

**Oppdages de fleste residivene av malign solid svulst
hos barn gjennom avtalte radiologiske kontroller eller
på grunnlag av akutte somatiske symptomer?**

Santhiya Karunakaran og Pallavi Puri



Prosjektoppgave, medisinsk fakultet.

UNIVERSITETET I OSLO

Høst 2016

Veileder: Barneonkolog dr.med Ellen Ruud

Copyright Santhiya Karunakaran og Pallavi Puri

2016

Oppdages de fleste residivene av malign solid svulst hos barn gjennom avtalte radiologiske kontroller eller på grunnlag av akutte somatiske symptomer?

Santhiya Karunakaran og Pallavi Puri

<http://www.duo.uio.no>

INNHALDSFORTEGNELSE

ABSTRAKT	4
ABSTRACT.....	5
INNLEDNING.....	6
Generelt om barnekreft.....	6
Alder-og kjønnsfordeling	7
Overlevelse.....	7
Diagnostikk, behandling- og oppfølging.....	7
Økonomi.....	8
Krefttyper.....	8
<i>Svulster i sentralnervesystemet</i>	<i>8</i>
<i>Svulster utenfor sentralnervesystemet.....</i>	<i>9</i>
Oppfølging av solide svulster i og utenfor sentralnervesystemet.....	12
MÅLSETNING	13
MATERIALE.....	13
Inklusjonskriterier	13
Eksklusjonskriterier.....	13
METODE	14
Del 1: Innsamling av utgangsmaterialet.....	14
Del 2: Innsamling av data om residivpasientene	15
RESULTATER.....	17
Utgangsmaterialet	17
Svulsttyper ved residiv	18
Alder ved diagnose	18
Diagnosetidspunkt til residiv.....	19
Hvordan oppdages residivene?.....	20
Hvordan oppdages de ulike svulsttypene?.....	20
Somatiske symptomer ved diagnose og residiv	21
Hvem har samme symptomer ved debut og residiv?.....	22
Dødsfall ved residiv.....	22
DISKUSJON	23
Begrensninger.....	23
Fordeling av krefttyper.....	24
Alder- og kjønnsfordeling	24
CNS-svulst.....	25
Rutinekontroll og ikke-rutinekontroll.....	25
KONKLUSJON.....	28
REFERANSELISTE	29

ABSTRAKT

Årsak/Hensikt: Barn med malign solid kreft får tett oppfølging med regelmessige kontroller. Dette omfatter bildediagnostikk minst de fem første årene etter endt behandling, med avtakende hyppighet, for å fange opp tilbakefall og bivirkninger av behandlingen. Da mye ressurser brukes i disse kontrollene, var vår hovedhensikt å se på hvor vidt tilbakefallet ble avdekket gjennom disse forhåndsavtalte rutinekontrollene i forhold til akutte symptomer utenom disse avtalte kontrollene.

Materialer/metode: I denne retrospektive journalgjennomgangs-studien inkluderte vi 284 pasienter mellom 0-16 år med malign solid svulst i eller utenfor sentralnervesystemet, i perioden 01.01.2005-31.12.2009, som var diagnostisert, behandlet og fulgt opp ved Rikshospitalet og Ullevål Universitetssykehus. Residiv er definert som "økt behandlingsskrevende kreftsykdomsaktivitet både under pågående- og etter endt behandling etter tidligere oppnådd remisjon".

Resultat/konklusjon: I denne studien utviklet 44 pasienter residiv. Hos 25 pasienter ble dette oppdaget gjennom bildediagnostiske rutinekontroller, hvor syv hadde symptomer samtidig, og hos 19 pasienter gjennom symptomatologi utenom disse kontrollene. Totalt hadde 26 (59%) pasienter symptomer ved residivtidspunktet. De fleste pasientene (80%) fikk residiv de to første årene etter diagnostidspunktet. To pasienter fikk residiv 5 år etter diagnostidspunktet. Overlevelsen blant residivpasientene, som ble oppdaget gjennom rutinekontroller, var 40% (10/44) og 42% (8/19) blant de som ble oppdaget utenom disse kontrollene. Statistisk signifikans er derimot ikke beregnet i denne studien. På bakgrunn av våre funn man stille spørsmål ved om noen av de hyppige radiologiske kontrollene noen ganger kan erstattes av orienterende kliniske undersøkelser. Dette forutsetter rask tilgang til radiologiske undersøkelser ved alarmerende klinikk.

ABSTRACT

Purpose: Children with a solid malignant tumor are followed up with regular check-ups to discover any relapses or side effects of their treatment. These check-ups include imaging that lasts up to a minimum of five years after ended treatment. A lot of resources are used in these check-ups. Our purpose was to discover if these relapses were caught mainly through routine check-ups or if acute symptoms lead to the diagnosis.

Material/method: This is a retrospective study of patients with solid malignant tumors who were between 0-16 years old, diagnosed between 01.01.2005-31.12.2009 at Rikshospitalet and Oslo University hospital. All patients were followed up here. We defined relapse as “ increased cancer activity after remission during or after ended therapy that required further treatment”.

Results/conclusion:

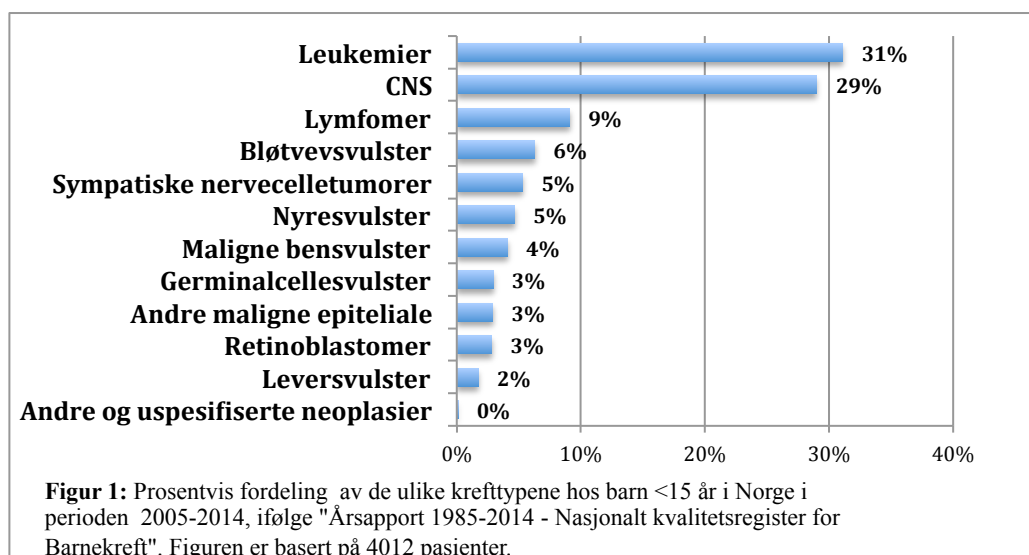
A total number of 44 patients had a relapse in this study. 25 patients were discovered through a routine check-up, and 7 of these patients also had symptoms at the time. Total 19 patients were diagnosed with relapse in between these check-ups based on symptoms. A total number of 26 patients had symptoms during diagnosis of their relapse. Most (80%) of the relapses occurred within the first two years after the initial cancer diagnosis. Two patients had a relapse after 5 years. The survival rate among the patients who were diagnosed with relapse through a routine check-up was 40% (10/44) and 42% (8/19) among patients who were diagnosed with a relapse due to acute symptoms in between check-ups. Statistics significance is not calculated. Based on our findings we can wonder if some of the imaging used in these frequent routine check-ups can be replaced by only clinical examinations, given the fact that imaging may be done without delay if necessary.

INNLEDNING

Denne oppgaven handler om rutinekontroller ved malign solid svulst hos barn ved Barneklubben på Oslo Universitetssykehus. Vi har sett på forekomsten av maligne solide svulster hos barn mellom 0-16 år i en periode mellom 2005-2009, og sett nærmere på de pasientene som har fått tilbakefall. Barn med solid kreft får en tett oppfølging med regelmessige kontroller med bildediagnostikk for å fange opp tilbakefall og bivirkninger av behandlingen, noe som krever mye ressurser. På Rikshospitalet har legene derfor lurt på om residivene oppdages på grunnlag av akutte symptomer som oppstår utenom de forhåndsavtalte rutinekontrollene, eller om det er rutinekontrollene som avslører hovedparten av tilfellene. Dersom de fleste residivene oppdages mellom avtalte kontroller, kan det tenkes at det kanskje ikke er nødvendig med like hyppig oppfølging med forhåndsavtalte bildediagnostiske rutinekontroller, slik praksis er i dag. Det har ikke blitt gjort noen studier for å undersøke disse forholdene ved Barneklubben på Oslo Universitetssykehus. Derfor valgte vi å gjøre en studie på dette.

