

Årsrapport 2018

Svenska

Barncancerregistret

Bakgrund

Svenska barncancerregistret (SBCR) har sitt ursprung i registrering av kliniska karaktäristika, behandling och behandlingsutfall, som utvecklats av vårdplaneringsgrupperna för barn med cancersjukdomar (Svenska barnleukemigruppen; SBLG, Vårdplaneringsgruppen för Solida Tumörsjukdomar hos Barn; VSTB, Vårdplaneringsgruppen för CNS-tumörer hos Barn; VCTB, Svenska Arbetsgruppen för Långtidsuppföljning efter Barncancer; SALUB, Svenska Arbetsgruppen för Rehabilitering efter Barncancer; SAREB, och Svenska Barnradioterapigruppen; SvBRG) och kroniska hematologiska sjukdomar (Vårdplaneringsgruppen för Pediatrik Hematologi (VPH)).

Data har registrerats från 1970-talet (akut lymfatisk leukemi - ALL) och början av 1980-talet (övriga tumörer och akut myeloid leukemi - AML). Från början betraktades registreringen som forskningsaktivitet, men karaktären av kvalitetsregistrering var egentligen tydlig från början och det är endast för ALL och AML som registret också har tjänat som registreringsverktyg för kliniska behandlingsstudier och då i samarbete med nordiska kollegor i den Nordiska föreningen för Pediatrik Hematologi och Onkologi, NOPHO. Kvalitetsregisteransökan beviljades första gången efter ansökan 2011.

Baronkologisk klinisk verksamhet har sedan begynnelsen på 70- och 80-talet präglats av kontinuerlig uppföljning i kvalitetsregister, oavsett om registreringen skett i det svenska registret, eller i vårdprogram/behandlingsprotokoll som administrerats som mer eller mindre internationella studier.

SBCR består av ett antal moduler: ALL (patienter diagnosticerade fr.o.m. 1982-juni 2008), ALL-08 (patienter diagnosticerade juli 2008-framåt), AML (patienter diagnosticerade fr.o.m 1982-framåt), CML (patienter med Ph+ kronisk myeloid leukemi), NHL (non-Hodgkin lymfom), VSTB (solida tumörer utanför centrala nervsystemet), VCTB (CNS-tumörer), SALUB (seneffektregistrering och registrering av sammanfattning av cancerbehandling - "survivorship passport"), Radtox (registrering av strålfält och sen effekter av strålning för strålbehandlade barncancerpatienter), register för (oftast) transfusionskrävande kroniska anemier (NTR), och register för allogen stamcellstransplantation (SCT) (planeras).

För att utveckla och säkra kvaliteten inom vården registreras uppgifter om sjukdom, behandling och behandlingsutfall för barn och ungdomar med blod- och tumörsjukdomar i det nationella kvalitetsregistret SBCR. Registreringen ligger också till grund för vårdprogram för leukemisjukdomar i Norden och kvalitetsuppföljning av övriga diagnoser. Registret har beviljats certifieringsnivå 3 och man har som målsättning att inom en 3 års period nå certifieringsnivå 1.

Efter kontakter med regional cancer centrum (RCC) organisationen för en planerad övergång från egenbyggd registerplattform till RCC:s INCA-plattform skall SBCR nu, enligt avtalet (november 2018) mellan RCC och KI, ha ett enhetligt gränssnitt, en likartad struktur och enhetlig variabelbeskrivning för de olika delregistren.

Syfte och vision

SBCR:s vision är att vara ett register i världsklass

- som bidrar till att systematiskt utveckla och uppfölja vård av barn och ungdomar med blod- och tumörsjukdomar
- som bidrar till att systematisk uppföljning av barn och ungdomar med blod- och tumörsjukdomar utvecklas
- där individerna är i fokus
- som är framkant gällande teknik och informatik

- som aktivt används för forskning och innovation
- som bidrar till kunskapsspridningen om barn och ungdomar med blod- och tumörsjukdomar i samhället.

Syftet med SBCR är att kontinuerligt förbättra behandling och underlätta uppföljning av barn och ungdomar med blod- och tumörsjukdomar samt bidra till forskning inom barncancerområdet – såväl behandlingsforskning, translationell forskning som stöd för uppföljnings- och interventionsforskning avseende överlevare efter barncancer. Övergripande syftet med SBCR är att underlätta utvärdering av barncancervårdens resultat och kvalitet i Sverige. Det innehåller individbaserade uppgifter om diagnos, behandlingar och resultat (inkluderande återfall, sekundära tumörer/ cancer, och sen effekter). Registret ligger också till grund för uppföljning och redovisning av enskilda verksamheter inom regionerna samt utgör underlag för kliniska forskningsprojekt.

Mer konkret syftar registreringen till att:

- definiera och prioritera olika relevanta och mätbara kvalitetsindikatorer för olika delar av vård verksamheten
- skapa möjligheter för särskild rapportering av individdata som patientöversikt
- ge enskilda kliniker och regioner möjlighet till jämförelse med nationella data hur patienter med en viss diagnos utreds och behandlas, ledtider samt resultat av behandlingen. Sådan information kan ge incitament till förbättringsarbete vid enskilda kliniker (verksamhetsutveckling) eller inom en hel region.
- analysera överlevnad i olika diagnos-, behandlings- och även åldersgrupper (små barn, ungdom)
- utgöra referensmaterial för vårdprogramarbete och behandlingsstudier, som nuförtiden planeras inom ett större internationell samarbete.
 - Samt skapa och leverera referensmaterial för myndigheters, allmänhetens och massmedias behov av information.
- utvärdera nationella riktlinjer/vårdprogram, exv. genom att till den obligatoriska delen av registreringen ansluta tilläggsmoduler för inrapportering av de ytterligare data som krävs för sådan utvärdering
- underlätta biobanksarbete genom att möjliggöra inklusion av uppgift om att biobanksmaterial finns sparad på en viss patient
- ge service för nationella, regionala och lokala forskningsprojekt om barncancer, bl.a. genom utbildning (hur register kan användas för design, utförande och utvärdering), dataleveranser och biostatistiska analyser.
- samordna och tillhandahålla underlag för regelbundna kvalitetsöversyner ("audits"), såväl på nationell, regional som lokal nivå.

Organisation och drift

Organisation

SBCR är idag anknutet till registercentrum QRC Stockholm och har även ett nära samarbete med RCC. Centralt personuppgiftsansvarig myndighet (CPUA) för SBCR är Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm. Registerhållare för SBCR har varit Mats Heyman i 2018 och ersätts med Päivi Lähteenmäki (nyttillträdd 190101).

Styrgrupp

SBCR leds av en Registerhållare, som har ansvaret för verksamheten. Registerhållare har ansvaret för att främja utveckling av kvalitetsregistret (enligt önskemål av Styrgruppen).

Därtill har SBCR en styrgrupp och ett antal referensgrupper bestående av vårdplaneringsgrupperna. Styrgruppen skall ha en geografisk och kompetensmässig spridning, samt en förankring i professionella föreningar. CPUA ger ramarna åt registerhållaren och styrgruppen..

Styrgruppen är det beslutsfattande organet och bestämmer i stora drag om registrets funktion och utvecklingsriktning. Referensgrupperna utformar registreringen i detalj och bereder också och förankrar forskningsinsatser på registerdata inom respektive område. Styrgruppen för SBCR har ett övergripande ansvar för registrets utformning, användning och utveckling.

Sammansättning av Styrgrupp för SBCR

Styrgruppens medlemmar (förutom registerhållargruppen) utses enligt följande lista för en två-årig mandatperiod. Omval kan ske för ytterligare högst fyra gånger. Ovan SBCR:s styrgrupp uppfattas styrelsen för Barnläkarföreningens sektion för Pediatrisk Hematologi och Onkologi (PHO) stå såsom svensk barnonkologis högsta beslutande organ. Registerverksamheten står inskriven i PHO:s statuter och PHO-styrelsen förordar vid tillsättning av registerhållare (med en mandatperiod på fyra år och omval kan ske).

Registerhållargrupp (ansvarig registerhållare, registerkoordinator, sammankallande)
Representant för Svenska Barnleukemigruppen (SBLG)
Representant för Vårdplaneringsgruppen för Solida Tumörer hos Barn (VSTB)
Representant för Vårdplaneringsgruppen för CNS-tumörer hos Barn (VCTB)
Representant för Svenska Barnradioterapigruppen (strålterapeut från SvBRG)
Representant för Svenska Arbetsgruppen för långtidsuppföljning efter Barncancer (SALUB)
Representant för Svenska Arbetsgruppen för Rehabilitering efter Barncancer (SAREB)
Representant för Vårdplaneringsgruppen för Pediatrisk Hematologi (VPH)
Kirurgrepresentant (barnkirurg – utsedd av VSTB)
Neurokirurgrepresentant (neurokirurg – utsedd av VCTB)
Sjuksköterskerepresentant CNS-tumörer – (utsedd av CNS-konsultsjuksköterskegruppen)
Sjuksköterskerepresentant (övriga tumörer (utsedd av konsultsjuksköterskegruppen)
Forskningsköterskarepresentant (utsedd av nätverket för forskningskoordinatorer)
Representant med specialkunskaper inom Epidemiologi
Representant med specialkunskaper inom Biostatistik (kan vara samma person som epidemiologiexperten)
Patientrepresentant (utsedd efter kontakt med patientföreningen – Barncancerfonden)
Anhörigrepresentant (utsedd efter kontakt med patientföreningen – Barncancerfonden)
Ordförande för Svenska Barnläkarföreningens sektion för onkologi och hematologi (PHO)
Representant för Svenska Barntumörbiobanken (utsedd av BTB:s styrgrupp)
Representant för varje Universitetssjukhusets sektion för barnonkologi och -hematologi
Representant för CPUA (sektionschef för barnonkologi och -hematologi på Karolinska Universitetssjukhus)

Adjungerad: Representant från Svenska Barncancerfonden

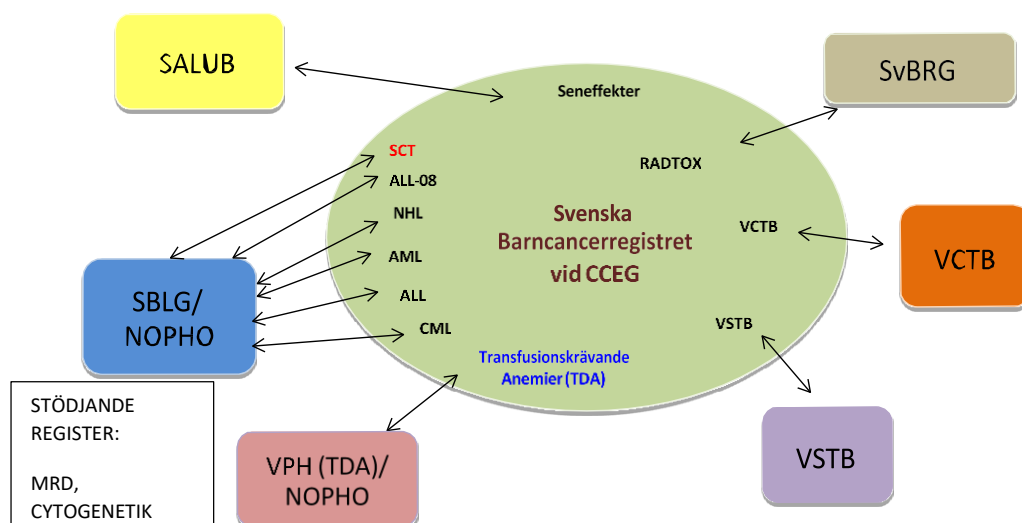
Tabell 1. Styrgruppsmedlemmar i början av 2019:

