Resultater anvendes vitenskapelig	<u>8.2</u>	✓	☐	☐
14	Presenterer resultater for PROM/PREM	<u>6.3</u>	☐	✓	☐
15	Har en oppdatert plan for videre utvikling av registeret	Del II	✓	☐	☐

	Stadium 4				
16	Kan dokumentere registerets datakvalitet gjennom valideringsanalyser	<u>5.6</u> , <u>5.7</u>	☐	✓	☐
17	Presenterer oppdatert dekningsgradsanalyse hvert 2. år	<u>5.2</u> , <u>5.3</u> , <u>5.4</u>	✓	☐	☐
18	Har dekningsgrad over 80 %	<u>5.4</u>	✓	☐	☐
19	Registrerende enheter har løpende (on-line) tilgang til oppdaterte egne og nasjonale resultater	<u>7.1</u>	✓	☐	☐
20	Resultater fra registeret er tilpasset og tilgjengelig for pasienter	<u>7.3</u>	✓	☐	☐
21	Kunne dokumentere at registeret har ført til kvalitetsforbedring/endret klinisk praksis	<u>6.9</u>	☐	✓	☐

11 VEDLEGG

11.1 Forfattere og andre bidragsytere til årsrapporten

Forfattere:

Bernward Zeller
Aina Helen Dahlen

Analyser og statistikk:

Stein Aaserud

Koding, registrering og kvalitetssikring:

Aina Helen Dahlen
Bernward Zeller

Standardtekster, koordinering og kvalitetskontroll:

Liv Marit Dørum
Lena Holmström

Bidragsytere:

Referansegruppen

11.2 Referansegruppen for Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft

Helse Nord:

Tore Stokland
Kristin Sjøvik

Helse Midt-Norge:

Svein Kolmannskog
Johan Cappelen

Helse Vest:

Dorota Malgorzata Wojcik
Odd Ragnvald Monge

Helse Sør-Øst:

Eva Widing
Bernt Johan Due-Tønnessen
Kristin Bjørnland

Kompetansetjenesten for solide svulster hos barn (KSSB):

Bernward Zeller

Kreftregisteret:

Aina Helen Dahlen, kvalitetsregisteransvarlig
Ann Helen Seglem, leder Registerseksjonen, ledelsesrepresentant

11.3 Figurer

Figur 1: Barnekreftregisterets kvalitetsmål for barn som levde med en kreftdiagnose i perioden 2007–2016.	8
Figur 2: Forekomst (insidensrate) av kreft hos barn og ungdom (0–17 år), gutter og jenter, 1985–2016.	15
Figur 3: Forekomst av kreft hos barn diagnostisert i perioden 2007–2016 fordelt på alder og diagnosegruppe I, II, III og IV–XII.	20
Figur 4: Fem års overlevelse for barn diagnostisert i perioden 1992–2001 og for barn som levde med diagnosen i perioden 2007–2016, alle diagnosegrupper (I–XII).	22
Figur 5: Fem- og ti års overlevelse for barn med en kreftdiagnose i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016 fordelt på bostedsregion. Tabellen gjelder kun siste periode (2007–2016).	24
Figur 6: Fem- og ti års overlevelse for barn med leukemi i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Tallene i tilhørende tabell gjelder kun siste periode (2007–2016).	26
Figur 7: Kjemoterapi og strålebehandling som ledd i primærbehandling av lymfom i perioden 2002–2016.	28
Figur 8: Strålebehandling av Hodgkin lymfom i perioden 2002–2016, fordelt på bostedsregion.	29
Figur 9: Fem- og ti års overlevelse for barn med Hodgkin lymfom og Non-Hodgkin lymfom i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Tallene i tilhørende tabell gjelder kun siste periode (2007–2016).	31
Figur 10: Kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling som ledd i primærbehandling av CNS-svulster i perioden 2002–2016.	34
Figur 11: Fem- og ti års overlevelse for barn med CNS-svulster i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Tallene i tilhørende tabell gjelder kun siste periode (2007–2016).	37
Figur 12: Fem- og ti års overlevelse for barn med CNS-svulster (*merk at pilocytisk astrocytom er skilt ut fra resten av diagnosegruppe IIb) i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Tallene i tilhørende tabell gjelder kun siste periode (2007–2016).	38
Figur 13: Kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling som ledd i primærbehandling av øvrige kreftsvulster i perioden 2002–2016.	42
Figur 14: Kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling i behandling av nevroblastom og andre perifere nervecellesvulster i perioden 2002–2016, fordelt på bostedsregion.	44
Figur 15: Fem- og ti års overlevelse for barn med en kreftsvulst i diagnosegruppe IV–XII (samlet) i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Tallene i tilhørende tabell gjelder kun siste periode (2007–2016).	46
Figur 16: Fem- og ti års overlevelse for barn med en kreftsvulst i diagnosegruppe IV–VII i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Tallene i tilhørende tabell gjelder kun siste periode (2007–2016).	47
Figur 17: Fem- og ti års overlevelse for barn med germinalcellesvulster innenfor og utenfor CNS i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Tallene i tilhørende tabell gjelder kun siste periode (2007–2016).	49
Figur 18: Fem års overlevelse for barn og ungdom som levde med sin kreftdiagnose i perioden 2007–2016.	51
Figur 19: Fem- og ti års overlevelse for barn og ungdom med ALL og AML i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Tallene i tilhørende tabell gjelder kun siste periode (2007–2016).	52
Figur 20: Fem- og ti års overlevelse for barn og ungdom med en CNS-svulst i periodene 1987–1996, 1997–2006 og 2007–2016. Tallene i tilhørende tabell gjelder kun siste periode (2007–2016).	53
Figur 21: Klinisk rapporteringsgrad av registreringsskjemaer for barn diagnostisert med kreft i 2016, fordelt på sykehus.	57
Figur 22: Klinisk rapporteringsgrad av behandlingsskjemaer for barn diagnostisert med kreft i 2016, fordelt på sykehus.	58

