

Barnekreft er annerledes

Kreft hos barn skiller seg fra kreft hos voksne på mange måter. Det er en katastrofe når det rammer en familie – men overlevelsen er heldigvis høy ved de fleste krefttyper.

Bernward Zeller
bzeller@ous-hf.no
Finn Wesenberg

Kreft hos barn er sjelden. Av 30 000 mennesker i Norge som får kreft hvert år, er kun 140 (0,5 %) under 15 år ved diagnose (1). Tar man med aldersgruppen 15 til 17 år, blir det nærmere 200 per år (0,7 %). Insidensen på rundt 15 per 100 000 barn under 15 år (1) er sammenlignbar med resten av Europa (2). Det har vært en lett, men signifikant insidensøkning i hele Europa mellom 1978 og 1997.

Flest nye tilfeller oppstår i aldersgruppen 0–6 år. Denne alderstoppen utgjør hovedsakelig av akutt lymfatisk leukemi og embryonale svulster. Aldersfordelingen varierer avhengig av krefttypen.

Barn får andre kreftformer

Akutte leukemier og svulster i sentralnervesystemet utgjør til sammen to tredeler av nye barnekrefttilfeller (fig 1). Den siste tredelen er satt sammen av en lang rekke kreftsvulster, som hver for seg er svært sjeldne med færre enn ti tilfeller i Norge per år. Det dreier seg ofte enten om forskjellige typer av sarkomer eller embryonale svulster.

Hos voksne dominerer karsinomer. Der er de fire viktigste diagnosegruppene kreft i prostata, colon (inkl. sigmoideum/rectum), mamma og lunger, alle med over 3 000 tilfeller per år.

Hvorfor får barn kreft?

Det er hovedsakelig ukjent hvorfor barn får kreft. Kreftfremkallende miljøfaktorer som spiller en stor rolle hos voksne, har hos barn antagelig mindre betydning – de har ikke lang tid å virke inn på et barns helse. Allikevel har miljøfaktorer som økt radonstråling i hjemmet, nærhet av boligen til høyspentledninger og økt bruk av mobiltelefoner vært i søkelyset som årsaksfaktorer, men dette er motbevist for samtlige (4–6). Ioniserende stråling, f.eks. ved tidligere kreftbehandling, kan føre til kreft også hos barn.

Det finnes en rekke predisponerende tilstander som er assosiert med overhyppighet

av barnekreft. De mest kjente er Downs syndrom, som er assosiert med akutt leukemi, og nevrofibromatose som er assosiert med sarkomer og gliomer i hjernen. Utover det regner man med at en viss andel av barnekrefttilfellene kan ha sammenheng med mutasjoner i arvemateriale. Mye forskning gjenstår, men det er sannsynlig at genetiske undersøkelser i nær fremtid vil gi viktige bidrag til vår forståelse om hvorfor noen barn utvikler kreft.

Hurtigvoksende kreft

Kreft hos barn utgår ofte fra primitive celletyper og har nesten alltid et aggressivt vekstmønster, mens de vanligste tumor-typerne hos voksne oftest har lavere vekst-

«Barn med akutt leukemi var de første kreftpasientene som ble forsøkt behandlet med cellegift»

hastighet. Derfor kan det hos barn raskere oppstå truende situasjoner dersom diagnosen stilles sent. Et eksempel er mediastinale svulster ved leukemi og lymfom som kan føre til en kritisk kompresjon av luftveiene før diagnosen er erkjent. Ved begrunnet mistanke om kreft hos barn må det handles raskt – noe som også gjenspeiler seg i de langt kortere forløpstidene i pakkeforløpet for kreft hos barn sammenlignet med pakkeforløpene hos voksne (7).