Generelt om barnekreft

Kreft hos barn kan deles inn i tre hovedgrupper: akutte leukemier, svulster i sentralnervesystemet (CNS) og svulster utenfor sentralnervesystemet. Hver av disse utgjør ca. $\frac{1}{3}$ av krefttilfellene. Dette tilsvarer litt under 1% av alle krefttilfellene i Norge^{1,2}. Ifølge årsrapporten fra 2015 av Barnekreftregisteret, som samlet alle krefttilfellene hos barn mellom 0-15 år i tidsperioden 1985 til 2014 i Norge, var det 4012 barn som fikk kreft³. Dette tilsvarer omtrent 140 nye krefttilfeller hvert år. Figur 1 viser fordelingen av de ulike krefttypene hos barn fra denne rapporten.



Alder-og kjønnsfordeling

En oversikt fra Kreftregisteret over kreftforekomster i ulike aldersgrupper fra 2010-2014, hvor det gis en gjennomsnittlig oversikt per år, viser følgende: 49 tilfeller av kreft hos jenter og 56 tilfeller av kreft hos gutter per år i aldersgruppen 0-14 år. Dette tilsvarer 105 krefttilfeller per år. Leukemier er ikke inkludert i disse tallene. Fordelt på alder ser vi at 40 tilfeller forekommer i alder 0-4 år, 29 tilfeller i alder 5-9 år og 35 tilfeller i aldersgruppen 10-14 år⁴.

Overlevelse

I dag overlever tre av fire barn som får kreftdiagnose i Norge. I følge rapporten fra Kreftregisteret finner vi følgende tabell (tabell 1) som illustrerer 5 års overlevelsen av både leukemier og solide svulster i perioden 1988-2007⁵. Vi ser her at 5 års overlevelsen er økende med tiden, noe som kan tyde på stadig bedre diagnostikk- og behandling.

Diagnosegruppe		5-års overlevelse									
		1988-1992		1993-1997		1998-2002		2003-2007		Total	
		%	95%CI	%	95%CI	%	95%CI	%	95%CI	%	95%CI
I	Leukemier	77,3	70,3-82,9	81,2	75,4-85,8	78,6	72,7-83,3	87,3	82,2-91,0	81,3	78,5-83,8
II-XII	Solide svulster	75,8	71,6-79,5	79,8	76,2-82,9	82,7	79,3-85,6	85,5	82,1-88,4	81,0	79,3-82,6

Tabell 1

Diagnostikk, behandling- og oppfølging

Barnekreftbehandlingen i Norge er stort sett regionalisert. Hvert universitetssykehus (Universitetssykehuset Nord-Norge, St.Olavs, Haukland og Oslo Universitetssykehus - OUS) har ansvaret for behandling av pasienter i sin region. Noe av behandlingen er derimot sentralisert. Benmarg- og organtransplantasjon samt behandling av retinoblastomer, utføres ved OUS og behandling med strålekniv gjøres ved Haukeland Sykehus. Utredning, operasjoner, strålebehandling og deler av kjemoterapien foregår ved regionssykehusene, mens deler av cellegiftbehandlingen og mye av støttebehandlingen (infeksjonsbehandling, transfusjoner osv.) skjer ved de lokale barneavdelingene. Bildeundersøkelser har en sentral plass i både diagnose av primærsykdommen og oppfølgingen. Dette kan være undersøkelser gjort med blant annet magnetisk resonans (MR), computertomografi (CT), skjelettscintigrafi og ultralyd (UL). Endelig diagnose stilles oftest med histologi og cytologi av tumor. Behandlingen for de fleste maligne solide svulster i og utenfor sentralnervesystemet

er rettet etter internasjonale behandlingsprotokoller. Faggruppene i Norge bestemmer seg for hvilke protokoller man skal følge nasjonalt. Det er skrevet mer om behandling- og oppfølging under de enkelte krefttypene. Som en generell regel kan man si at barn med malign solid svulst følges opp i minst 10 år etter avsluttet behandling, og alltid gjennom puberteten for eventuelle tilbakefall og senkomplikasjoner.

Økonomi

Når et barn blir diagnostisert med kreft, er det flere avdelinger som må samarbeide om behandling- og oppfølging som blant annet sengeposter, anestesi, radiologi, kirurgi, poliklinikk, laboratorium osv. Alle disse avdelingene bruker mange ressurser på ett og samme barn hva gjelder transport til og fra sykehuset, innleggelse, blodprøver, undersøkelser som MR- og CT, narkose osv. Det er vanskelig å finne eksakte tall på hvor mye dette koster per pasient, men dette er veldig ressurskrevende både økonomisk-og personalmessig for sykehuset. I tillegg er dette tidskrevende både for pasienten selv og for foreldre/verge. Barnet må kanskje ta fri fra skolen/barnehage, og foreldre/verge fra jobb. Ifølge Statsbudsjettet fra 2016 er det bevilget 890 751 000 kroner til barne- og ungdomsklinikken ved OUS, hvorav 16 472 000 kr går til seksjon for barnekreft- og blodsykdommer, noe som utgjør 1,85% av dette budsjettet⁶. Dette illustrerer på langt nær ikke alle utgiftene ved utredning, behandling- og oppfølging av et barn med kreft da flere instanser må samarbeide om dette som beskrevet ovenfor.

Krefttyper

Svulster i sentralnervesystemet

Svulster i CNS består av svulster intrakranielt og intraspinalt som kan ha et malignt eller benignt preg. Det er den nest hyppigste årsaken til kreft hos barn og den hyppigste årsak til malign solid svulst hos barn i Norden mellom 0-15 år^{3,4,5}. Det finnes ulike histologiske undergrupper av CNS-svulster med ulik grad av malignitet. Symptomer er avhengig av alder og lokalisasjon av tumor; gir vanligvis symptomer på bakgrunn av lokal invasjon, kompresjon av nærliggende strukturer eller økt intrakranielt trykk. De metastaserer sjeldent. Tabell 2 gir en oversikt over symptomer i forhold til lokalisasjon av svulst.

Lokalisasjon	Symptomer
Bakre skallegrop	Økt hodeomkrets (hos barn hvor hodeskallen fremdeles ikke har vokst sammen) kvalme, oppkast, hodepine (trykk på cerebrospinalvæske - CSF), unormal gange- og koordinasjon, diplopi, nystagmus, papilleødem.
Hjernestamme	Unormal gange- og oppkast, hjernenerveforstyrrelser.
Spinalkanal	Ryggsmerter, unormal gange.
Supratentorielt	Epilepsi, økt intrakranielt trykk (hodepine), fokalnevrologiske utfall, personlighetsforandringer, endokrine forstyrrelser (hypothalamus/hypofysen).

Tabell 2

MR-undersøkelse gir den beste bildediagnostikken, særlig i lillehjernen og hjernestammen. Spinalvæskeundersøkelse kan gjøres ved mistanke om maligne celler her som kan spre seg. Den histologiske diagnosen gis etter at man har gjort en reseksjon av svulst.

Kirurgi er førstelinjebehandling om mulig. Målet er å fjerne så mye som mulig av svulsten, oftest verifisert med et MR-bilde etterpå. Om alt ikke er fjernet bør ny operasjon vurderes. Glukokortikoider gir ofte en god symptomlindring da det kan være mye ødem rundt svulsten som steroider kan redusere. Kjemoterapi har som oftest ikke en sentral plass i behandlingen, men er ofte kombinert med stråleterapi for å bedre langtidsoverlevelsen. Strålebehandling er veldig viktig etter en reseksjon, men har en rekke bivirkninger og seneffekter da det er skadelig på bløtvevet. Barn under 5 år får som regel ikke strålebehandling. Prognosen varierer med type svulst. Kraniofaryngeomer, lavgradige gliomer og spinale svulster har god prognose med 10 års overlevelse på rundt 90%. Medulloblastomer ligger på 50-60% mens høygradige gliomer har overlevelse på rundt 30%.⁷

Svulster utenfor sentralnervesystemet

Lymfom

Lymfom er en kreftform som oppstår i lymfesystemet overalt i kroppen. Det deles inn i 2 hovedgrupper; Hodgkin lymfom (HL) og Non-Hodgkin Lymfom (NHL) som igjen deles inn i flere undergrupper. Dette utgjør den tredje største kreftformen hos barn i

Norge.⁸ HL er sjelden hos barn under 5 år. Insidensen av NHL øker jevnt med alderen. Gutter rammes av lymfom hyppigere enn jenter.

Symptomer er avhengig av lokalisasjon og type, men presenterer seg ofte som en lymfeknutesvulst eller med symptomer fra strukturer som blir sammenpresset pga. en slik svulst. Det diagnostiseres med biopsi og billeddiagnostikk som CT- og MR. Pasienter med HL behandles både med cellegift og strålebehandling. Cellegift er hovedbehandlingen for alle typer av NHL. Overlevelsen generelt ved lymfom er rundt 93%³.

Sarkom

Sarkom er kreft som oppstår i mesenkymale celler i bein eller bløtvev slik som fettvev, bindevev, muskulatur, brusk og perifere nerver og utgjør ca. 9.5% av alle krefttilfellene hos barn⁹. Rundt 80% har opphav i bløtvev og resten i bein. Det deles inn i flere undergrupper hvor rhabdomyosarcom, Ewing sarkom og osteogent sarkom er de vanligste. De vanligste symptomene på sarkom er lokaliserte smerter, hevelse og systemiske symptomer; det varierer etter lokalisasjon. Det utredes med billediagnostikk kombinert med biopsi. Vanligste behandlingen for alle typene er kombinasjon av kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling. Behandling og prognose er avhengig av lokalisasjon, stadium, størrelse, cytogenetikk og kirurgisk radikalitet. Overlevelsen på maligne ben- og bløtdelssarkomer er på henholdsvis ca. 79% og 76%³.