Funktion	Namn
Registerhållarteam	Päivi Lähteenmäki (Stockholm, ansvarig registerhållare) Omid Mavadati (Stockholm) Mats Heyman (Stockholm)

SBLG (barnonkologer)	Hartmut Vogt (Linköping) Lene Karlsson (Göteborg)
VSTB (barnonkologer)	Torben Ek (Halmstad) Suppl: Gustaf Ljungman (Uppsala)
VSTB (barnkirurg)	Jakob Stenman (Stockholm)
VCTB (barnonkologer)	Birgitta Lannering (Göteborg) Suppl: Magnus Sabel (Göteborg)
VCTB (neurokirurg)	Pelle Nilsson (Uppsala)
VPB (barnonkologer)	Ulf Tedgård (Lund) Suppl: Peter Priftakis (Stockholm)
SALUB (barnonkologer)	Marianne Jarfelt (Göteborg) Suppl: Cecilia Petersen (Stockholm)
SvBRG (radioterapeut)	Ulla Martinsson (Uppsala)
SAREB	Ingela Kristiansen (Uppsala)
SSK CNS-tumörer	Victoria Larsson (Uppsala) Suppl: Elisabeth Björn (Stockholm)
SSK övriga tumörsjukdomar	Anna Brunnegård (Göteborg)
Forskningsköterskerepresentant	yvonne.hakansson@skane.se anna.brunnegard@vgregion.se
Barntumörbiobank	Gustaf Ljungman (Uppsala)
Ordförande för PHO	Karin Mellgren (Göteborg)
Patientrepresentant	Marcus Wilhelmsson
Anhörigrepresentant	Lena Fransson
CPUA (KS) representant	Pernilla Grillner
Sektionschef, PHO (varje Universitetssjukhus)	
Epidemiologi	Vakant (ansvarig registerhållargrupp)
Biostatistik	Vakant (BCFE har nu en egen statistiker)
Adjungerad medlem	Från BCF

Kompetensområdet biostatistik har hittills täckts för SBCR med ett avtal om avropande av tjänster från KI:s core facility för biostatistik. Detta kan komma att ändras i framtiden, då man får tillgång till statistisk kompetens på RCC, genom det förnyade samarbetet med RCC och INCA.

Figur 1. Svenska barncancerregistrets delregisterstruktur



TDA=register under utveckling. SCT=register på planeringsstadium.

Drift och teknik

I dagsläget sköts utvecklingen och driften av SBCR av CCEG (Childhood Cancer Epidemiologi Group). CCEG är en enhet under Barncancerforskningsavdelningen på Institutionen för kvinnor och barns hälsa på Karolinska Institutet. Sedan 2013 har det pågått diskussioner om att flytta ett antal register till den registerplattform som RCC i samverkan tillhandahåller. Detta utmynnade i ett avtal hösten 2018. Uppdaterad tidsplan är att alla delregister flyttas över till den nya plattformen och sätts i drift i slutet av 2020. Det första delregistret att driftsättas skall bli VCTB i slutet av 2019. Alla variabler på olika delregister skall SNOMED-CT mappas före flyttet.

Hemsida

SBCR:s egen svensk hemsida (länkat till CCEG hemsidan) är nu nästan färdig (vänligen se bilaga med bilder från hemsidan). Lansering väntar ännu godkännandet av nytt registerinformation brev från KS Datasyddsjuristen (skickat in 12/2018, efterfrågat senast 2019.08.28). Stygruppen måste också bestämma om domännamn.

Samverkan

Planeras i samband med flytt till INCA för aktuella diagnosregister (exempelvis leukemier med Svenska Blodcancerregistret).

SBCR har en lång tradition av samarbete inom framför allt Norden genom Nordiska föreningen för Pediatrisk Hematologi och Oncologi (NOPHO). Samverkan består dels av gemensam utveckling av behandlingsprogram (protokoll och behandlingsstudier) samt gemensamma forskningsprojekt. Det finns också planer på en gemensam forskningsansats för att samla erfarenheter motsvarande SBCR för hela Norden i ett forskningsprojekt (NOPHO-CARE).

Datavalidering och täckningsgrad

Data i registret valideras med jämna mellanrum av registeradministratörerna genom att använda kontrollmallar. Ingen validering (source-data verification) sker på barnonkologiska centra genom monitoreringsverksamhet. Kvalitetskontroll av data sker dock fortlöpande vid analys för rapportskrivning (t ex NOPHO-rapport) och i samband med forskningsprojekt. Vitalstatus uppdateras mot folkbokföringen årligen.

T ex täckningsgradskontroller för SBCR bör delas upp i två åldersintervall: Ett mellan 0 och 15 år, där så gott som 100%-ig täckning bör uppnås, då så gott som samtliga patienter bör vara kända på barnonkologiska centra och föremål för registrering. Undantag skulle kunna utgöras av patienter med kirurgiskt behandlad cancer, t ex melanom, där definitiv behandling ges lokalt och uppföljning inte anses behövas på barnonkologiskt centrum. Åldersintervallet 15-18 år har en betydligt lägre täckningsgrad, beroende på diversifiering av diagnos spektrum och en tydlig drift mot vuxenvärldens entiteter. Årliga täckningsgradskontroller utförs i samarbete med Cancerregistret. De patienter i åldersintervallet 0-15 år som finns registrerade i Cancerregistret, men inte i Svenska Barncancerregistret utgör ca 7% av det totala antalet patienter och ökar till 18% om patienter upp till 18 år vid diagnos inkluderas, vilket skulle tyda på en täckningsgrad om 93 respektive 82% för de olika åldersintervallen. Det visar sig dock att motsvarande siffra för patienter, som återfinns i Svenska Barncancerregistret, men inte i Cancerregistret motsvarar 8% av patienterna 0-15 år vid diagnos i Svenska Barncancerregistret medan den reciproka siffran är 7% för patienter 0-18 år vid diagnos. För att utröna den verkliga täckningsgraden har ett valideringsprojekt startats, där båda registrens

patienter skall valideras och även bortfall jämfört med patientregistret och dödsorsaksregistret analyseras.

Täckningsgradskontroll: https://www.socialstyrelsen.se/sok/?q=t%C3%A4ckningsgrad&t_dtq=true
2018-12-14

Tabell 2. Antal patienter/registreringar i de olika modular (diagnosålder 0-18 år) fram till 181231.

Eftersom några patienter får sekundär cancerutveckling kan patienter finnas i två modular, t ex primärt i ALL-modul och som andra registrering i AML eller VSTB-modul.

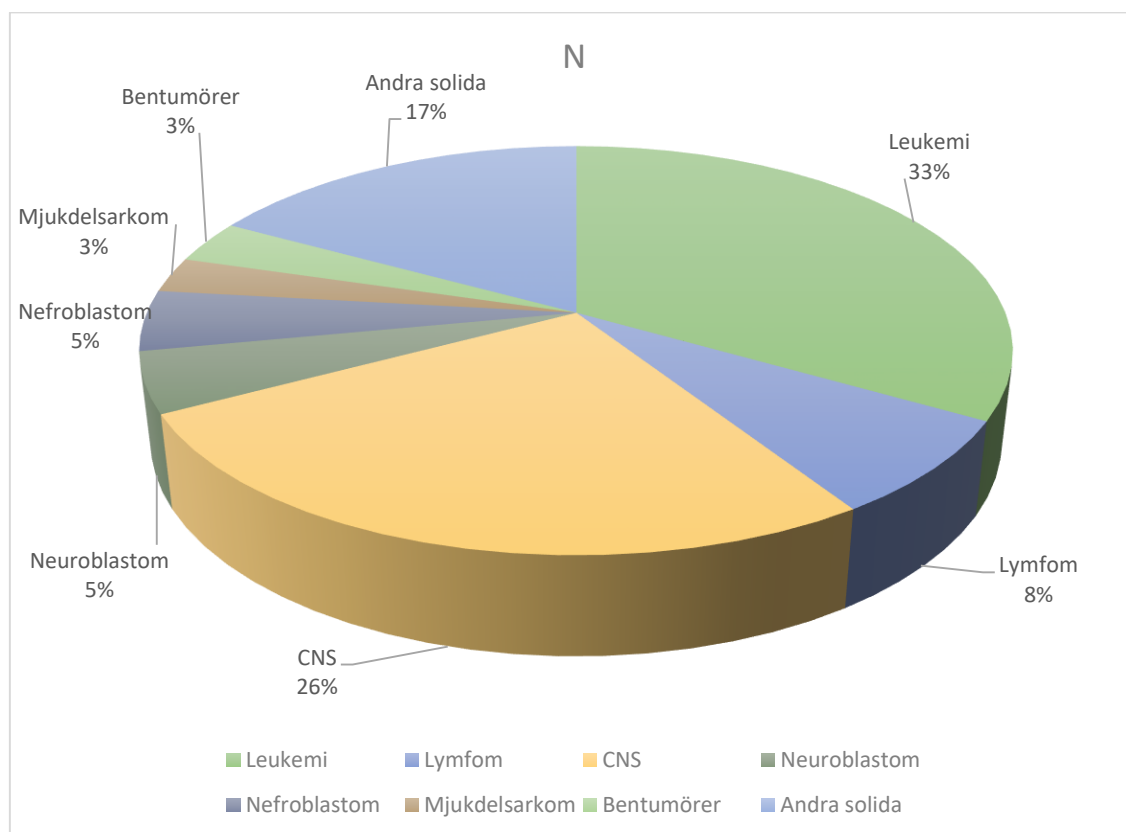
REGISTER	HELA CCEG/ NOPHO	SBCR
ALL + ALL08	7473	2781
AML	1754	538
VSTB	5610	4985
VCTB	3178	3176
KML	71	56
OTHER	810	306
TOTAL	18896	11842
RADTOX*		1004
SALUB*		3666

*Salub-registret innehåller patienter, som tidigare behandlats för barncancer och således också återfinns i de andra registren. Detsamma gäller för Radtox-registrets registreringar. Dessa delregister rekryterar delvis patienter retrospektivt, vilket innebär att patienter med nyligt diagnosdatum (t ex diagnosår 2018) blir underrepresenterade.

En betydande del av registreringarna i hela CCEG-registret är alltså utomsvenska. Det gäller leukemiregistreringarna, som huvudsakligen betingas av de gemensamma vårdprogram/behandlingsprotokoll som utvecklats inom NOPHO. På senare år har inom ALL-08 registret även registreringar av vuxenpatienter (18-45 år) tillkommit. I AML-registret förekommer förutom nordiska och baltiska registreringar också patienter från Belgien, Nederländerna, Hong Kong, Israel och Spanien.

Cytogenetik registret har under 2018 vidareutvecklats och anpassats för kommande ALLTogether protokollet. VCTB registret och dess variabler har under 2018 gått igenom i sin helhet och kompletterats med ett antal variabler. Man planerar att driftsätta det nya registret under våren 2019. I övrigt har en förstudie pågått som syftar till att förbereda flytten av registerplattform till INCA-plattformen.