11.4 Tabeller

Tabell 1: Antall årlige tilfeller av kreft hos barn (alle diagnosegrupper I–XII) fordelt på de fire regionale barnekreftsentrene i perioden 2007–2016.	16
Tabell 2: Antall og prosentandel tilfeller av kreft hos barn i perioden 1985–2016. Alle diagnosegrupper (I–XII) med undergrupper inkludert. N = Antall pasienter.....	17
Tabell 3: Forekomst (insidensrater) for kreft hos barn diagnostisert i perioden 2007–2016 fordelt på bostedsregion. N = Antall pasienter.	19
Tabell 4: Forekomst av leukemi hos barn diagnostisert i perioden 2002–2016, samlet og fordelt på undergruppene Ia–Ie.....	25
Tabell 5: Forekomst av lymfom hos barn diagnostisert i perioden 2002–2016, samlet og fordelt på undergruppene IIa–IIe.....	27
Tabell 6: Behandlingskombinasjoner for barn med Hodgkin lymfom i perioden 2002–2016.	30
Tabell 7: Behandlingskombinasjoner for barn med Non-Hodgkin lymfom i perioden 2002–2016.	30
Tabell 8: Forekomst av CNS-svulster hos barn diagnostisert i perioden 2002–2016, samlet og fordelt på undergruppene IIIa–IIIc.	32
Tabell 9: Behandlingskombinasjoner for barn med CNS-svulster i perioden 2002–2016.	36
Tabell 10: Forekomst av øvrige kreftsvulster utenfor CNS for barn diagnostisert i perioden 2002–2016.....	40
Tabell 11: Behandlingskombinasjoner for barn med en kreftsvulst i diagnosegruppe IV–XII i perioden 2002–2016.	45
Tabell 12: Antall årlige diagnoser med kreft hos ungdom 15–17 år i 2007–2016, fordelt på bostedsregion. ..	50
Tabell 13: Vurderingspunkter for stadium i Barnekreftregisteret.....	72

12 REFERANSER

1. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCARE-5--a population-based study. The Lancet Oncology. 2014 Jan;15(1):35-47. PubMed PMID: 24314616. Epub 2013/12/10. eng.
2. Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Childhood cancer mortality in Europe, 1970-2007. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2010 Jan;46(2):384-94. PubMed PMID: 19818600. Epub 2009/10/13. eng.
3. NOPHO (Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology), Annual report 2016. Hentet 24. august, 2017, fra <http://www.barnekreftportalen.no/images/Marketing/info/Nyheter/NOPHO%20Annual%20report%202016.pdf>
4. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. Cancer. 2005 Apr 1;103(7):1457-67. PubMed PMID: 15712273. Epub 2005/02/16. eng.
5. Due-Tønnessen BJ, Lundar T, Egge A, Scheie D. Neurosurgical treatment of low-grade cerebellar astrocytoma in children and adolescents: a single consecutive institutional series of 100 patients. Journal of neurosurgery Pediatrics. 2013 Mar;11(3):245-9. PubMed PMID: 23240848. Epub 2012/12/18. eng.
6. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of children's cancer group and cancer and leukemia group B studies. Blood 2008; 112: 1646-1654.
7. Bray F, Parkin DM. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods. Part I: comparability, validity and timeliness. European journal of cancer. 2009 Mar 31;45(5):747-55.
8. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. Journal of the American Statistical Association. 1958;53(282):457-81.
9. Brenner H, Gefeller O, Hakulinen T. Period analysis for 'up-to-date' cancer survival data: theory, empirical evaluation, computational realisation and applications. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2004 Feb;40(3):326-35. PubMed PMID: 14746849. Epub 2004/01/30. eng.
10. StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC
11. Helsedirektoratet. (2017). Gjennomføring av Pakkeforløp for kreft hos barn innen maksimal anbefalt forløpstid. Hentet 29. august, 2017, fra <https://helsenorge.no/Kvalitetsindikatorer/kvalitetsindikator-kreft-start-av-behandling-og-overlevelse/pakkeforlop-kreft-hos-barn>