Nevroblastom

Nevroblastom er kreft som oppstår fra primitive sympatiske ganglionceller. Den vanligste lokalisasjonen er i binyrebarken, men det kan også oppstå andre steder hvor det er sympatisk vev slik som i grensestrengen og i ganglier. Medianalder ved diagnose er 17,3 mndr og 40% av pasientene diagnostiseres før de er 1 år gamle¹⁰. Det finnes flere undergrupper av nevroblastomer .

Symptomer avhenger av lokalisasjon og utbredelse. Typiske symptomer kan være skjelettsmerter, fraktur, økt buk omfang, høyt blodtrykk, svette, diaré, neurologiske utfall, Horner's syndrom og påvirkning av perifere hematologiske verdier. Diagnosen stilles ved billediagnostikk samt biopsi/cytologi av tumor eller benmargsmetastaser. Over 90% av nevroblastomene skiller ut katekolaminer i urinen som kan

påvises. Behandlingen er ofte intensivert med kirurgi, kjemoterapi, stråling, vitamin A- og immunterapi. Prognosen varierer fra nær 100 % overlevelse ved gode prognostiske faktorer til rundt 30 % overlevelse hos barn over 1 år med metastatisk sykdom¹¹.

Wilms tumor

Wilms tumor er en svulst som har sitt opphav i embryonale nyreceller og utgjør 90% av de ondartede nyresvulstene. Kan opptre som en enkelt cyste, multiple cyster i en eller begge nyrer. Median alder ved diagnose er 3,5 år¹². Vanligste symptomer er en palpabel masse, magesmerter, hematuri, høyt blodtrykk, trombocytose og hevelse i pungen hos gutter. Diagnosen gjøres gjennom bildediagnostikk som MR eller ultralyd, supplert med vevsbiopsi og histologi. Kirurgi er den viktigste behandlingen, men kombineres ofte med cellegift. Stråling gis ved indikasjon. Prognosen er ganske god med en overlevelse på rundt 90%¹².

Germinalcellesvulster

Germinalcellesvulster oppstår fra en germinalcelle som er en kjønnselle/forstadier til en kjønnselle. Disse utgjør 3-4% av krefttypene hos barn under 15 år, hvor de fleste oppdages det første leveåret¹³. De kan oppstå gonadialt, altså i testikler eller ovariene, eller ekstragonadialt. Det finnes ulike histologiske undergrupper.

Ondartede leversvulster

Leversvulst utgjør 1-2% av tilfellene med barnekreft. 2/3 av disse er av malign art, oftest hepatoblastomer eller hepatocarcinomer. Median alder for hepatoblastom er 1 år og 12 år for hepatocarcinomer¹⁴. Typiske symptomer kan være en palpabel masse, magesmerte og kvalme- og oppkast. Diagnosen gjøres gjennom bildediagnostikk, med endelig diagnose ved histologi etter biopsi. Primærbehandling er kirurgi, ofte kombinert med kjemoterapi.

Carcinom

Carcinom er kreft som oppstår i epitelvev. Carcinom er vanligst hos voksne mennesker og sjeldnere hos barn. Det er ulike typer carcinomer. De vanligste er plateepitelcarcinom, basalcellecarcinom og adenocarcinom.

Oppfølging av solide svulster i og utenfor sentralnervesystemet

Det er vanlig at barna følges opp med regelmessige kontroller hver 3.måned med bildediagnostikk de første to årene etter avsluttet kreftbehandling. Man forsøker å unngå bruk av CT mest mulig grunnet stråledosen. Etter 2 år blir det sjeldnere med bildediagnostikk, ofte hver 6.måned. Etter 5 år avslutter man gjerne bildediagnostikk og følger dem opp klinisk frem til 10 år etter avsluttet behandling. De følges alltid opp gjennom puberteten. Dette er den generelle oppfølgingen, men den er individualisert etter pasientens grad av sykdom og respons på behandling.

MÅLSETNING

Formålet med denne oppgaven var å studere når symptomer på tilbakefall ved malign solid kreftsykdom hos barn oppstår, og om det er bildediagnostiske rutinekontroller eller akutte symptomer utenom disse kontrollene som avdekker tilbakefallet i de fleste tilfellene. Andre målsetninger var å studere fordelingen av svulsttyper-, alder- og kjønnsfordeling og symptomer ved diagnose- og residiv, om residiv blir oppdaget under pågående- eller etter endt behandling og overlevelse blant pasientene.

MATERIALE

Pasientutvalget bestod av alle barn mellom 0-16 år med påvist malign solid svulst i eller utenfor sentralnervesystemet fra Rikshospitalet og Ullevål Universitetssykehus i perioden 01.01.2005-31.12.2009. Barna ble identifisert gjennom kopi av meldeskjemaer til Kreftregisteret oppbevart på Barnemedisinsk avdeling på Rikshospitalet for hvert enkelt år med følgende informasjon; navn, fødsels- og personnummer og type kreft. Vi fikk også en egen liste med Ullevål pasienter som vi tok med i studien. De fleste av disse var ikke inkludert i registeret på Rikshospitalet. I utgangspunktet bestod pasientmaterialet av totalt 359 pasienter. For å besvare forskningsspørsmålet om hvordan residiv av malign solid svulst diagnostiseres, valgte vi følgende inklusjons- og eksklusjonskriterier:

Inklusjonskriterier

- Malign solid svulst hos barn mellom 0-16 år som er behandlet ved Barneklubben på Oslo Universitetssykehus i perioden 01.01.2005-31.12.2009.
- Pasienter med vedvarende oppfølging v/ Barneklubben på Oslo Universitetssykehus etter behandling.

Eksklusjonskriterier

- Pasienter med retinoblastomer som ikke følges opp med bildediagnostikk.
- Pasienter med Langerhanscelle histiocytose, da dette ikke er definert som kreft.
- Pasienter med benign tumor.

Av totalt 359 pasienter inkluderte vi 284 pasienter og ekskluderte 75 pasienter. Av de ekskluderte utgjorde 21 retinoblastompasienter, 10 pasienter med Langerhanscelle histiocytose, 4 pasienter som ikke var fulgt opp ved Barneklubben på Oslo Universitetssykehus, en pasient som var over 16 år ved diagnosetidspunktet og 39 pasienter som hadde benigne tumores.

METODE

Dette er en retrospektiv studie. Vi har delt inn maligne solide svulster inn i to hovedkategorier; malign solid svulst i CNS og andre maligne solide svulster utenfor CNS. Svulster i CNS har vi gruppert etter lokalisasjon og de andre solide svulstene har vi delt inn etter type svulst; lymfom, sarkom, nevroblastom, Wilms tumor, germinalcelletumor, leversvulst og carcinom. Vi har definert residiv som "økt kreftsykdomsaktivitet som krever ny, intensivert og/eller endret behandlingsstrategi". Det betyr at residivpasientene våre har oppnådd remisjon og deretter fått tilbakefall enten under pågående- eller etter avsluttet behandling. Det er pasienter som vi har hatt mulighet til å overvåke residivutviklingen med radiologiske undersøkelser. Pasienter som aldri hadde kontroll over sykdommen, ble ikke definert som residivpasienter.

Vi har samlet inn dataene i to omganger; del 1 og 2 som gjelder henholdsvis innsamling av utgangsmaterialet og residivpasientene. Dette er beskrevet nærmere nedenfor.

Del 1: Innsamling av utgangsmaterialet

Det første vi gjorde var å samle sammen pasientlister fra Ullevål- og Rikshospitalet fra 2005-2009. Etter å ha ordnet oss legetilgang på DIPS, satte vi i gang arbeidet med å gå gjennom alle pasientene på listene. Vi hentet pasientene på DIPS ved å bruke personnummeret som var oppgitt på listene. Noen få ganger var ikke hele fødselsnummeret med, og da brukte vi litt lengre tid på å finne pasienten ved hjelp av navn. Vi måtte gi oss selv tilgang da disse pasientene ikke var inneliggende pasienter. Det første vi gjorde da vi åpnet opp en pasientjournal, var å finne den første inkomstjournalen for kreftsykdommen til pasientene for å sjekke at det stemte med årstallet for diagnosetidspunktet. Noen pasienter var innlagt for andre årsaker tidligere, mens andre pasienter var overlappende på lister fra ulike årstall som vi

måtte avklare nærmere. Deretter lagde vi oss en ”kontinuerlig legejournal” og så først og fremst etter innkomstjournalene og epikrisene for å finne diagnose, og om det forekom residiv- og mors. Sistnevnte kom også opp med en gang vi åpnet pasientjournalen som ”kritisk informasjon”. Noen ganger måtte vi også lete i radiologiske beskrivelser for å se om det var tilbakefall da det ikke alltid kom like godt frem i journalnotatene.