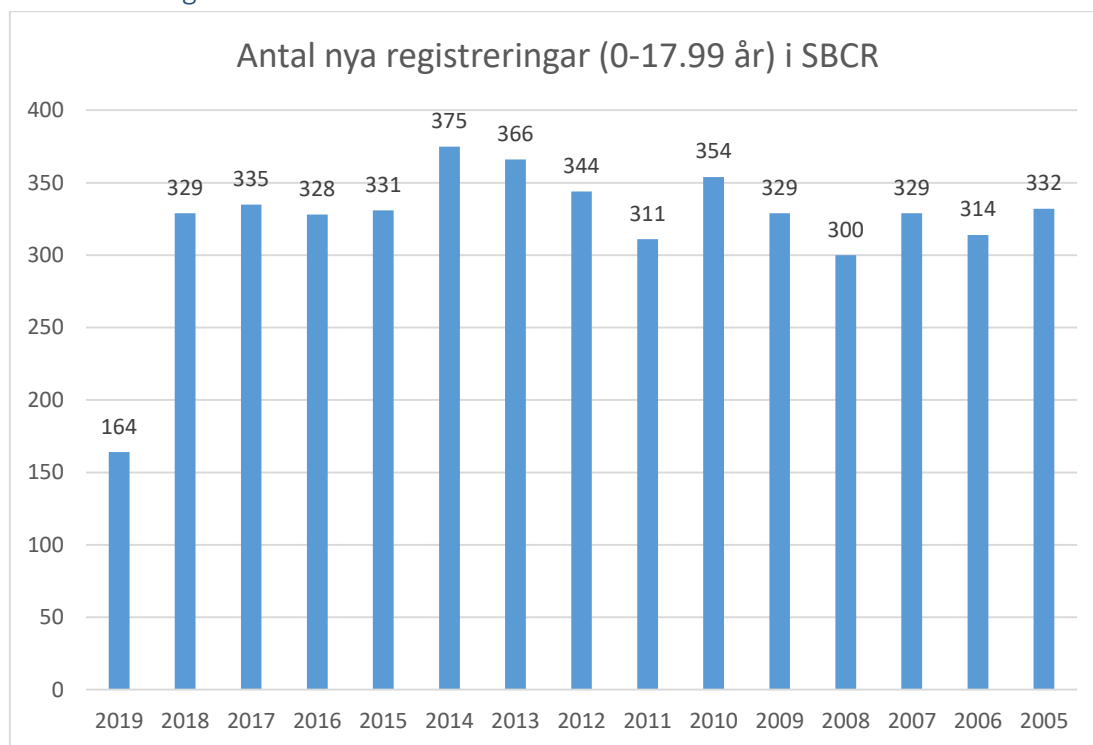
Figur 2. Fördelning mellan olika diagnoser i Svenska Barncancerregistret (sammanställning av data från ALL-modul (ALL/ALL-08), VCTB- och VSTB-modular (till 31.12.2018).



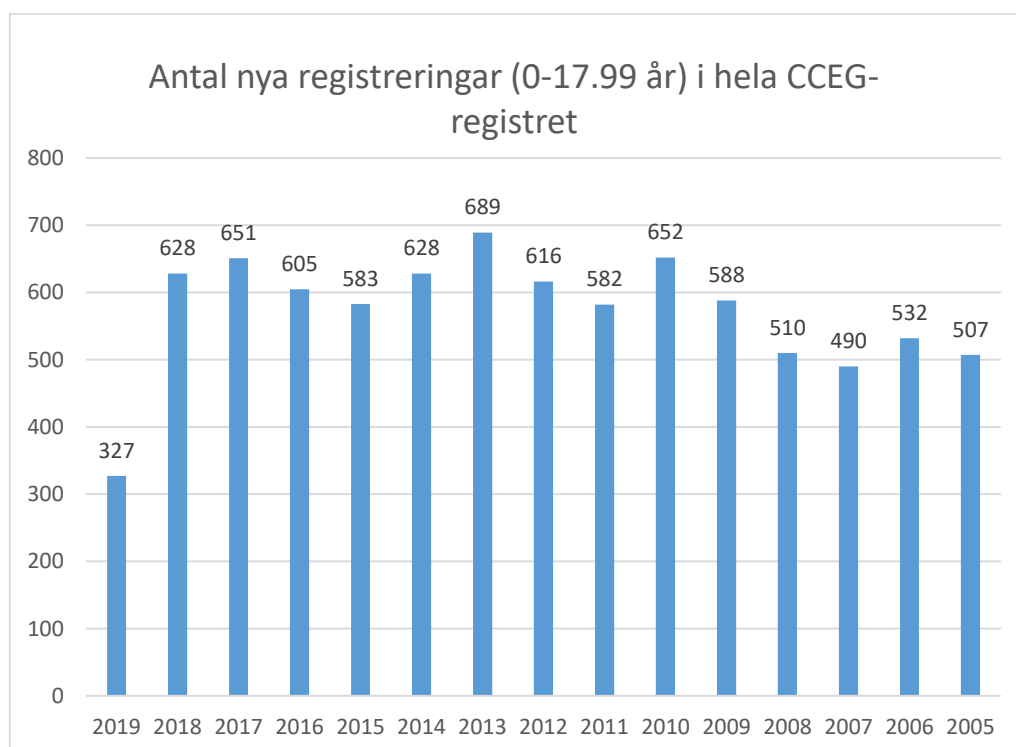
Bilden visar den procentuella fördelningen mellan olika barncancerdiagnoser. Med kännedom om vuxencancerspektrum, där epiteliala tumörer dominerar illustrerar diagrammet också de stora skillnader som finns i diagnosspektrum mellan barn och vuxna.

Tumörer i CNS och leukemier utgör en knapp tredjedel var och övriga solida tumörer (inklusive lymfom) drygt 40 % av alla maligniteter. Bland de solida tumörerna dominerar lymfom, embryonala tumörer och sarkom. Det relativt sett lilla totalantalet patienter i kombination med ett relativt stort antal diagnoser försvårar utvärdering för mindre enheter för enskilda diagnoser.

Figur 3. Antal patienter (diagnosålder 0-18 år) registrerade per år i Svenska Barncancerregistret och i hela CCEG.

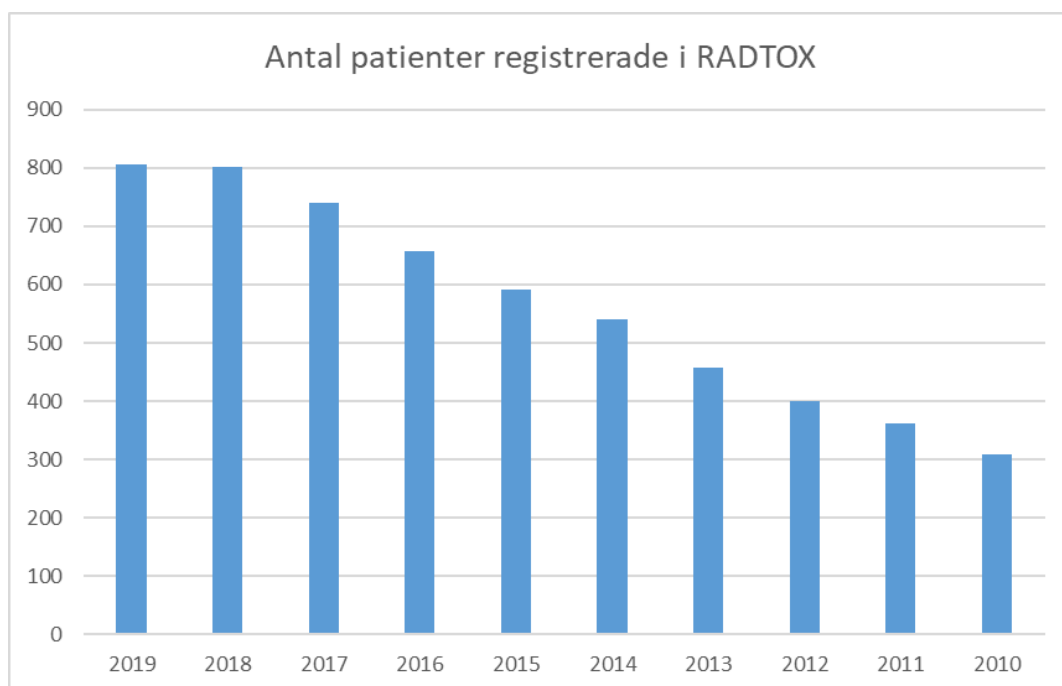


Antalet insjuknade/registrerade är förvånande konstant de senaste 10 åren med tanke på den ökande befolkningen. Den relativt låga incidensen ger stora variationer mellan enskilda år.

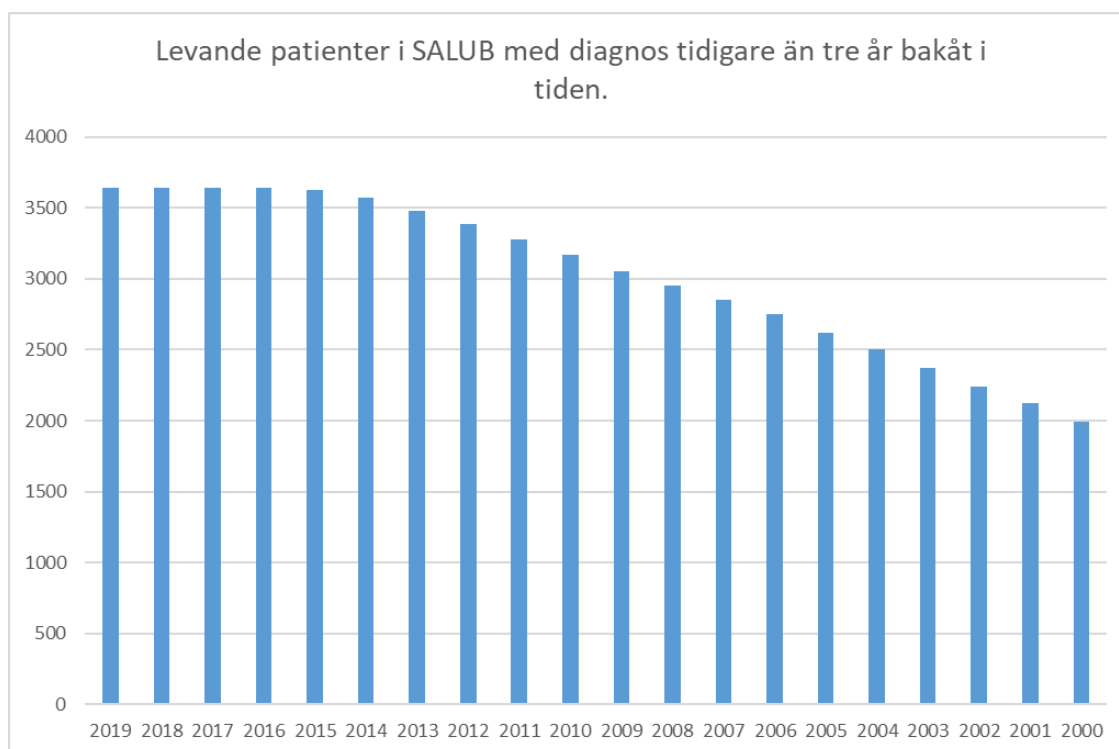


Det ökande antalet patienter efter 2009 i hela CCEG betingas fr a av tillskott av internationella registreringar inom leukemier.