Den høye proliferasjonsraten av barne-svulster har også en gunstig effekt: Cellegiftbehandling er vanligvis effektiv. Barn med akutt leukemi var de første kreftpasientene som ble forsøkt behandlet med cellegift. I 1948 klarte Sidney Farber i USA å vise at livet til barn med akutt lymfatisk leukemi kunne forlenges hvis de ble behandlet med aminopterin, en folinsyreantagonist (8). Innen få år førte eksperimenter med andre kjemiske substanser til raske fremskritt inntil det første barnet kunne helbredes. Leukemi

hos barn regnes i dag som en av solskins-historiene innen moderne medisin. For 50 år siden var det uten unntak en dødelig sykdom, nå helbredes nesten 90 % (1, 9).

Hos barn er kjemoterapi ikke bare effektiv ved leukemi. Også ved solide svulster utenfor sentralnervesystemet blir i dag operativ behandling nærmest alltid kombinert med kjemoterapi. Ved hjernesvulster er operasjon det klart viktigste behandlingstilbudet, men kjemoterapi brukes også her i økende grad. Strålebehandling er fortsatt uunnværlig som tilleggsbehandling ved noen av de høymaligne hjernesvulstene.

Samarbeid over landegrensene

På grunn av de små pasienttallene i hver tumorgruppe har barneonkologer i lang tid samarbeidet over landegrensene. Nordisk forening for pediatrik hematologi og onkologi ble dannet i 1981, og foreningen initierte en befolkningsbasert registrering av leukemier og solide svulster for barn i hele Norden. Felles nordiske behandlingsprotokoller for leukemi er blitt en stor suksess og ga tidlig svært gode resultater (10, 11).

For lymfomer og solide svulster følger man europeiske protokoller, ofte utarbeidet av den europeiske delen av International Society of Paediatric Oncology, den viktigste internasjonale barnekreftforeningen. Målet er at alle barn i Norge bør følge internasjonale behandlingsprotokoller.

Randomiserte behandlingsprotokoller

Utviklingen av barnekreftbehandling er blitt drevet fremover ved hjelp av behandlingsprotokoller med innlagte forsknings-spørsmål i form av randomiserte studier. En ny «eksperimentell arm» testes mot en «standardarm» med veletablert terapi. Ofte er målet å finne en terapi som er mer effektiv enn den etablerte – men spørsmålsstillingen kan like godt være om en avsvakket behandling er like effektiv som en etablert mer toksisk behandling.

Randomiserte studier må søkes godkjent i de regionale etiske komiteer og hos Statens legemiddelverk. Studiene følger en kvalitetsstandard som heter god klinisk utprøvningspraksis. Dette sikrer korrekt gjennomføring, men krever betydelig administrativ oppfølging før og mens studien pågår. Slike

krav er lettere å etterkomme i kreftbehandlingen av voksne pasienter der det er flere pasienter og større ressurser per protokoll. Hos barn, hvor det brukes langt over 30 forskjellige protokoller med få inkluderte pasienter per år, byr disse kravene på enorme utfordringer. En liten gruppe klinikere i Norge prøver å gjøre den administrative innsatsen for å få godkjent nye protokoller ved siden av sin kliniske hverdag. I praksis fører dette til at en rekke behandlingsprotokoller for sjeldnere tumorgrupper med svært få pasienter per år (færre enn tre til fem) ikke vil bli søkt godkjent som forskningsprotokoll. Man velger i så fall å følge protokollen som «best available therapy», og bruker standardarmen dersom det inngår randomiserte spørsmål. Dette er medisinsk fullt forsvarlig, men ut fra et faglig og forskningsmessig standpunkt svært lite tilfredsstillende. Med en slik holdning nyter Norge godt av andres innsats, men bidrar ikke selv til forskning som kan ha betydning for våre fremtidige barn med kreft.