Da vi gikk gjennom journalene lagde vi oss to ulike lister;

- En liste på papir hvor vi skrev navn og fødsels- og personnummer på alle pasientene vi gikk gjennom. Alle pasientene fikk et studienummer. Denne listen har vi liggende på Rikshospitalet da den ikke er anonymisert.
- En liste på Microsoft Excel 2011. Denne er anonymisert, hvor vi førte på studienummeret pasienten fikk under punkt 1 og deretter de variablene vi lette etter på DIPS for hver enkelt pasient. Vi så etter følgende variabler; kjønn, alder ved diagnose, svulsttype, lokalisasjon på svulsten, da særlig CNS-svulstene, residiv eller ikke, dødsfall eller ikke. Kjønn og alder ved diagnose ble regnet ut fra fødselsnummeret.

Vi lagde lister over pasienter vi var usikre på hva gjaldt type svulst, residiv eller ikke, hvilket årstall de tilhørte, lokalisasjon og om pasientene tilhørte dette studiet da noen flyttet behandlingssted underveis. Dette ga vi til vår veileder, Ellen Ruud, som avklarte dette.

Del 2: Innsamling av data om residivpasientene

I andre omgang jobbet vi med residivpasientene vi hadde registrert fra DIPS fra del 1. Vår veileder kontrollerte alle residivpasientene. Da vi hadde den endelige residivlisten klar, gikk vi igjennom disse pasientene i DIPS og noterte ned all informasjon på et nytt Excel dokument. Det første vi gjorde var å finne når residivet oppstod ved å gå gjennom flere innkomstjournaler, epikriser, og radiologiske beskrivelser for hver enkelt pasient. Deretter så vi etter flere variabler (som er listet nedenfor), i tillegg til de vi hadde fra del 1 (kjønn, alder ved diagnose, type svulst og dødsfall). Alle variablene ble delt inn i undergrupper og nummerert, og disse numrene ble ført i Exceldokumentet vårt. Vi fant følgende variabler:

- Alder ved første residiv: ble regnet ut fra fødsel til residivdatoen, oppgitt med ett desimaltall.
- Tidspunkt fra diagnose til residiv: ble regnet ut ved å se på differansen mellom residivtidspunktet og tidspunktet for diagnosen, regnet med ett desimaltall.
- Svulsttype: inndelt som del 1.
- Debutsymptomer: palpabel tumor eller lymfeknute, allmenntilstander (vekttap, nedsatt matlyst, nattesvette, infeksjon, nedsatt allmenntilstand), trykksymptomer (hodepine, kvalme- og oppkast), magesmerter, andre smerter, nevrologiske- og synsutfall, blandet symptombildet og annet.
- Residiv oppdaget gjennom avtalt rutinekontroll: ja og nei.
- Hvordan residivet ble oppdaget gjennom rutinekontroll: Somatisk – klinisk undersøkelse eller radiologisk påvist.
- Pasienter som hadde symptomer samtidig ved rutinekontroll: ja og nei.
- Somatiske symptomer hos pasienter som hadde symptomer ved rutinekontroll: Samme inndeling som under punkt 4.
- Somatiske symptomer ved residiver oppdaget gjennom ikke-rutinekontroller: Samme inndeling som under punkt 4.
- Primær behandlingsprotokoll.
- Residiv oppdaget under pågående behandling eller etter avsluttet behandling.
- Dødsfall: ja og nei.
- Årsak til dødsfall: kreftsykdommen eller annet.

Residivtidspunktet og behandlingsprotokollene var ikke tydelig hos enkelte pasienter.

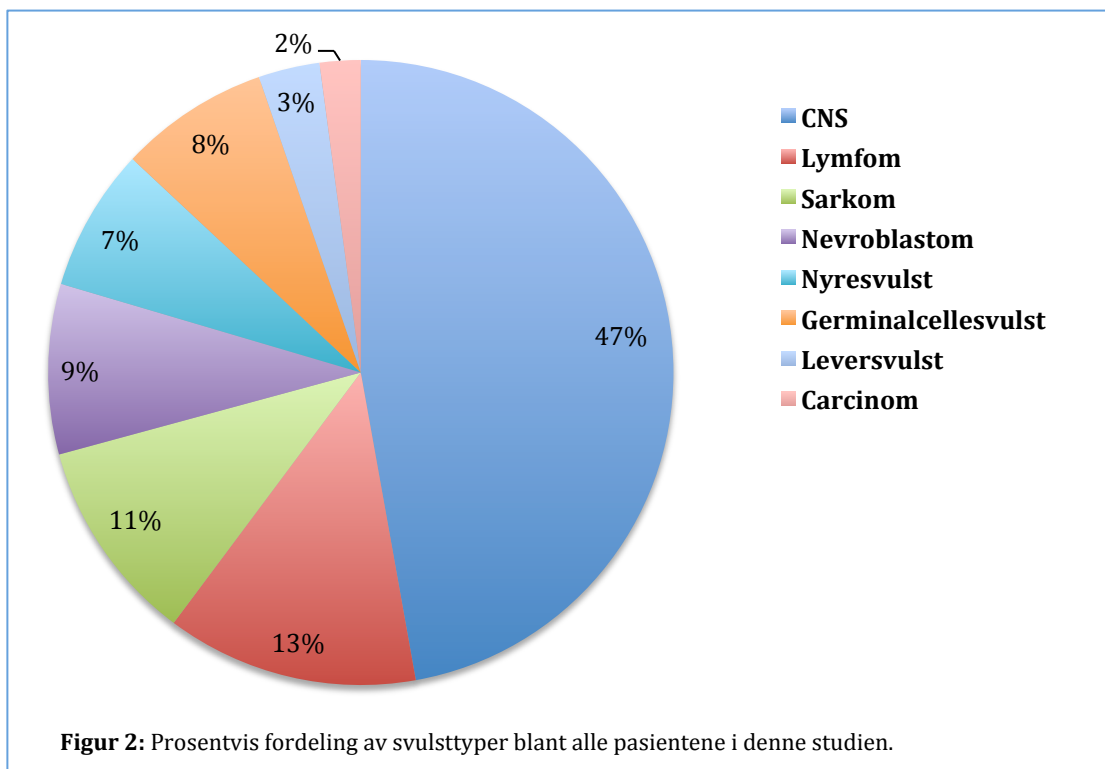
Vi fikk vår veileder til å gå gjennom dette for oss.

Tall, figurer og tabeller som er brukt i første og andre del av oppgaven, er hentet ut fra datamaterialet via Excels regne- og tabellfunksjoner.

RESULTATER

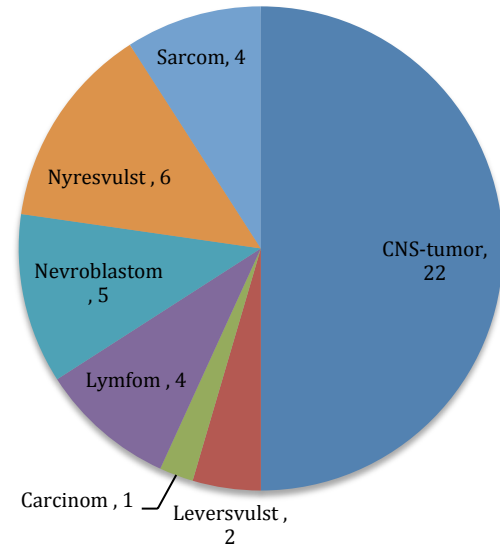
Utgangsmaterialet

Vi har i denne studien sett på totalt 284 pasienter som har fått diagnostisert malign solid kreft i tidsperioden 2005-2009. Kjønnfordelingen var som følger; 152 gutter og 132 jenter, som utgjorde henholdsvis 53% og 47% hver. Svulsttypefordelingen blant pasientene i utgangsmaterialet er vist på figur 2. Ut fra figuren ser vi at solide CNS-svulster utgjorde størsteparten, med hele 134 tilfeller. Den minste andelen av krefttypene var carcinomer med kun 6 tilfeller. Det var totalt 44 pasienter som utviklet residiv av sin kreftsykdom. Antall dødsfall observert hos alle inkluderte i studien var 55 (19%) tilfeller, hvorav 26 var hos pasienter med residiv. Fordelingen av dødsfallene var følgende: 31 CNS-svulster, 4 lymfomer, 7 sarkomer, 4 nevroblastomer, 2 nyresvulster, 4 leversvulster, 1 germinalcellesvulst og 2 carcinomer.