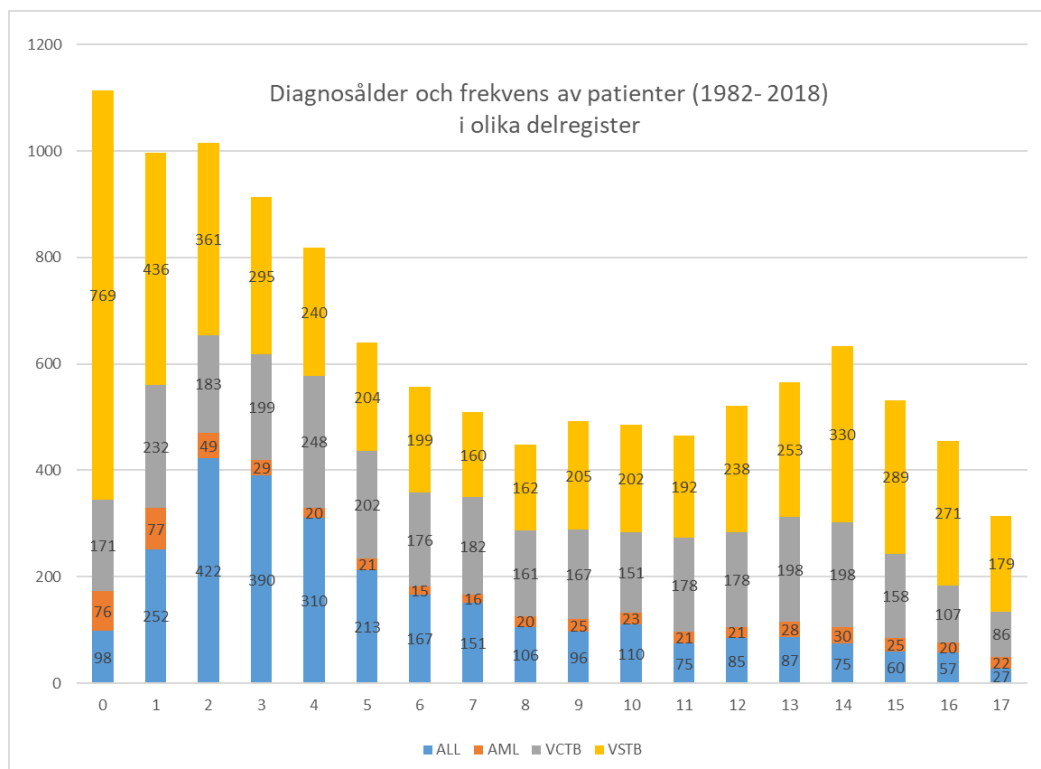
Figur 4. Antal patienter (diagnosålder 0-18 år) registrerade per år i Radtox (uppgifter om strålbehandling)



Figur 5. Antal patienter (diagnosålder 0-18 år) registrerade per år i SALUB (på seneffektkliniker)

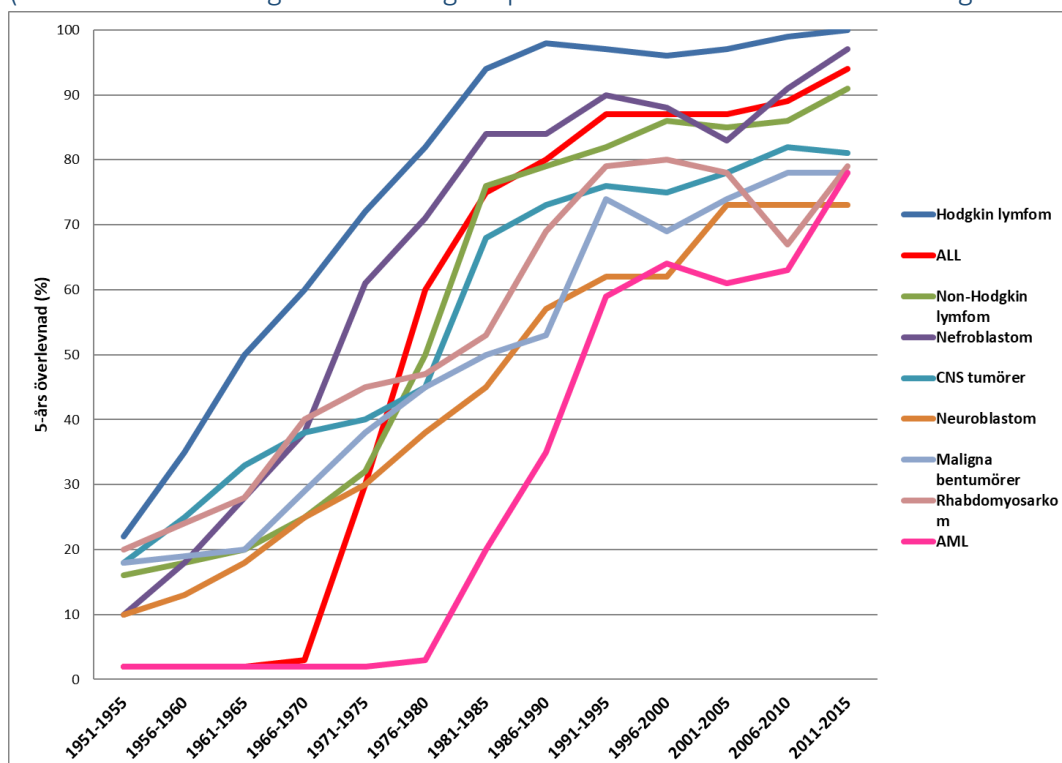


Figur 6. Antal patienter enligt diagnosålder i olika delregister.



Behandlingsresultat

Figur 7. Behandlingsresultat illustrerat som estimat för 5-års överlevnad över tidsperioder (data från Cancerregistret för tidigare perioder och Svenska Barncancerregistret från 1982).

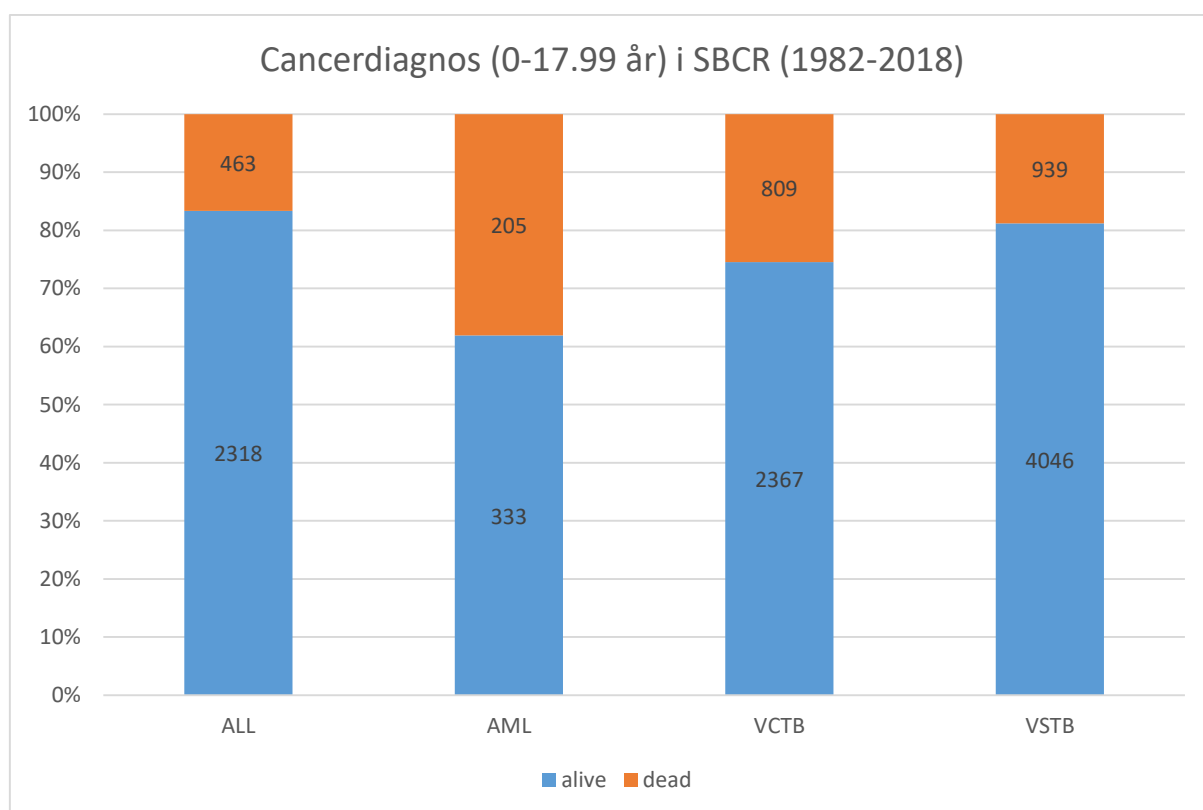


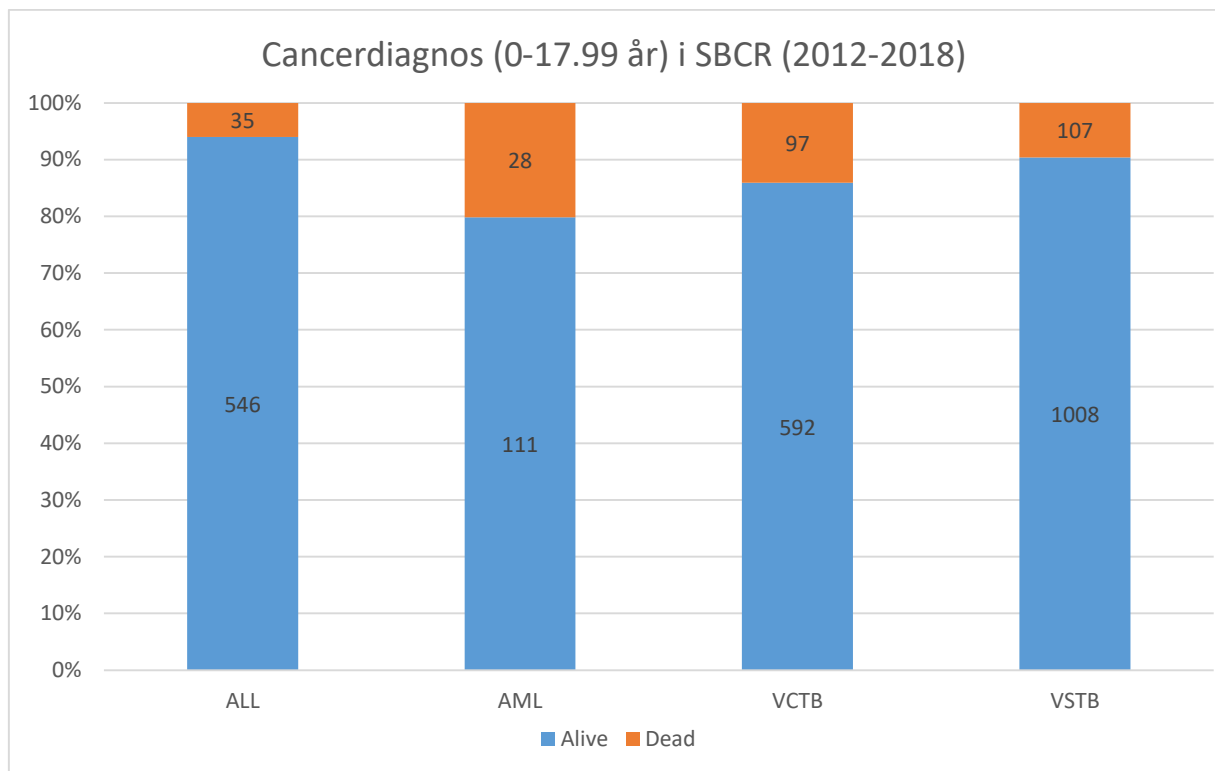
Grafen visar den dramatiska förbättringen som skett över tid, men också de uppenbart stagnerande resultaten de senaste 20 åren. Vissa diagnosgrupper har trots allt en fortsatt positiv utveckling.