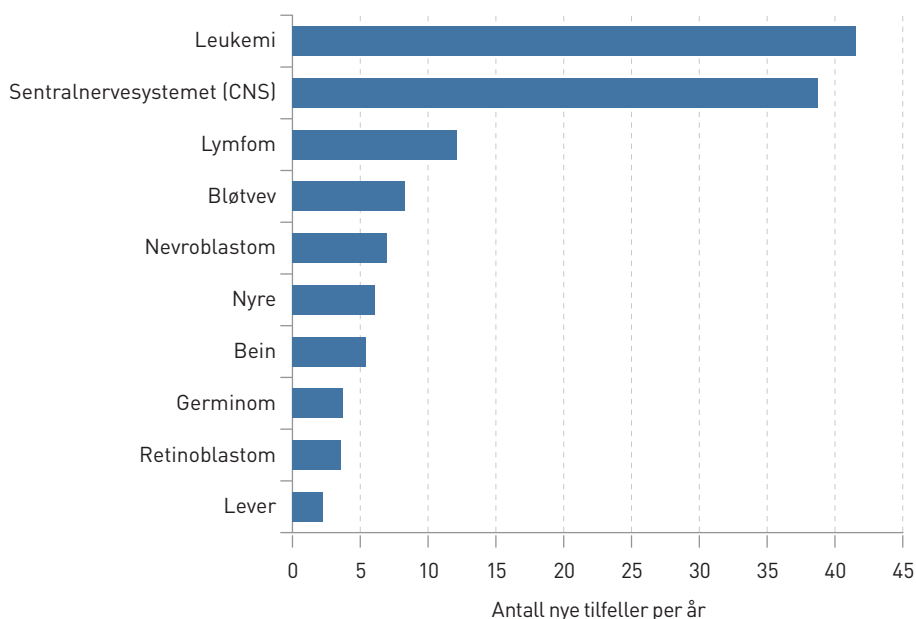
Hva er problemet med de små tallene?

Paradoksalt nok ligger utfordringen i omsorgen av barn med kreft i de små tallene. Som vi har sett, er det færre enn ti nydiagnostiserte barn per år i de fleste tumorgruppene. Selv om sarkomer hos voksne (bløtvev og bein) utgjør kun 0,6% av all voksenkreft, er sarkomer rent tallmessig hyppigere enn all barnekreft samlet (204 tilfeller i 2014) (3). På bakgrunn av blant annet slike tallmessige betraktninger ble det i 90-årene foreslått å sentralisere all behandling av barnekreftsvulster i Norge. Dette ble imidlertid avvist av fagmiljøet. I stedet opprettet myndighetene i 1999 Nasjonal kompetansetjeneste for solide svulster hos barn.

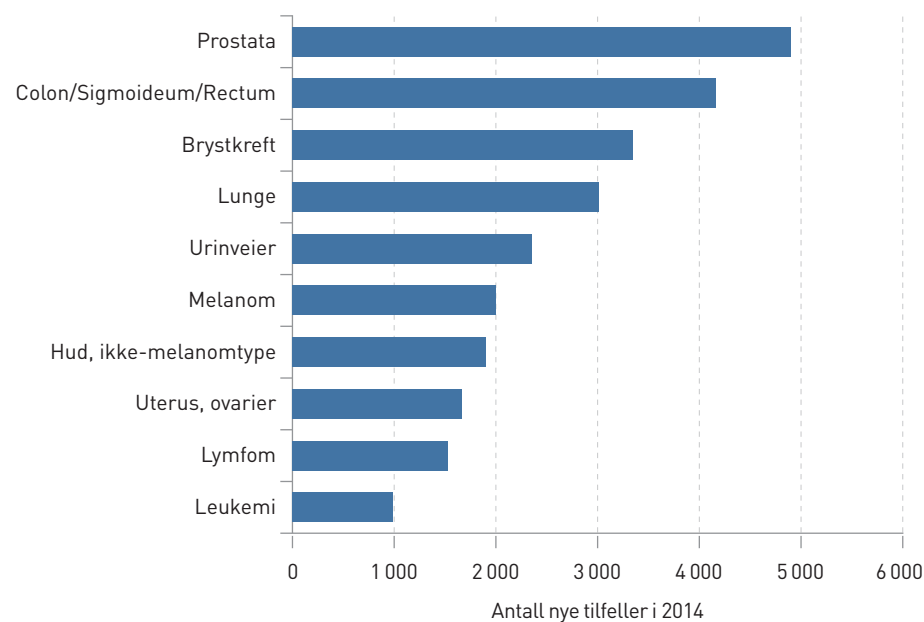
Tjenesten skal fungere som et nettverk for å øke kompetansen innen feltet og for å sørge for at barn med kreft skal få behandling av høy kvalitet uansett bosted. Nettverket organiseres gjennom to faggrupper og en referansegruppe, alle med bred faglig sammensetning fra alle regioner. I tillegg er det etablert en tredje faggruppe uten tilknytning til kompetansetjenesten, Norsk barneleukemigruppe. Kompetansetjenesten samarbeider nært med Kreftregisteret om et norsk kvalitetsregister for barnekreft (1).