Svulsttyper ved residiv

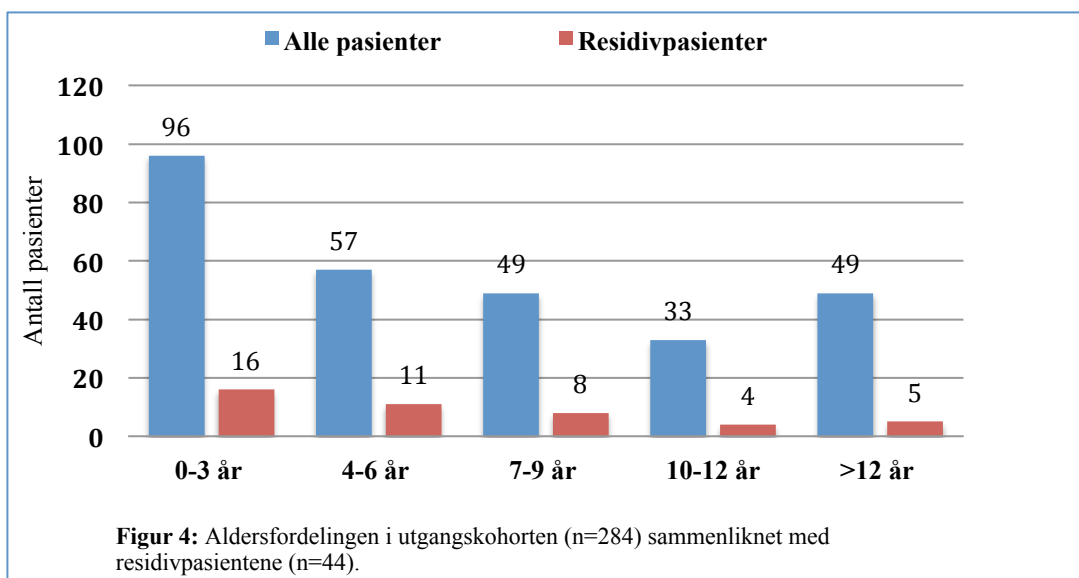
Av totalt 44 residivpasienter var det 18 jenter og 26 gutter. Av disse 44 pasientene hadde halvparten av pasientene en CNS-svulst og halvparten en ikke-CNS-svulst, altså 50% hver. Av residivpasientene som hadde en CNS-svulst var 9 lokalisert supratentorielt, 12 lokalisert infratentorielt, 1 i spinalkanalen og ingen i hjernestammen. Figur 3 illustrerer fordelingen av svulsttyper blant residivpasientene, både i og utenfor CNS.



Figur 3 : Fordelingen av svulsttyper blant pasienter med residiv Totalt 44 pasienter.

Alder ved diagnose

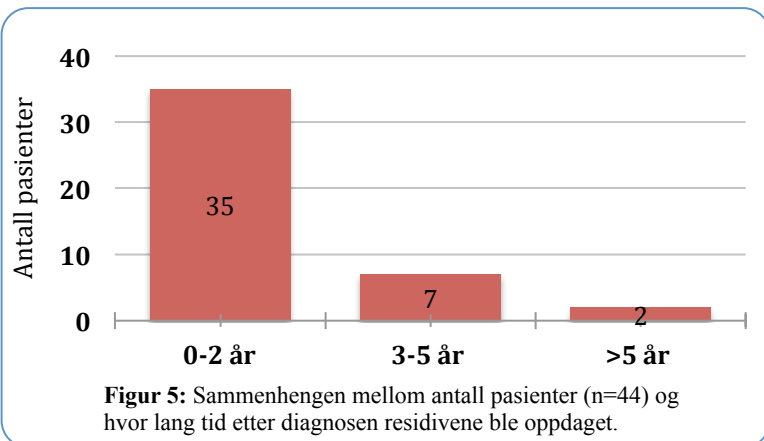
Vi så et variert aldersspenn ved diagnosetidspunktet blant pasientene. Median alder hos alle inkluderte ved diagnose var 6 år. Median alder ved diagnose hos pasienter med residiv var 4,9 år. Figur 4 illustrerer fordelingen av alder blant utgangsmaterialet og residivpasientene. Vi ser den samme variasjonstrenden i begge gruppene. Aldersfordelingen blant residivpasientene var som følgende; 16 pasienter mellom 0-3 år, 11 pasienter mellom 4-6 år, 8 pasienter mellom 7-9 år, 4 pasienter mellom 10-12 år og 5 pasienter >12 år. Hele 61% (27/44) av residivpasientene var 6 år eller mindre ved diagnosetidspunktet.



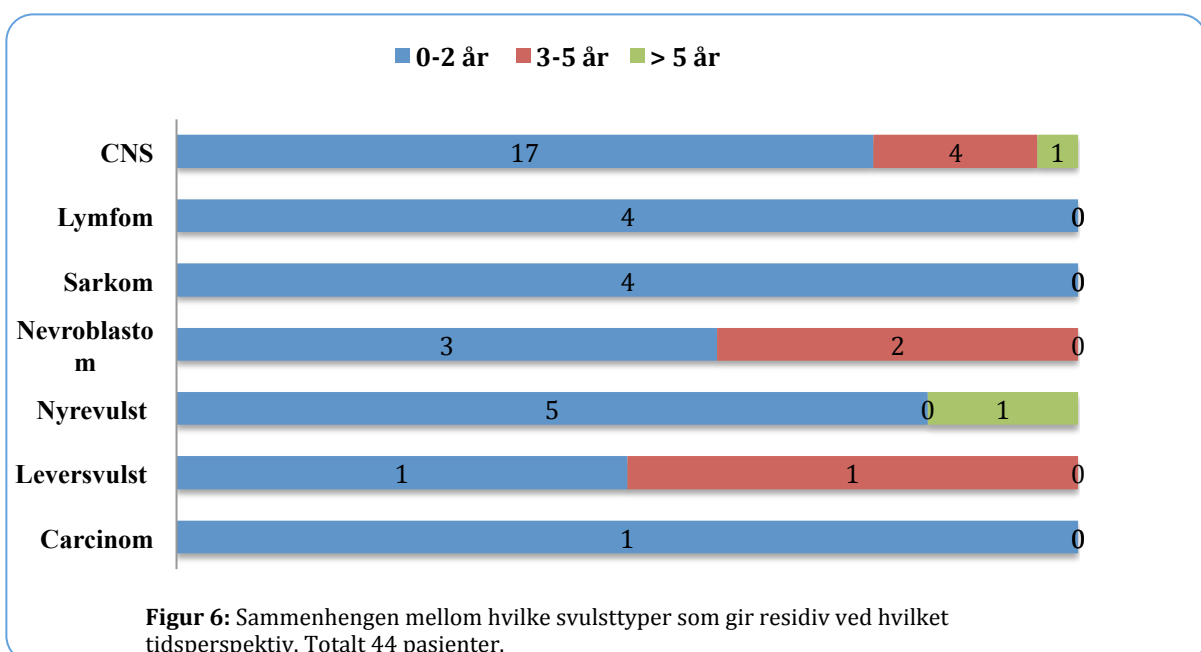
Figur 4: Aldersfordelingen i utgangskohorten (n=284) sammenliknet med residivpasientene (n=44).

Diagnosetidspunkt til residiv

Median alder ved førstegangs residiv var 6,3 år. Median tidspunkt fra diagnose til residiv var 1 år. Figur 5 viser en grafisk fremstilling av hvor lang tid det tok fra diagnosetidspunktet til residivtidspunktet. Her ser vi at hele 35 pasienter (80%) hadde residiv innen 2 år fra diagnosetidspunktet. Dette etterfulgt av 7 pasienter som fikk residiv 3-5 år etter diagnosetidspunktet og ytterligere 2 pasienter etter 5 år.



Figur 6 viser en sammenheng mellom hvilke svulsttyper som gir residiv ved hvilket tidsperspektiv, etter at diagnosen er stilt. Vi så at CNS-svulster dominerte med hele 17 tilfeller hos de som fikk residiv mellom 0-2 år etter diagnosen. Dette etterfulgt av nyresvulster som utgjorde 5 tilfeller, sarkom- og lymfom som utgjorde 4 tilfeller hver, neuroblastom som utgjorde 3 tilfeller og leversvulst som utgjorde 1 tilfelle. Av de som fikk residiv mellom 3-5 år etter diagnose var det kun residiv i CNS-, neuroblastom- og leversvulst. To pasienter fikk residiv senere enn 5 år etter



diagnosen. Det var en pasient med CNS-svulst som var 8,1 år ved diagnosetidspunktet og fikk residiv 9 år etter diagnosen. Pasienten med nyresvulst var 4,7 år ved diagnosetidspunktet og fikk residiv 6,5 år senere.

Hvordan oppdages residivene?

Det ble hos 25 av residivpasientene (57%) oppdaget residiv ved rutinekontroll. Av disse hadde 7 pasienter også symptomer samtidig. Hos 19 pasienter ble residivet oppdaget via somatiske symptomer utenom de forhånds avtalte rutinekontrollene, noe som tilsvarer 43%. Alle som ble oppdaget ved rutinekontroll ble oppdaget via radiologisk undersøkelse. Totalt hadde 26 pasienter (59%) symptomer som var suspekt på residiv på residivtidspunktet.