Tidigare nedfall inom rhabdomyosarkom resulterade i ett landsomfattande projekt för att inventera risk-faktorer, given behandling och konformitet med vårdprogram/protokoll, initierat av VSTB och med registreringen i Svenska Barncancerregistret som bas. Resultaten visade det något förvånande resultatet att patienter under perioden 2001-2010 i större utsträckning haft mer avancerad sjukdom vid diagnos (Lychou SE, Gustafsson GG, Ljungman GE. Acta Paediatr. 2016, 105, 74-81). Detta har i sin tur lett till att man från VSTB började registrera ledtider till diagnos när det blev tillgängligt i registret. I den här bilden kan vi se att prognosen för rhabdomyosarkom igen har börjat förbättra sig.

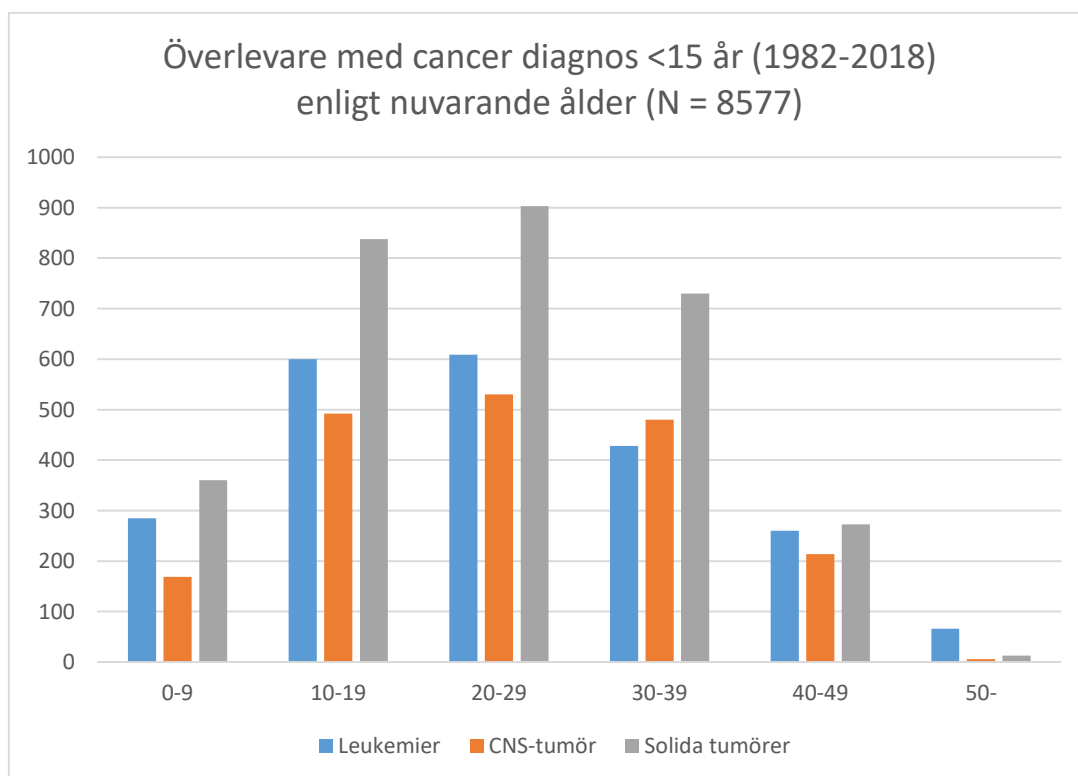
I Figur 7 kan man konstatera det samma som i grafen: antal överlevare inom båda leukemier (ALL, AML) har förökats ännu under de senaste åren.

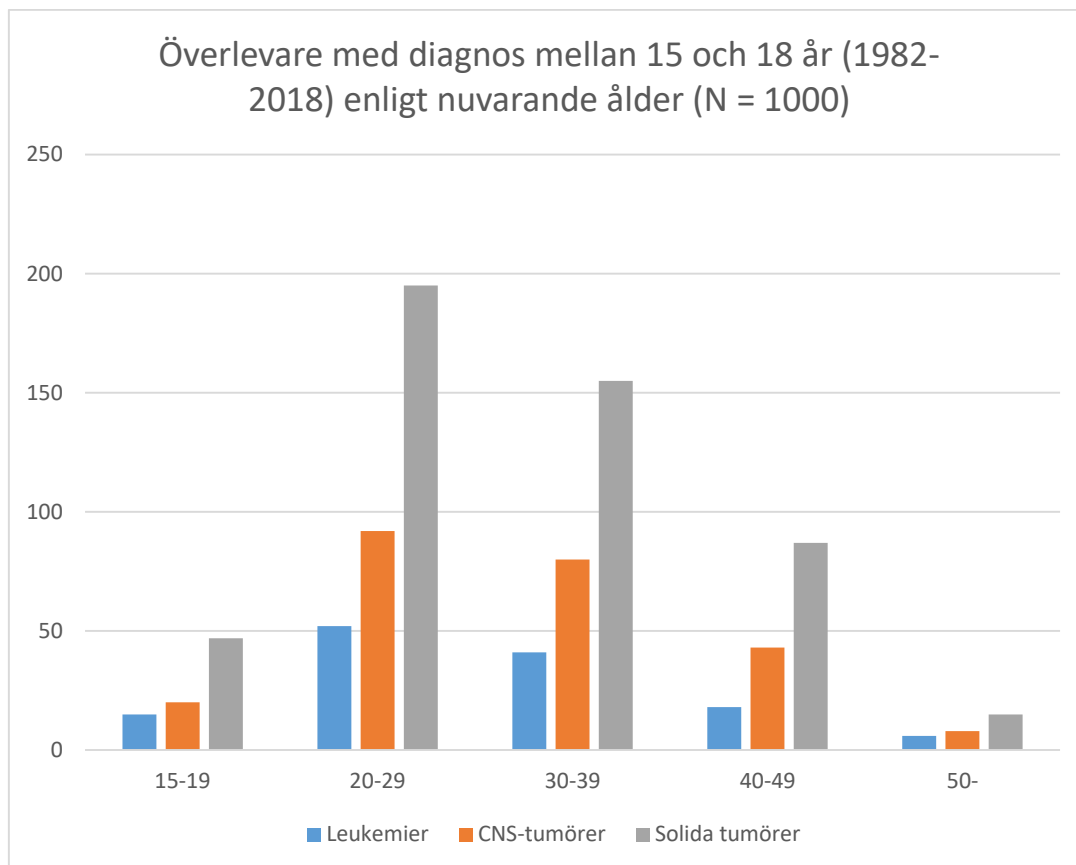
Figur 8. Antal levande och avlidna patienter (diagnosålder 0-18 år) i olika registergruppen (över hela registerperioden och under perioden med senaste leukemiaprotokollen) i SBCR





Figur 9. Antal överlevare i olika åldersklasser i SBCR (svenska patienter)





Graferna illustrerar hur gamla överlevarna från barncancerbehandlingen blivit idag (30 augusti 2019). Det finns sammanlagt minst 9577 överlevare, som haft en primär registrering i Svenska Barncancerregistret, varav nästan 2/3 del (6714) är över 20 år gamla, och 115 minst 50 år gamla.

Siffrorna är sannolikt inte fullständiga då registreringen förmodligen inte var komplett från början av registrets rekryteringstid i början av 1980-talet. Ett litet bortfall utgör också saknade /felaktiga personnummer vilket utgör ett hinder för kontroll mot befolkningsregistret.

Barncanceröverlevare är en växande grupp i samhället. Andelen leukemiöverlevare är fortfarande lägre i de högre åldersgrupperna, men kommer att öka.

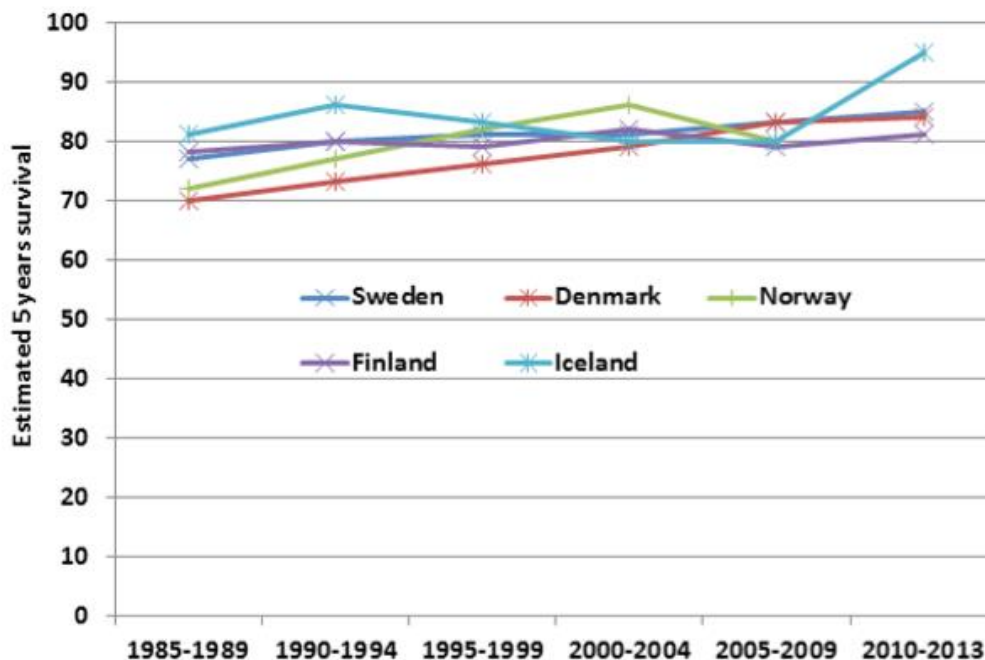
Hur stor andel av överlevarna som är i behov av fortsatt uppföljning kommer erfarenheterna från seneffektutredningarna, som är på väg att byggas upp, att visa. Ökande registrering i Salub-registret förväntas bidra med underlag för denna bedömning.

Alla överlevare har inte ett fortsatt vårdbehov, men samtliga överlevare har rätt till och skall erbjudas det "survivorship passport" (sammanfattning av barncancerbehandling med uppföljningsrekommendationer), som genereras i Salub-registret. Tillgång till denna behandlingssammanfattning är ett konkret exempel på registeranvändning/nytta i den kliniska vardagen.

Användbara data

Exempel på användning av registerdata från NOPHO-rapporten

Överlevnad i barncancer (solida tumörer och hjärn tumörer) – jämförelse mellan de Nordiska länderna



Behandlings resultat i Danmark har förbättrat sig mest under registreringstiden. Tyvärr, data från Norge saknas efter 2010.