Diagnostisering, terapivalg og de tyngre delene av behandlingen er i dag regionsansvar og utføres av barneavdelingene i Tromsø, Trondheim, Bergen og Oslo. Varierende deler av cellegiftbehandlingen og det aller meste av støttetapien gis ved alle lokale barneavdelinger. For disse avdelingene er dette en ny og tung pasientgruppe som krever både personmessige og økonomiske ressurser som var ukjent for kort tid siden.

a) Barn



b) Voksne



Figur 1 De ti vanligste krefttypene hos barn og voksne. Antall nye tilfeller per år i Norge (OBS, forskjellig gradering av skalaen). Figuren er basert på tall fra Kreftregisteret (1, 3). a) For barn 0–14 år vises gjennomsnittlig antall per år i perioden 1985–2014. Hos barn er leukemi og svulster i sentralnervesystemet (CNS) de klart største diagnosegruppene. b) For voksne vises tallene for året 2014

Barn er ikke små voksne

Barn er individer i vekst og utvikling, og dette må det tas hensyn til. Det kanskje viktigste eksemplet er stråleterapi, som tåles dårligere jo yngre et individ er, og bør derfor unngås der det er mulig. Strålebehandling kan føre til en lang rekke senskader, avhengig av lokalisasjon, dose, volum og barnets alder. Mest fryktet er kog-

nitive senskader etter bestråling av hjernen. Håpet er at protonbestråling, som allerede er tatt i bruk i økende utstrekning hos barn, vil bidra til å minske graden av senfølger i fremtiden. På grunn av manglende tilbud i Norge må barna i dag sendes til utlandet for å få protonbestråling.

Mange prosedyrer må hos barn utføres i generell narkose. Dette er ressurskrevende

og bidrar til flaskehalsen i den daglige driften. Det gjelder de fleste beinmargsundersøkelser, spinalpunksjoner og nålebiopsier, og hos barn opp til 6–8 år må også radiologiske undersøkelser som MR og PET-skanning oftest gjøres i narkose.

Den psykososiale oppfølgingen av barnet og familien er et annet sentralt og ressurskrevende område. For familien, nærmiljøet, skolen, barnehagen, sportsklubben og mange flere er en kreftdiagnose hos et barn en meget alvorlig påkjenning. På sykehuset og ute i nærmiljøet krever dette en stor tverrfaglig innsats, hvor sykepleiere, sosionom, psykolog, psykiater, noen ganger hjemme-sykepleie og fastlege og mange andre har en rolle.

Barnekreftoverleverer i samfunnet

Alle barn som overlever sin kreftsykdom skal leve et godt liv med normal livstidsforventning. Men vi vet at en betydelig andel av overleverne vil få senfølger. Det er vist at over 60 % av barnekreftoverleverne vil stå igjen med minst én kronisk senfølgetilstand (12). Per dags dato er det 4 432 barnekreftoverleverer i Norge (tall fra Kreftregisteret). Allerede i 2020 vil tallet ha økt til rundt 5 000, og hvert år blir det flere. Forebygging og behandling av senskader er en økende utfordring fremover. Oppfølgingen av barnekreftoverleverer er ikke tilfredsstillende ivaretatt i dagens Norge og må bli en av de prioriterte oppgavene fremover (13).