	Nyresvulster	Umbrella		Marta Dirdal	Søkes våren 2018	
Bløtdelssarkomer						
	Rhabdomyosarkomer	EpSSG-RMS 2005	Ja/ja	Heidi Glosli		
	Andre bløtdelssarkomer	EpSSG NRSTS 2005	Ja/ja	Heidi Glosli		
	Metastatisk sykdom	EpSSG RMS 2005			Ny protokoll FaR-RMS kommer	
	Malign rhabdoid tumor	EU-RHAB				
Bensvulster				Heidi Glosli Kirsten S. Hall		
	Ewingsarkom	ISG/SSG III	Ja/avsluttet, BAT			www.ssg-org.net
	Høyrisk Ewing	ISG/SSG IV	Ja/avsluttet, BAT			www.ssg-org.net
	Relapse Ewing	rEECur	Ja/ja			
	Osteosarkom Resektabel	EURAMOS 1	Ja/avsluttet, GR arm BAT			www.euramos.org
	Metastatisk Osteosarkom	EURAMOS 1	Ja/GR BAT Individuell beh.			
Germinalcelle svulster						
		UK-GCT3	Nei/BAT	Dorota Wojcik	CCLG Interim Guidelines	

Protokoller CNS svulster per 2017_09_01

Svulst	Protokoll	Godkjent/åpen?	Koordinator	Kommentar	Link/vedlegg/
Lavgradige gliomer			Tore Stokland		
Lavgradig gliom	SIOP-LGG	Ja/avsluttet, BAT		Primært VCR/karbo (standard arm). Ukentlig Vinblastin som alternativ. Se også handlingsprogrammet	www.kssb-no.org
Lavgradig gliom	LOGGIC			Kommer	
Lavgradig gliom-	NF1-LGG			Kommer	
Høygradige gliomer	Ingen aktiv studie		Ingrid Torsvik		
	RT+TMZ evt pluss CCNU	BAT		CCNU optional Ta evt kontakt med Stefan Holm, Stockholm	
PNET					
Medulloblastom, SR	PNET-5	Ja/nei BAT	Anne Vestli/Bem	Godkjenning kommer i løpet av 2017. Åpen i SE og FI. Bruk standard arm som BAT.	
Medullo SR < 4 år	Hit-MED TG	BAT			
Medulloblastom, HR	HIT-MED TG	BAT		Ny protokoll kommer	www.kssb-no.org
CNS-PNET og pinealoblastom	HIT-MED TG	Nei/nei BAT			www.kssb-no.org
Residivert medullo	MEMMAT	Ja/nei BAT	Ingrid Torsvik	Åpen i DK og SE, starter om kort tid i Norge	www.kssb-no.org
Infant-medullo				Ny protokoll kommer	www.nopho.org
Germinom					
CNS-Germinom	SIOP CNS GCT II	Ja/ja	Kristin Solem	Ny versjon av protokollen godkjent. Også åpen i SE	www.kssb-no.org
Ependymom					
Ependymom (intrakraniell)		Nei/nei BAT			
Ependymom (intrakraniell)	SIOP Ependymoma II		Harald Thomassen	Kommer, Harald søker. Åpen i DK, SE, FI	
Ponsgliom, andre					
DIPG	RT		Ingrid Torsvik	Enighet om stråling. Tilleggsbehandling optional, opp til hvert senter. F.eks.	www.kssb-no.org