Kvalitetskontroll - Följsamhet till behandlingsprotokoll för ALL (NOPHO-rapport)

Table 6. Protocol adherence - Final risk-group (patients 1-17 years)

Admin\RG	RG=SR	RG=IR	RG=HR-chemo	RG=HR-HSCT	Total
Admin=SR	910	9	0	0	919
Admin=IR	15	633	3	6	657
Admin=HR	2	9	181	85	277
Other	4	5	0	1	10
Total	931	656	184	92	1863 ¹

¹16 patients died during induction and two patients in addition were not eligible for risk group assignment.

Protocol adherence: Risk group = Administered (RG = Adm): $910+633+181+85/1863$ (97.1%).

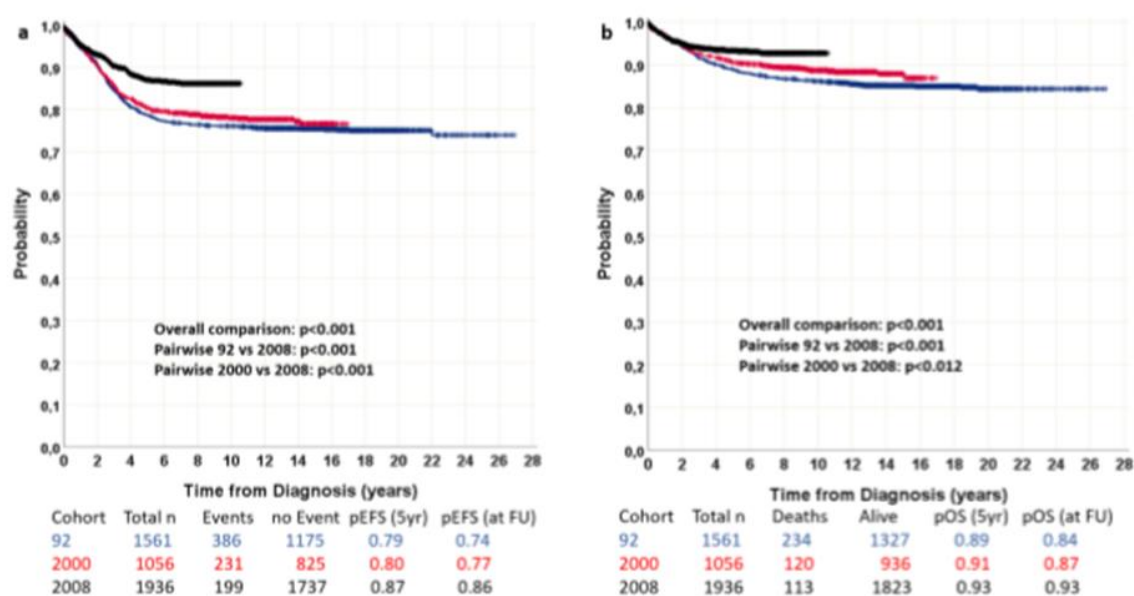
Table 7. Protocol adherence - Final risk-group (patients 18-45 years)

Admin\RG	RG=SR	RG=IR	RG=HR-chemo	RG=HR-HSCT	Total
Admin=SR	67	5	1	0	73
Admin=IR	6	123	0	1	130
Admin=HR	0	8	76	55	139
Other	1	5	0	2	8
Total	74	141	77	58	350 ¹

¹Three patients died during induction

Protocol adherence: RG = Adm: $67+123+76+55/350$ (91.7%).

Behandlingsresultat för ALL (NOPHO-rapport 2019)



Båda EFS och OS har förbättrats sig ännu med nuvarande NOPHO-ALL2008 protokoll.

Behandlingsresultat för barn med Downs syndrom och ALL

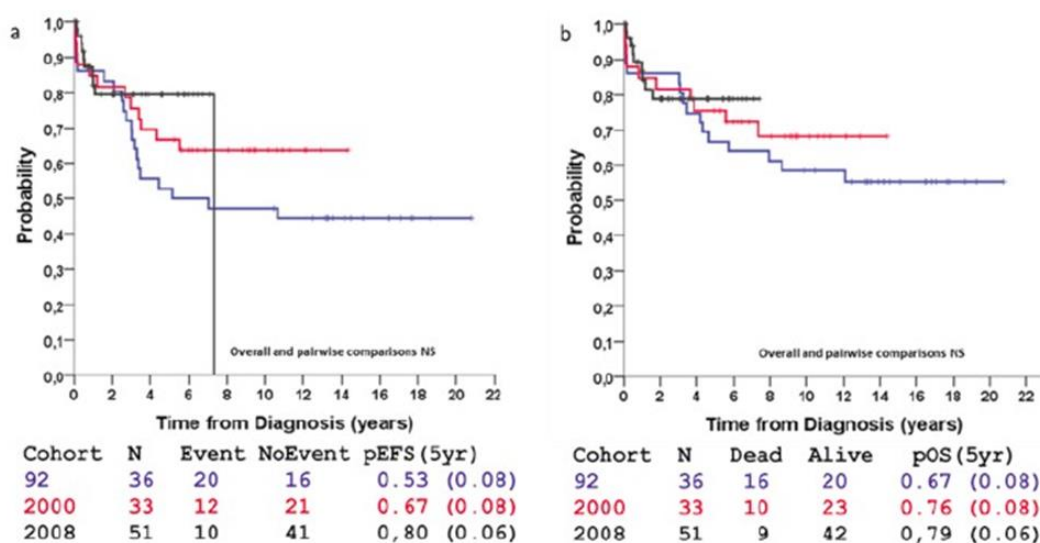
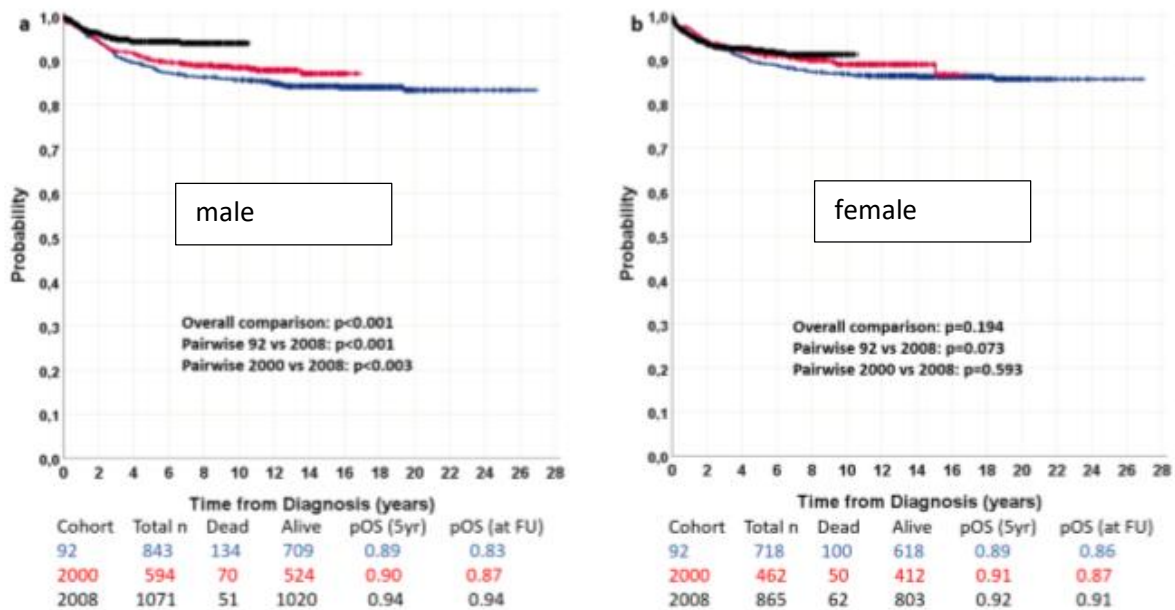


Figure 3. Outcome of patients with Down syndrome in NOPHO ALL-92, ALL-2000 and ALL-2008 protocols. a. Event-free survival b. Overall survival.

Behandlingsresultaten för barn med Downs syndrom är fortfarande sämre än för barn utan Down. Detta beror dels på sjukdomens biologi, där Down-barnen i mycket mindre omfattning har genetiska förändringar associerade med god prognos och betydligt oftare specifika genetiska förändringar (bl a JAK2-mutation), som i sig medför försämrade förväntad överlevnad. Därutöver har Down-barnen en specifik överkänslighet för vissa cytostatika, vilket leder till såväl ökad risk för toxicitet och behandlingsrelaterad mortalitet, som till dossänkningar och ökad risk för återfall att detta skäl.

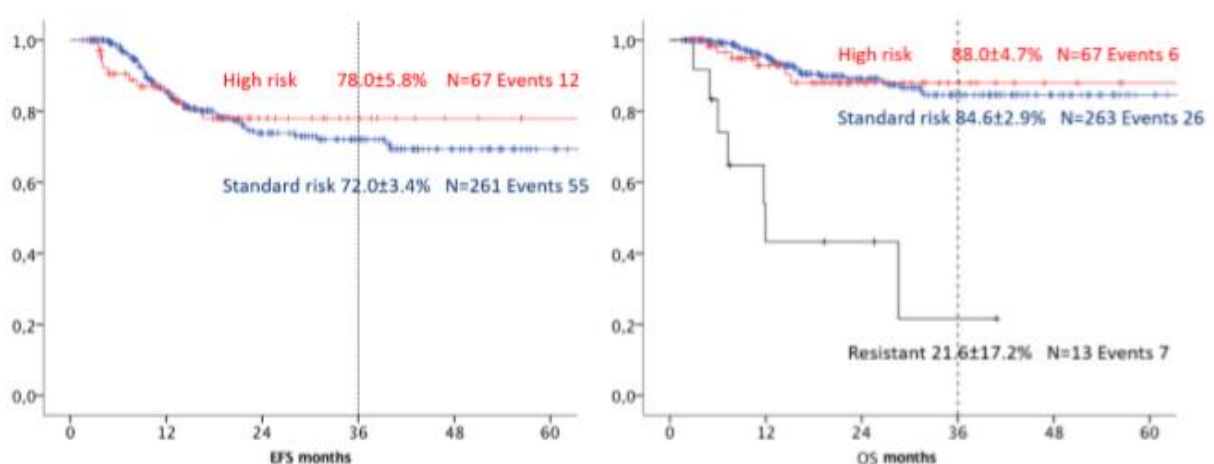
Behandlingsresultat för ALL (NOPHO-rapport 2019) enligt kön



Ett nytt intressant fynd var att förbättring i behandlingsresultat under åren inte har varit likadant mellan kön. Pojkar har tidigare haft lite värre resultat men dem har fått även mera nytta av de nyaste protokoll.