31 pasienter (70%) fikk residiv etter avsluttet behandling;

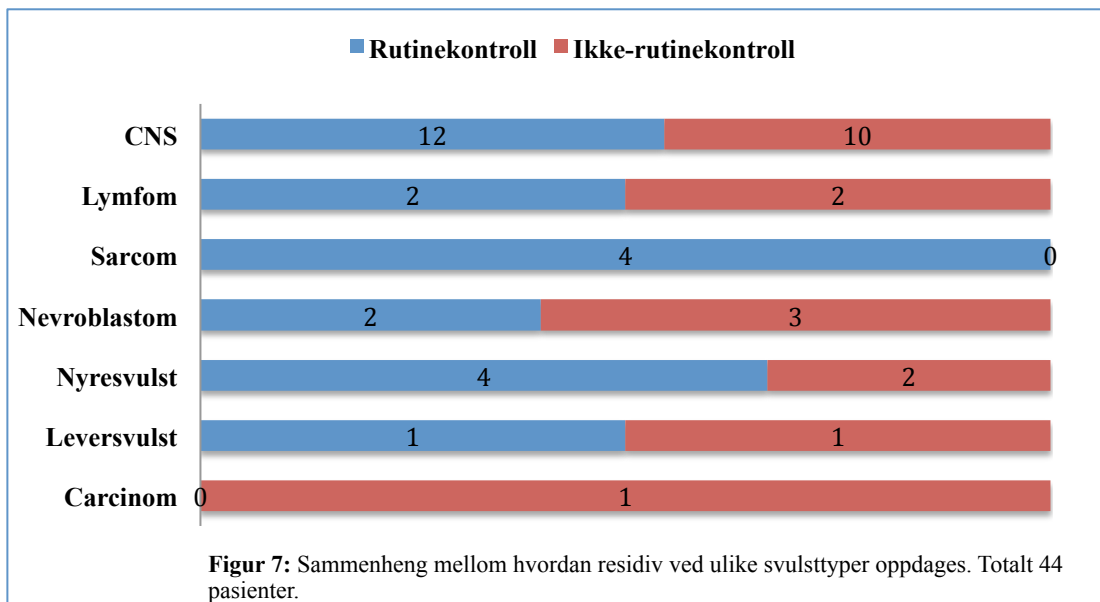
- 18 pasienter ble fanget opp under rutinekontroll.
- 13 pasienter utenom de forhåndsavtalte kontrollene.

13 pasienter (30%) fikk residiv under pågående behandling:

- 7 pasienter ble fanget opp under rutinekontroll.
- 6 pasienter utenom de forhåndsavtalte kontrollene.

Hvordan oppdages de ulike svulsttypene?

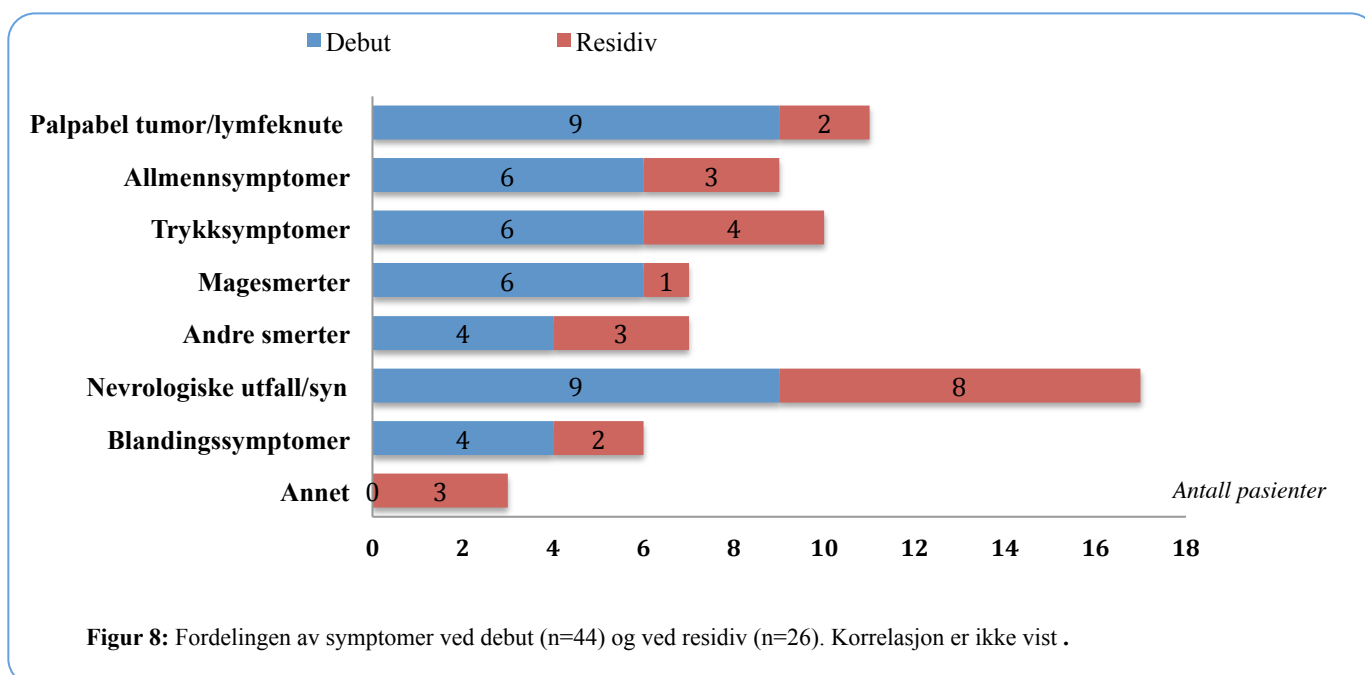
Figur 9 illustrerer hvilke type svulster som ble oppdaget ved rutinekontroll og hvilke type svulster som ble oppdaget via somatiske symptomer utenom kontrollene. Vi så at CNS-svulstene utgjorde den største andelen av svulsttypene som ble oppdaget gjennom rutinekontroll. Alle sarkomer ble oppdaget ved rutinekontroll. Det ene tilfellet av carcinomresidivet ble oppdaget utenom rutinekontroll.



Somatiske symptomer ved diagnose og residiv

Det var til sammen 19 pasienter som fikk oppdaget residiv gjennom somatiske symptomer alene utenom rutinekontroller. Blant pasienter som fikk påvist residiv ved rutinekontroll, hadde 7 pasienter symptomer samtidig. Dermed hadde til sammen 26 (59%) residivpasienter symptomer ved residivtidspunktet.

Figur 8 illustrerer fordeling av symptomer ved diagnose og residiv. Korrelasjon er ikke beregnet.



Hvem har samme symptomer ved debut og residiv?

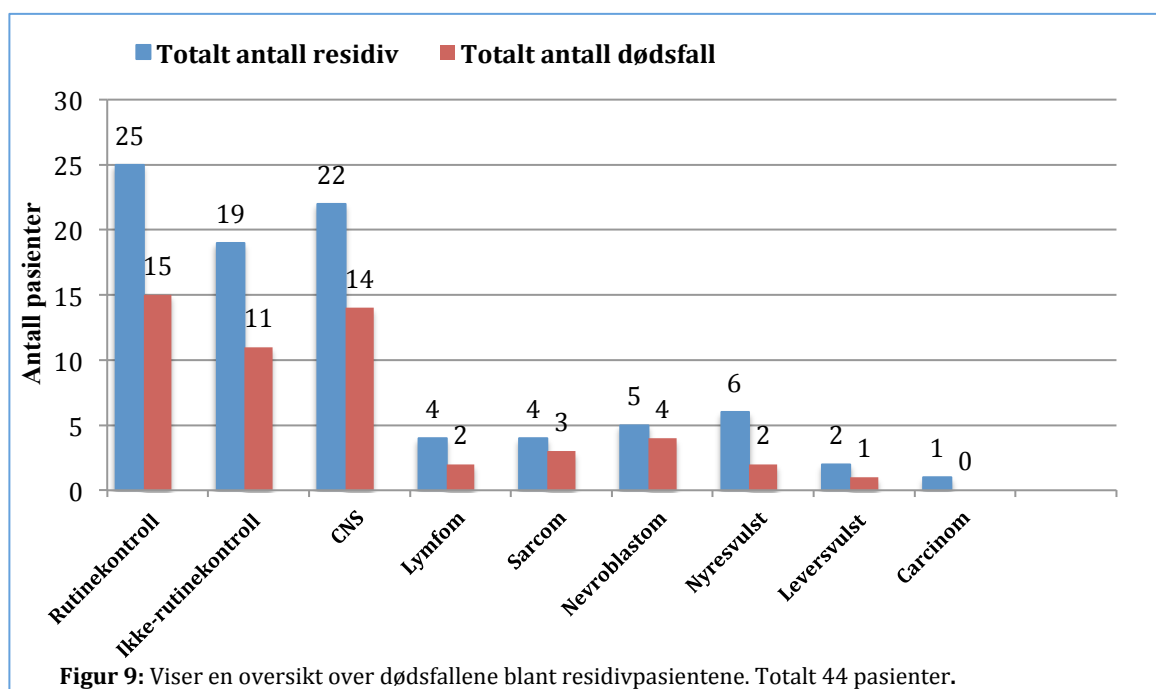
Av de 26 residivpasientene som hadde symptomer ved residiv, hadde 10 pasienter de samme symptomene ved debut og residiv. Nedenfor følger en oversikt på dette:

- 6 pasienter med CNS svulst; 4 med neurologiske utfall/syn og 1 pasient med trykksymptomer og 1 pasient med blandet symptombilde.
- 1 pasient med lymfom hadde rygg smerter som symptom.
- 1 pasient med leversvulst hadde magesmerter som symptom.
- 1 pasient med carcinom hadde palpabel tumor/lymfeknute (hals) som symptom.
- 1 pasient med sarkom som hadde allmennsymptomer; ”failure to thrive”
- Ingen pasienter med neuroblastom eller nyresvulst hadde samme symptomer.