Kreft hos barn – resultater

Kreft hos barn – gode resultater kan bli enda bedre var tittelen på en artikkel i Tidsskriftet i 2006 (14). Det var på den tiden en overlevelse på 75 %. I dag er tallet 80 % for barnekreft i sin helhet, med betydelige variasjoner avhengig av tumortype og utbredelse (1, 2). De nordiske landene hadde tidligere svært gode resultater og ble ansett som

«gullstandard» (15). I dag er overlevelsen sammenlignbar i hele Europa med unntak av Øst-Europa som fortsatt ligger signifikant dårligere (2).

Tradisjonelt sett har det vært et stort gap mellom overlevelsestallene for voksen- og barnekreft – med langt bedre tall for barn. Men gapet minsker, og overlevelsen for voksenkreft er nå oppe i nærmere 70 % (3). Mens vi gleder oss over dette, kan vi som barnekreftleger på ingen måte si oss fornøyd. Til tross for berettiget søkelys på senskader må vårt høyeste mål fortsatt være: «No child should die of cancer» – som er slagordet til International Society of Paediatric Oncology.

Bernward Zeller (f. 1954)

er ph.d. og spesialist i barnesykdommer, med spesialkompetanse i kreft- og blodsykdommer. Han er overlege ved Barne- og ungdomsklinikken, Oslo universitetssykehus og leder av Nasjonal kompetansetjeneste for solide svulster hos barn.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Finn Wesenberg (f. 1946)

er professor II og spesialist i barnesykdommer, med spesialkompetanse i kreft- og blodsykdommer. Han er overlege ved Barne- og ungdomsklinikken, Oslo universitetssykehus og har vært mangeårig leder av Nasjonal kompetansetjeneste for solide svulster hos barn.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Norsk kvalitetsregister for barnekreft. Årsrapport 1985–2014. Oslo: Kreftregisteret, 2015. https://kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/2015/aarsrapport_2015_barnekreft.pdf (9.8.2016).
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 Oncol* 2014; 15: 35–47.

3. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2014 – Cancer Incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer registry of Norway, 2015. <https://kreftregisteret.no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/Cancer-in-Norway-2014/> (9.8.2016).
4. Del Risco Kollerud R, Blaasaas KG, Clausen B. Risk of leukaemia or cancer in the central nervous system among children living in an area with high indoor radon concentrations: results from a cohort study in Norway. *Br J Cancer* 2014; 111: 1413–20.
5. Pedersen C, Raaschou-Nielsen O, Rod NH et al. Distance from residence to power line and risk of childhood leukemia: a population-based case-control study in Denmark. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 171–7.
6. Aydin D, Feychting M, Schüz J et al. Mobile phone use and brain tumors in children and adolescents: a multicenter case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1264–76.
7. Pakkeforløp for kreft hos barn. Oslo: Helsedirektoratet 2015. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-kreft-hos-barn> (9.8.2016).
8. Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med* 1948; 238: 787–93.
9. Kolmannskog S, Flaegstad T, Helgestad J et al. Akutt lymfatisk leukemi hos barn i Norge 1992–2000. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1493–5.
10. Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N et al. Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group—report of three consecutive trials. *Leukemia* 2005; 19: 2090–100.
11. Gustafsson G, Schmiegelow K, Forestier E et al. 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: 2267–75.
12. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1572–82.
13. Ruud E, Kanellopoulos A, Zeller B et al. Senfølger etter akutt lymfatisk leukemi – hva vet pasientene? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2012; 132: 2052–5.
14. Helgestad J, Monge OR, Ulvestad E et al. Kreft hos barn – gode resultater kan bli enda bedre. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 926–9.
15. Gatta G, Corazzari I, Magnani C et al. Childhood cancer survival in Europe. *Ann Oncol* 2003; 14 (suppl 5): v119–27.

Mottatt 14.4. 2016, første revisjon innsendt 4.5. 2016, godkjent 9.8. 2016. Redaktør: Kaveh Rashidi.