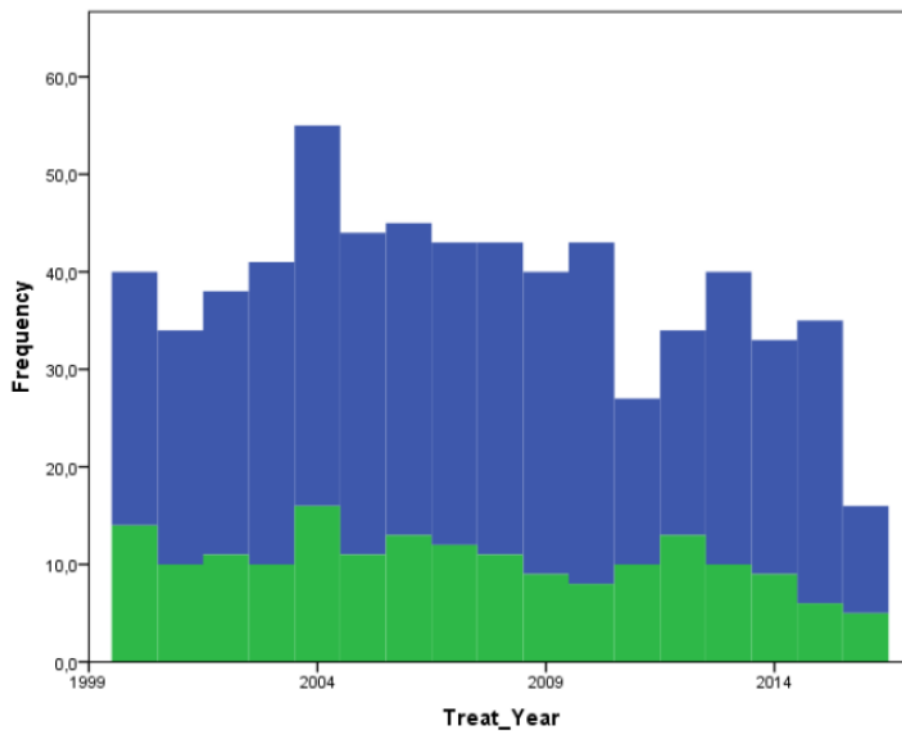
ALL-registrer på CCEG har visat sig att vara en värdefull källa för kvalitets kontroll och leukemi forskning i NOPHO-länder. Register med reguljär uppdatering och central utvärdering av alla patienter garanterar hög datakvalitet.

Behandlingsresultat för AML (NOPHO-rapport 2019) enligt riskgrup

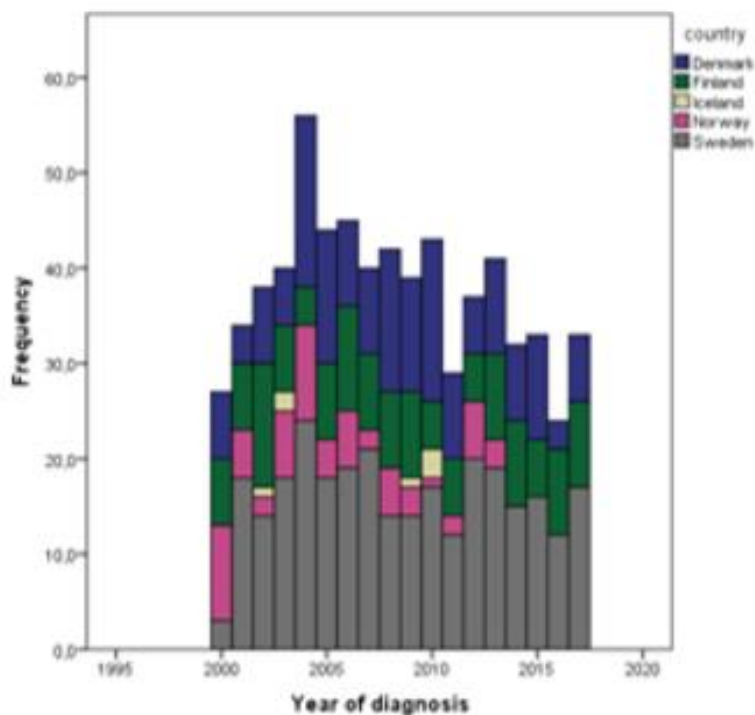


Tre års estimate för EFS (vänster) och OS (höger) visar nästan jämn i båda riskgruppen. Resultatet bekräftar att det nya stratifierings system visar sig att fungera optimalt.

Registrering av non-Hodgkin fall i Norden 2000-2017



Blå=pojkar,
Grön=flickor.



Frekvens av NHL-diagnoser i olika
NOPHO-länder

Det finns förmodligen ett bortfall av registreringar det senaste årtiondet. Det kan bero på att registrering från övriga nordiska länder har ifrågasatts av legala och administrativa skäl, då det numera inte finns ett gemensamt nordiskt behandlingsprotokoll, som motiverar registreringen. Under 1990-talet fanns det gemensam nordisk behandling.

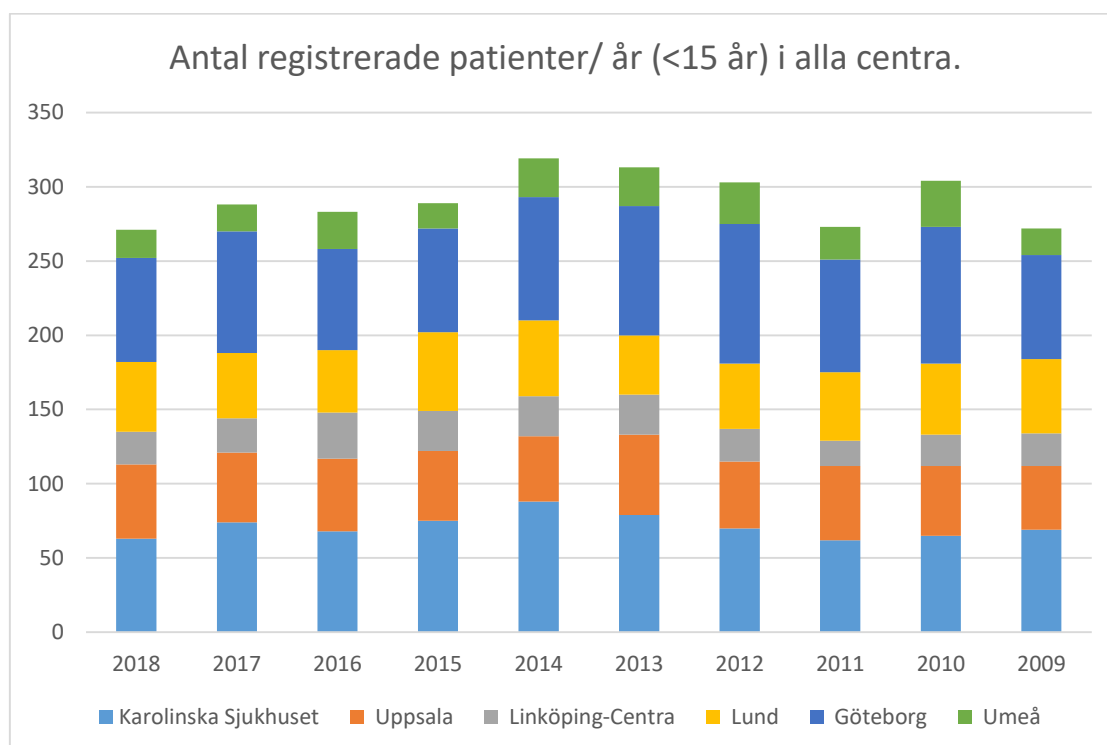
Kommentar angående datas användbarhet

På barncancersjukdomarnas sällsynthet kommer relevanta nivåer för jämförelser ofta att ligga på relativt sett högre nivå än för folksjukdomar. Rapporter av sammanfattande karaktär, t ex NOPHO-rapporten innebär möjligheter till avstämning av svenska data mot övriga Norden eller Nordiska data mot allmänt publicerade data från resten av världen. Det ger också möjlighet att samla ihop data på sällsynta sub-grupper från t ex ALL-populationen (exemplet Downs syndrom ovan) för sammanställningar, som mycket sällan framkommer i publicerade material.

Det stora antalet diagnoser innebär tyvärr ett mycket lågt antal fall per deltagande barnonkologiskt centrum. Detta tillsammans med en mycket heterogen behandling innebär att mätning av generisk kvalitet, t ex komplikationer i form av infektionsfrekvens eller kirurgiska komplikationer kostar oproportionerligt mycket att samla in utan att man erhåller rimligt säkra data.

Automatisk insamling av data via journalsystem är önskvärd, men har bedömts ogenomförbar innan flytt till större registerplattform (INCA). I stället drivs huvuddelen av förbättringsarbetet som forskningsstudier, vilket också återspeglas i hög forskningsaktivitet (se publikationslista).

För att göra data mer tillgängliga har vi nu fått i drift en förenklad rapportfunktion (REGSTAT) där enklare statistik visas upp. Tabeller med resultat kan både visas upp, men selektion av patienter för direkt export till statistik-applikation är också möjlig. Sektionschefer/verksamhetschefer på barnonkologiska centra har nu tillgång till dessa utökade möjligheter. Man kan nu säga att i SBCR vi har möjlighet (med det nya REGSTAT funktionaliteten) att även få några jämförelser inom landet gällande t.ex frekvens av nya patienter/år (se bilden nedan)



Aktiviteter 2018-2019

1. Svenska Barncancerregistret (SBCR) har planerat en flytt från den egenutvecklade registrerings plattform till den av RCC drivna INCA-plattformen under flera år. Detta är den viktigaste strukturella förändringen av SBCR:s verksamhet hittills. En kontraktsmässig överenskommelse mellan KI och RCC har säkrats nu i slutet av 2018. En konkret plan för utveckling på INCA-plattformen blev färdig på våren 2019. Först skall modul VCTB flyttas som en pilot till INCA.
2. Seneffektmodul (SALUB) samt registrering av sammanfattning av barncancerbehandling ("survivorship passport") skall samordnas med lokal registrering av cancerbehandling och seneffekter i register från region Syd (BoRiSS). Strukturen är liknande, men inte identisk och det krävs anpassning av SALUB-registreringen för att kunna dra nytta av den omfattande kohort av patienter som redan finns lokalt registrerade i BoRiSS. En omfattande anpassning av SALUB-modul krävs för att BoRiSS-patienterna skall kunna adderas. Denna anpassning planeras bli den största strukturella förändringen som görs i samband med flytten till INCA-plattformen (se ovan). Detta arbete har pågått under den perioden.
3. Cytogenetikdatabasens flytt från lokal databas i Umeå till SBCR registreringsplattform har nu slutförts. Plattformen är färdigutvecklad och nyregistrering har börjat. Flyttet av historiska data är på gång. Eftersom databasen kommer att användas som en auxillär resurs i pågående AML- och kommande ALL- kliniska studier kan denna del av registret inte vara med i flytten till INCA från början.
4. Implementering av den modell för legal samexistens mellan kvalitetsregister och klinisk studie som tidigare utarbetats kommer att revideras och utvecklas i samråd med juridisk expertis. Målet är att både få en fungerande samexistens mellan befintliga forskningsdatabaser och SBCR som kvalitetsregister, att underlätta flytten till INCA-databasen, men även att utvidga den nordiska registreringen av såväl solida tumörer, CNS-tumörer som leukemier till ett allnordiskt forskningsprojekt (NOPHO-CARE).
5. Samarbetet med Socialstyrelsens registerservice har påbörjats i ett forskningsprojekt, som syftar till att detaljstudera täckningsgrad i de båda registren. I upprepade rutinmässiga mätningar har åldersgruppen 0-15 år ett bortfall i SBCR på 8%, medan Cancerregistrets "bortfall" jämfört med SBCR uppgått till 9%. Projektet avser att validera registreringen, etablera kriterier för registrering (i SBCR och möjligen också i Cancerregistret) och undersöka om patienter som undgår registrering har speciella särdrag eller annorlunda prognos än oregistrerade. Etiskt tillstånd finns och initiala data har utväxlats mellan SBCR och Socialstyrelsen. Analysfas har inte ännu börjat beroende på personal brist under året 2018.
6. Inrapporteringen till registret av ledtider (tid för symtomdebut, första vårdkontakt, remiss till radiologi/provtagning/barnonkologiskt centrum och start av behandling) samt kvalitetsparametrar för barnonkologisk vård - tillgång till: a) klinisk prövning, b) vårdprogram för omhändertagande (protokoll) med registrering i observationsstudie c) vårdprogram för omhändertagande (protokoll) utan registrering i observationsstudie d) inget vårdprogram, har skett för VCTB (CNS-tumörer) och har påbörjats också för solida tumörer (VSTB).