Dødsfall ved residiv

Blant de 44 pasientene med residiv var det til sammen 26 dødsfall (59%), 11 jenter og 15 gutter. Årsaken til dødsfall hos alle pasientene var deres kreftsykdom. Median tidspunkt fra diagnose til residiv hos pasientene som døde var 1 år.

Blant pasienter som ble oppdaget med rutinekontroll var overlevelsen på 40% (10/25). Blant pasientene som ble oppdaget utenom rutine kontroll var overlevelsen på 42% (8/19). Figur 9 viser en oversikt over dødsfallene blant residivpasientene.



DISKUSJON

I denne studien har vi sett på alle barn som ble diagnostisert med malign solid kreft i perioden 2005 til 2009, deretter behandlet og fulgt opp ved Barnekreftavdelingene på Oslo Universitetssykehus. Hensikten med denne studien var å se når tilbakefall ved solid kreftsykdom hos barn oppstod, og om residivet ble avdekket med forhåndsavtalte bildediagnostiske rutinekontroller eller gjennom akutte symptomer utenom. Dette er viktig fordi det brukes mye ressurser på radiologiske oppfølginger. Vi studerte i tillegg fordelingen av svulsttyper-, alder-, kjønn- og symptomer ved diagnose- og residiv. Vi studerte også hvorvidt residiv oppdages ved pågående- eller etter endt behandling og overlevelse blant residivpasientene.

Vårt hovedfunn i denne studien var at 44 av 284 pasienter utviklet residiv. 25 (57%) av residivpasientene fikk påvist residiv gjennom forhåndsavtalte bildediagnostiske rutinekontroller. Hos 19 pasienter (43%) ble residivet oppdaget på bakgrunn av akutte somatiske symptomer utenom de relativt hyppige kontrollene. Til sammen hadde 26 pasienter symptomer ved tidspunktet for residiv, hvorav 10 pasienter hadde samme symptomer ved debut- og residiv. Hos 80% av pasientene ble residivet oppdaget de to første årene fra diagnosetidspunktet.

Begrensninger

Statistikk: Vi valgte å gjøre en deskriptiv analyse av materialet vårt og gjorde ikke noen statistiske beregninger grunnet et tidspress. Dette gjør at man ikke kan trekke statistiske slutninger ut fra studien.

Registrering av utgangsmateriale: I utgangspunktet valgte vi å se på pasientregisteret fra 2000-2009. Vi ekskluderte pasientregisteret fra 2000-2004 da det var mangelfull data både på Rikshospitalet og på Ullevål sykehus. Dersom dataene ikke hadde vært mangelfulle, hadde vi fått et større pasientmaterialet. Dataene som er registrert i permene på Rikshospitalet kan være mangelfulle da enkelte pasienter kan ha blitt utelukket i disse listene ved feil. Feilregistrering av data av oss er en mulig feil, men vi har prøvd å begrense dette ved å dobbeltsjekke.

Inklusjon/eksklusjon: Siden vi studerte residiv av pasienter burde vi i utgangsmaterialet vårt ikke inkludert pasienter som hadde en ukontrollerbar- og progressiv sykdom, da disse pasientene aldri oppnådde remisjon. Vi har i denne

studien ikke ekskludert disse pasientene fra utgangsmaterialet, men derimot valgt å ikke definere dette som residiv. Dette kan vanskeliggjøre sammenlikningen mellom residiv- og ikke-residivpasienter, men studien vår har fokusert lite på sammenlikningen av disse gruppene. Vi har hatt større fokus på beskrivelse av pasientgruppen med residiv.

Fordeling av krefttyper

I vår studie fant vi følgende fordeling blant de største kreftgruppene; CNS (47%), lymfom (13%), sarkom (11%) og nevroblastom (9%). Resterende 20 % relaterte seg til andre krefttyper. Til sammenlikning ser vi at dette er i overensstemmelse med studier som er gjort i Europa. Studien “Time trends of cancer incidence in European children (1978–1997)” illustrerer at CNS-svulst er hyppigst forekommende malignitet hos barn etter leukemier, etterfulgt av lymfomer, sarkomer og nevroblastomer¹⁵. Registre fra Norge viser den samme fordelingen³. Studiene “Childhood Cancer in the Nordic Countries av NOPHO- Nordic society of paediatric haematology and oncology” og “Childhood cancer survival in Finland (1953-2010)” viser samme trend med unntak av sarkomer som utgjør den nest største gruppen etter CNS-svulst etterfulgt av lymfom og nevroblastom^{16,20}. Til tross for at studien vår har en mindre populasjon enn de overnevnte studiene, ser vi at fordelingen av de ulike svulstgruppene følger et nokså likt mønster^{3, 15, 16, 20}.

Alder- og kjønnsfordeling

Studien “Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988-1997” viser at forekomsten av kreft er hyppigst de fem første leveårene for begge kjønn i hele Europa¹⁷. Her var leukemi også inkludert. I vår studie så vi at 34% av pasientene fikk en kreftdiagnose mellom 0-3 år, etterfulgt av 4-6 år (20%), 7-9 år (17%), 10-12 år (12%) og >12 år (17%). Med andre ord fikk 54% av pasientene diagnosen sin mellom 0-6 år. Den overnevnte studien viser også at insidensen av kreft går nedover med økende alder mellom 2-10 år før den igjen går opp¹⁷. Vår studie viste et lignende mønster hvor antall krefttilfeller minket med økende alder frem til 12 år, før det igjen økte. Da vi har fordelt alderskategoriene litt ulikt og ikke oppgitt insidens i vår studie er ikke dette direkte sammenliknbart, men man kan se at tendensen er ganske lik som

den nevnte studien¹⁷. Antall tilfeller av gutter i vår studie var 53% (152/284) mot 47% jenter (132/284). Dette er i tråd med det vi finner i den overnevnte studien¹⁷.

CNS-svulst

I denne studien så vi at CNS var den svulsttypen som dominerte ved residiv og utgjorde halvparten av tilfellene (n=22). Sammenliknet med utgangsmaterialet vårt (n=284) kan dette være representativt da 47% (134/284) av de inkluderte i studien hadde en CNS-svulst. I følge studien “Childhood central nervous system tumours - incidence and survival in Europe (1978-1997)”, er den generelle fem års overlevelsen gitt til 61% for maligne CNS-svulster, som gjelder både for residiv- og ikke residivpasienter¹⁹. Vi har riktignok ikke regnet på en 5 års overlevelse på pasientene våres da vi ikke noterte ned tidspunktet for dødsfall. Derfor er dette ikke direkte sammenliknbart, men gir oss et bilde av utfallet ved CNS-svulst.

Overlevelsen blant alle pasientene våres med CNS-svulst i utgangsmaterialet var på 77% (103/134). Dette er høyere enn hva den overnevnte studien viser²¹. Årsaken til dette kan skyldes at vår studie viser tall fra nyere tid (2005-2009). Dette kan tyde på at behandling, diagnostikk og oppfølging har bedret seg gjennom årene. I midlertidig viser Kreftregisteret en 5 års overlevelse på 79%, for pasienter med CNS-svulst diagnostisert mellom 2000-2009³, noe som støtter vår studie.

I vår studie var overlevelsen blant residivpasientene med CNS-svulst på 36% (8/22), noe som er lavere enn hele utgangsmaterialet. Den Italienske studien “Survival after relapse in children with solid tumors” viser en 5 års overlevelse på 28% hos residivpasienter med CNS-svulst¹⁸. Dette illustrerer at pasienter med residiv av CNS-svulst har en dårlig prognose. Årsaker kan blant annet være at disse var vanskelig å behandle kirurgisk på grunn av beliggenhet eller aggressiv histologi.

Rutinekontroll og ikke-rutinekontroll

Hver kreftpasient kan opptre forskjellig; ulik symptomatologi, ulik grad av sykdom og følges opp med individuell tilpasning i forhold til en gitt ramme for alle krefttypene. Vanlig rutine for oppfølging for barn etter endt behandling med malign solid svulst er radiologiske kontroller hver 3. måned de første 2 årene, som deretter gradvis reduseres til hver 6.måned de neste 3 årene. De følges også opp under

behandling. Typisk brukes MR- og ultralyd, da det ikke gir stråleskader og gir bedre bløtvevsdiagnostikk. Senere følges de vanligvis opp klinisk, gjerne frem til 10 år etter endt behandling og alltid til gjennomgått puberteten.

I studien vår så vi at median tid fra diagnose til residiv var 1 år og at 80% (35/44) av pasientene fikk residiv innen de to første årene fra kreftdiagnosen ble stilt.

Den italienske studien ”Survival after relapse in children with solid tumors” viser at 52% av pasientene med residiv fikk det diagnostisert i løpet av første året etter endt behandling, med median tid fra endt behandling til residiv på 10,8 måneder¹⁸. Da vi i studien vår ikke har tatt med tid fra “endt behandling til residiv” er ikke dette direkte sammenliknbart, men det gir oss et bilde om at residivene kommer relativt raskt.