				<i>Milano-protokollen, Angiocomb etc.</i>	
DIPG	BIOMEDE		Ingrid Torsvik	<i>Undersøkes videre om Norge kan delta med flere sentre. Brukes i DK, og SE (Clas Blomgren) og sanns. FI.</i>	
DIPG, re-bestråling			Petter Brandal	<i>Norsk studie planlagt, Brandal/Magelssen/Torsvik m.fl.</i>	
Plexus svulster					
AT/RT	EuRhab Registry	BAT		<i>DK registrerer i EuRhab registry (Karsten Nysom)</i>	
Cerebellær mutisme	Nordisk studie	Ja	Aina Ulvmoen	<i>Åpen i N, DK, SE, FI, Litauen, Nederland</i>	

Kompetansespredning ved deltagelse i nasjonale og internasjonale konferanser, kongresser og kurs	Helsepersonell, hovedsakelig faggruppemedlemmer	Oppmuntre til og refundere reiseutlegg til faggruppemedlemmer i sammenheng med nødvendige deltagelse i nasjonale og internasjonale kongresser, kurs og konferanser	Norske representanter (barneonkologer, patologer, kirurger etc) bør være representert i alle viktige nasjonale og internasjonale arbeidsgruppemøter og kongresser
Undervisnings- og kursvirksomhet	Helsepersonell	Undervise norske leger under spesialisering om kreft hos barn Kurse/oppdatere leger og sykepleiere om barnekreft v/faggruppemedlemmer Videreføre deltagelse i Nordisk kursvirksomhet for leger under utdanning til barneonkolog	Arrangere legeforeningens kurs «kreft hos barn» nov. 2018. KSSB leder som kursleder, faggruppemedlemmer som undervisere. Årlig kurs. Regionale barnekreftmøter 1-2 ganger årlig Neste kurs i Nordisk regi «Solid tumors in childhood» planlagt til våren 2019 i Oslo (går hvert 3. år)
Kompetansespredning via pasientforeninger	Pasienter, pårørende, publikum	Opprettholde og øke samarbeid med pasientforeningen (Barnekreftforeningen).	Deltagelse av faggruppemedlemmer i kursvirksomhet/arrangementer i Barnekreftforeningens regi. Dette samarbeidet bør styrkes i 2018
Nettbasert informasjon om kompetansetjenesten	Helsepersonell, pasienter, pårørende, publikum forøvrig	Forbedring av innholdet i kompetansetjenestens nettsider, bl.a. ved å overføre sidene til OUS/helsenorge.no sine sider	Flytting av siden www.kssb-no.org til https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/barn-e-og-ungdomsklinikken/nasjonal-kompetansetjeneste-for-solide-svulster-hos-barn i løpet av våren 2018 Overføring av innloggingsfunksjonen for autorisert helsepersonell til fra www.kssb-no.org til www.barnekreftportalen.no
Nettbasert informasjon om barnekreft	Helsepersonell, pasienter, pårørende, publikum forøvrig	Videreføring og kontinuerlig oppdatering/forbedring av www.barnekreftportalen.no	Opprettholde kvaliteten, forbedre «nyheter» funksjonen, opprettholde rangering blant topp 3 ved google søk
Samarbeid med Kreftregisteret om	Ansatte ved kreftregisteret,	Fortsette det tette samarbeidet med kreftregisteret om kvalitetssikring av	Kontinuerlig forbedring av årsrapportene. Mål: oppnå

Kvalitetsregister for barnekraft	helsepersonell og publikum	barnekraftregisteret og forbedring av registeret	kvalitetsstatus 3 av registeret i løpet av få år.
Forskning	Helsepersonell, publikum	Opprettholde og helst øke forskningsaktiviteten relatert til barnekraft ved faggruppemedlemmer Bidra til formidling av forskningsresultater bl.a. via barnekraftportalen	Øke aktiviteten av forskning direkte knyttet til barnekraft, fortrinnsvis ved bruk av data fra barnekraftregisteret
Delta aktivt i dagsdebatten relatert til temaer om barnekraft	Helsepersonell, publikum	Skrive innlegg eller delta i debatt	Det bør være et mål at leder og/eller faggruppemedlemmer er synlig i media i løpet av året
Revisjon av prosedyrer, handlingsprogram etc	Hovedsakelig helsepersonell	Oppmuntre til og koordinere deltagelse av faggruppemedlemmer i - revisjon av handlingsprogram for barnekraft - revisjon av pakkeforløp for barnekraft - oppdatering av veiledere for barnekraftforeningen - lokale prosedyrer innen barnekraft	
Kontakt med referansegruppen	Referansegruppen	Regelmessige møter med referansegruppen	Minst 2 årlige «fysiske» møter Telefonmøter etter behov Løpende mailkontakt