Totalt hadde 26 pasienter (59%) i vår studie symptomer ved residiv, hvor av syv ble fanget opp under rutinekontroll og 19 utenom. Av disse hadde ti pasienter samme symptomer ved debut- og residiv; det inkluderte både pasienter som ble oppdaget via rutinekontroller (n=2) og utenom (n=8). Dette gir oss et bilde av at primærkreften ikke alltid arter seg på samme måte som residivtilstanden. Det kan tenkes at pasienter og pårørende er mer oppmerksomme på de samme symptomene som ved debut, og tenker mindre på andre symptomer som muligens kan være tegn på residiv.

Vi ser at hyppige kontroller er viktige for å fange opp residiv da det kom relativt raskt etter diagnosen som kunne presentere seg annerledes enn ved primærdiagnosen. Da totalt 26 pasienter (59%) presenterte med symptomer ved residivdiagnosen, kan man på bakgrunn av dette stille spørsmål om noen av de relativt hyppige radiologiske rutinekontrollene er nødvendige, eller om noen av disse kan erstattes av orienterende kliniske undersøkelser? En slik praksis forutsetter rask tilgang til avanserte radiologiske undersøkelser dersom det skulle være alarmerende klinikk som krever avklaring. Ser vi på overlevelsen blant hele residivgruppen finner vi at denne var på 41% (18/44). Den overnevnte italienske studien viser en overlevelse på 38% blant residivpasientene²⁰, noe som støtter vårt funn. I vår studie var overlevelsen blant residivpasientene som ble oppdaget gjennom rutinekontroller på 40% (10/25) og 42% (8/19) blant de som ble oppdaget utenom disse kontrollene. Vi finner altså ikke en stor forskjell, men signifikans er ikke beregnet. Dette kan tyde på at hyppigheten av bildediagnostiske rutinekontroller ikke har bidratt til en bedre overlevelse hos de som

fikk sitt residiv diagnostisert på en radiologisk rutinekontroll sammenliknet med de som presenterte med symptomer utenom disse kontrollene. Dette kan være med på å underbygge spørsmålet vårt om noen av disse radiologiske kontrollene kan erstattes med orienterende kliniske undersøkelser. I midlertidig er ulempen ved mindre bruk av radiologi i kontrollene at de residivene, som i vår studie kun ble fanget opp gjennom bildediagnostikk alene uten symptomer (n=18), kanskje ville ha blitt oppdaget på et senere tidspunkt. Hvordan deres prognose hadde vært, er usikkert, men det kan tenkes at deres kreftsykdom ved residivdiagnosen da hadde vært mer utbredt.

Bilediagnostiske rutinekontroller innebærer mye bruk av MR. Hos barn krever dette ofte en innleggelse dagen før MR-undersøkelsen med anestesisjekk, generell anestesi under MR og observasjon etterpå. Dette er en to dagers prosess med mye bruk av både økonomiske og personalmessige ressurser. Disse kontrollene er hyppige og programmene på radiologiavdelingene fylles ofte opp av kontrollpasienter. Dette kan gå på bekostning av andre pasienter som ikke får tilgang på bildediagnostikk like raskt som de burde. Med andre ord er det begrenset med ressurser og det er viktig at man identifiserer de pasientene som trenger og har mest nytte av dette. Det å erstatte noen bildediagnostiske rutinekontroller med orienterende klinisk undersøkelse kan bidra til å gi plass til flere pasienter som har behov.

KONKLUSJON

Det går mye ressurser til kontroll av barn med malign solid svulst da de har hyppige radiologiske kontroller både under og etter behandling. Siden vi ikke har gjort statistiske beregninger i denne observasjonsstudien, kan vi ikke trekke statistiske slutninger. Da 80% av pasientene fikk residiv de to første årene etter diagnosetidspunktet ser vi at hyppigheten av rutinekontrollene er nødvendige for å avdekke dette. Derimot kan det på bakgrunn av våre funn tenkes at noen av de hyppige radiologiske kontrollene noen ganger kan erstattes med orienterende kliniske kontroller. Dette forutsetter i midlertid rask tilgang på radiologiske undersøkelser ved alarmerende klinikk for avklaring. Vi så at 57% (25/44) av pasientene fikk sitt residiv avdekket via rutinekontroller og resterende 43% (19/44) utenom, med tilsammen 26 pasienter som hadde symptomer ved residivtidspunktet. Vi fant heller ingen forskjell på overlevelsen mellom pasienter som ble oppdaget på rutinekontroll og utenom, henholdsvis 40- og 42%, noe som underbygger påstanden vår videre. Det er mye ressurser som kreves når et barn skal gjennom en bildediagnostisk kontroll kontra en klinisk undersøkelse, og det er lurt å veie dette opp mot hverandre. Unødvendige rutinekontroller fyller opp MR-programmet og kan begrense tilgangen til MR for pasienter i diagnosefasen. Mindre radiologiske rutinekontroller, for oppfølging av malign solid svulst, kan derfor bidra til å gi disse pasientene tidligere tilgang på radiologisk diagnostikk.

REFERANSELISTE

1. Oncolex - onkologisk oppslagsverk. (2008. 06.august). Kreft hos barn. Hentet fra:
<http://oncolex.no/Barn>
2. Barnekreftportalen. (u.å). Barnekreft i Norge. Hentet fra:
<http://www.barnekreftportalen.no/info/om-barnekreft-i-norge/> <http://oncolex.no/Barn>
3. Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft: Årsrapport 2015. Hentet fra:
https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/2015/aarsrapport_2015_barnekreft.pdf
4. Kreftregisteret: Kreftstatistikk. (2014). Antall nye krefttilfeller fordelt på år (Excel). Hentet fra: <https://www.kreftregisteret.no/registrene/kreftstatistikk/>
5. Norsk barnekreftsregister: Årsrapport 2009. Hentet fra:
https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/aarsrapport_barnekreftregisteret_2009.pdf
6. [Intern kilde fra OUS, økonomiavdeling](#). Hentet fra verktøyprogrammet "LIS".
7. Helsebiblioteket - Generell veileder i pediatri. (2009). Svulster i sentralnervesystemet. Hentet fra: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/hematologi-og-onkologi/svulster-i-sentralnervesystemet>
8. Onkolex - Onkologisk oppslagsverk. (2012. 06.august). Lymfom hos barn. Hentet fra:
<http://oncolex.no/Barn/Diagnoser/Lymfom>
9. Helsebiblioteket- Helsedirektoratet. (2015). Nasjonalt behandlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom. Hentet fra:
<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/sarkomer/behandling-av-lokalisert-sykdom/sarkom-hos-barn>
10. Shohet, J.M & Nuchtern, J.G. (2016. 19.august). Epidemiology, pathogenesis, and pathology of neuroblastoma. Hentet fra: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-pathology-of-neuroblastoma>
11. Helsebiblioteket - Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn.(2015). Nevroblastom. Hentet fra:
<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/barnekreft/behandling-av-kreftsykdommer/solide-svulster/nevroblastom>
12. Helsebiblioteket - Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn.(2015). Nyresvulster. Hentet fra:
www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/barnekreft/behandling-av-kreftsykdommer/solide-svulster/nyresvulster).
13. Helsebiblioteket - Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn.(2015). Germinalcellesvulster utenfor CNS. Hentet fra: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/barnekreft/behandling-av-kreftsykdommer/solide-svulster/germinalcellesvulster>
14. Helsebiblioteket - Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn.(2015). Leversvulster. Hentet fra:

<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/barnekreft/behandling-av-kreftsykdommer/solide-svulster/leversvulster>

15. Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, Magnani C, Spix C, Zambon P. Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006 Sep;42(13): 1961-71.
16. Heyman M, Wesenberg F, Lie HK, Frandsen T, Lähteenmäki P, Verdier B. Childhood Cancer in the Nordic Countries. *Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology*. Turku may 2011.
17. Stiller CA, Marcoc-Gragera R, Ardanaz E, Pannelli F, Almar Marqués E, Canada Martinez A, Steliarova-Foucher E. Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006 Sep;42(13):1952-60.
18. Ceschel S, Casotto V, Valsecchi MG, Tamaro P, Jankovic M, Hanau G, Fossati F, Pillon M, Rondelli R, Sandri A, Silvestri D, Haupt R, Cuttini M. Survival after relapse in children with solid tumors: a follow-up study from the Italian off-therapy registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Oct 15;47(5): 560-6.
19. Peris-Bonet R, Martínez-García C, Lacour B, Petrovich S, Giner-Ripoll B, Navajas A, Steliarova-Foucher E. Childhood central nervous system tumours - incidence and survival in Europe (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006 Sep;42(13):2064-80.
20. Madanat-Harjuoja LM1, Pokhrel A, Kivivuori SM, Saarinen-Pihkala UM. Childhood cancer survival in Finland (1953-2010): a nation-wide population-based study. *Int J Cancer*. 2014 Nov 1;135(9):2129-34. doi: 10.1002/ijc.28844. Epub 2014 Apr 2.
21. Lau C, Teo WT. (2016. 22.september). and diagnosis of central nervous system tumors in children. Hentet fra: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-central-nervous-system-tumors-in-children?source=search_result&search=central+nervous+system+tumor&selectedTitle=1%7E1