7. Ett arbete påbörjades under hösten 2018 för att harmonisera SBCR ytterligare med berörda biobanker. Detta planerar man att slutföra under hösten 2019.
8. Ny registerhållare och registerkordinator började 20190101.
9. Patientrapporterade mått (PROM), är en viktig del av registreringsverksamheten, som också drivits i projektform av SBCR (PedsQL och SF-36 används i slutet av behandling för både ALL och AML). I projektform drivs validering av PROMIS-plattformen för barncancer, mest aktivt av leukemigruppen SBLG. Styrgruppen är också i färd med att inventera nya mått på livskvalitet att implementera på andra tumörgrupper. Efter flytt till INCA kommer förhoppningsvis PROM-registreringen att kunna integreras dels i SBCR, dels som en av många viktiga mätpunkter för utvärdering av vården, t ex inom värdebaserad vård.
10. Publicering av sammanställda behandlingsdata samt arbete från nordiska arbetsgrupper inom NOPHO-samarbetet har skett genom den årliga "Report on Epidemiologic and Therapeutic results from Registries and Working Groups" ("NOPHO-rapporten") inför NOPHO:s årsmöte i Ålborg, maj 2019.
11. Samarbetet mellan de nordiska länderna avseende leukemier har varit mycket fruktsamt och har bl a lett till utvecklingen av gemensamma behandlingsprotokoll och behandlingsstudier. Samma utveckling har inte setts avseende solida tumörer och CNS-tumörer. Vi har tidigare inventerat NOPHO:s registrering av solida tumörer, men då dessa aldrig varit föremål för gemensamma behandlingsstudier är rättsläget oklart avseende de utländska registreringarna av övriga tumörformer som kvalitetsregister. Inventering av detta genom ett gemensamt nordiskt möte har resulterat i att man för detta ändamål behöver skapa ett forskningsprojekt (NOPHO-CARE). Etikprövningstillstånd är nu färdigt.

Planer för 2019 -2020

Med anledning av den personalomsättning som SBCR har haft under 2018 har utvecklingen avstannat en del av förklarliga skäl. Utöver arbetet med att få den nya organisationen på plats kommer verksamheten ha fokus på att:

- Ta fram en ny och fristående hemsida för SBCR (utveckling nästan färdigt).
- Fortsätta arbetet med att byta plattform
- Tydliggöra SBCR:s strategi
- Tydliggöra SBCR:s styrdokument

Stora resurser kommer att läggas på den planerade flytten till INCA-plattformen. En förstudie har skett under hösten 2018 och strategiska ställningstaganden har tagits (Styrgruppsmötet 190410). Dessa ställningstaganden rör bl.a. i vilken ordningen utveckling av delregister och flytt av registerdata ska ske på INCA. Beslutet var att VCTB-registret (hjärntumör) ska köras som pilotprojekt/pilotregister på INCA. Därefter flyttar RADTOX och SALUB. VSTB är nästa på hösten 2020. Ett viktigt beslut var att alla variabler i alla delregistre ska SNOMED-CT mappas före flyttet till INCA. Processen kräver mycket

arbetstid och förutsättningen är att både registerhållare och en kliniker från respektive vårdplaneringsgrupp arbetar tillsammans med projektet.

Cytogenetikdatabasens historiska data flyttas in på den nyutvecklade del av registret som avser genetiska förändringar i blastceller för patienter med leukemi.

Nyt behandlingsprotokoll för ALL (A2G) förutsätter att SBCR bygger en ny MRD-databas samt anpassar ALL-registret till A2G rapportering (Castor-NOPHO koppling).

Det nordiska samarbetets forskningsprojekt (NOPHO-CARE) för registrering av samtliga tumörformer i Norden fortgår efter etikprövning och registret ämnar fortsätta samarbetet med nordiska samarbetspartners för att ytterligare öka registrets möjligheter till adekvata kvalitetsjämförelser. Data kommer för den svenska delen att behöva flyttas från SBCR:s kvalitetsdel till forskningsprojektets samlade databas. Ny utveckling av databaset börjar i 2020.

Samarbetet med Socialstyrelsens registerservice fortsätter i det valideringsprojekt som nämns ovan. Projektet avser att validera registreringen, etablera kriterier för registrering (i Svenska Barncancerregistret och möjligen också i Cancerregistret) och undersöka om patienter som undgår registrering har speciella särdrag eller annorlunda prognos än oregrerade. Projektet fortsätter i november 2019.

I inrapporteringen till registret har nedanstående variabler börjat samlas in prospektivt för såväl CNS-tumörer (juni 2019) som solida tumörer. Dessa variabler kommer att ligga till grund för rapportfunktion till deltagande centra som skall visa upp följande processmått när det är tekniskt möjligt (och data finns registrerade):

Utveckling av tillgänglighet och följsamhet med deltagande i:

- klinisk prövning
- vårdprogram för omhändertagande (protokoll) med registrering i observationsstudie
- vårdprogram för omhändertagande (protokoll) utan registrering i observationsstudie
- inget vårdprogram

Utveckling av mätning av tid för (och differenser mellan = ledtider):

- symtomdebut
- första vårdkontakt
- remiss till radiologi/provtagning som lett till diagnos
- remiss till barnonkologiskt centrum
- (diagnostidpunkt – finns redan registrerad)
- (datum för start av behandling – finns redan registrerad)

För seneffektregistreringen planeras:

- tillgänglighet till seneffekttagning för överlevare av barncancer,
- andel patienter som uppfyllt 18 års ålder som erhållit "survivorship passport".

Infrastruktur för denna inrapportering finns utvecklad.

Forskningsaktivitet och publikationer 2018

SBCR har beviljat 5 utlämnade av data till forskningsprojekt samt lämnat ut data till 5 förfrågningar under 2018. Vidare har 21 vetenskapliga artiklar publicerats där data från SBCR ingått. På NOPHO:s årsmöte 2018 i Vilnius var 18 abstrakts helt eller delvis baserad på data från SBCR. Publicering av sammanställda behandlingsdata samt arbete från nordiska arbetsgrupper inom NOPHO-samarbetet har skett genom den årliga "Report on Epidemiologic and Therapeutic results from Registries and Working Groups" ("NOPHO- rapporten") inför NOPHO:s årsmöte i Vilnius, juni 2018.

Vetenskaplig produktion helt eller delvis baserad på data från registret publicerat under 2018 (21 artiklar):

Banerjee JS, Heyman M, Palomäki M, Lähteenmäki P, Arola M, Riikonen PV, Möttönen MI, Lönnqvist T, Taskinen MH, Harila-Saari AH. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Risk Factors and Impact on the Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Nordic Protocols. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Jan;40(1):e13-e18. doi: 10.1097/MPH.0000000000001009.

Tulstrup M, Frandsen TL, Abrahamsson J, Lund B, Vettenranta K, Jonsson OG, Marquart HVH, Albertsen BK, Heyman M, Schmiegelow K. Individualized 6-mercaptopurine increments in consolidation treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: A NOPHO randomized controlled trial. *Eur J Haematol*. 2018 Jan;100(1):53-60. doi: 10.1111/ejh.12979.

Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, Schmiegelow K, Pauley JL, Bleyer A, Widemann BC, Askenazi D, Bergeron S, Shirali A, Schwartz S, Vinks AA, Heldrup J. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist*. 2018 Jan;23(1):52-61. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0243.

Borssén M, Nordlund J, Haider Z, Landfors M, Larsson P, Kanerva J, Schmiegelow K, Flaegstad T, Jónsson ÓG, Frost BM, Palle J, Forestier E, Heyman M, Hultdin M, Lönnerholm G, Degerman S. DNA methylation holds prognostic information in relapsed precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Epigenetics*. 2018 Mar 5;10:31. doi: 10.1186/s13148-018-0466-3. eCollection 2018.

Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, Klausen TW, Jónsson ÓG, Palk K, Pruunsild K, Quist-Paulsen P, Vaitkeviciene G, Vettenranta K, Åsberg A, Frandsen TL, Marquart HV, Madsen HO, Norén-Nyström U, Schmiegelow K. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2018 Mar;32(3):606-615. doi: 10.1038/leu.2017.265.

Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, Forestier E, Frandsen TL, Hellebostad M, Lähteenmäki P, Jónsson ÓG, Myrberg IH, Heyman M; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) ALL Relapse Working Group. Treatment-related mortality in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Apr;65(4). doi: 10.1002/pbc.26909.

Mogensen PR, Wolthers BO, Grell K, Schmiegelow K, Frandsen TL. Association between body mass index and pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Aug;65(8):e27071. doi: 10.1002/pbc.27071. Epub 2018 Apr 18.

Rank CU, Toft N, Tuckuviene R, Grell K, Nielsen OJ, Frandsen TL, Marquart HVH, Albertsen BK, Tedgård U, Hallböök H, Ruud E, Jarvis KB, Quist-Paulsen P, Huttunen P, Wartiovaara-Kautto U, Jónsson ÓG, Trakymiene SS, Griškevičius L, Saks K, Punab M, Schmiegelow K. Thromboembolism in

Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of NOPHO ALL2008 Protocol Treatment in Patients 1-45 Years. *Blood*. 2018 Apr 16. pii: blood-2018-01-827949. doi: 10.1182/blood-2018-01-827949.

Løhmann DJA, Asdahl PH, Abrahamsson J, Ha SY, Jónsson ÓG, Kaspers GJL, Koskenvuo M, Lausen B, De Moerloose B, Palle J, Zeller B, Hasle H. Associations between neutrophil recovery time, infections and relapse in pediatric acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 May 21:e27231. doi: 10.1002/pbc.27231.

Espersen ADL, Noren-Nyström U, Abrahamsson J, Ha SY, Pronk CJ, Jahnukainen K, Jónsson ÓG, Lausen B, Palle J, Zeller B, Palmqvist L, Hasle H. Acute myeloid leukemia (AML) with t(7;12)(q36;p13) is associated with infancy and trisomy 19: Data from Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO-AML) and review of the literature. *Genes Chromosomes Cancer*. 2018 Jul;57(7):359-365. doi: 10.1002/gcc.22538.

Moell J, Svenningsson A, Af Sandeberg M, Larsson M, Heyman M, Harila-Saari A, Nilsson A. Early central line-associated blood stream infections in children with cancer pose a risk for premature catheter removal. *Acta Paediatr*. 2018 Jun 4. doi: 10.1111/apa.14432.

Vonasek J, Asdahl P, Heyman M, Källén K, Hasle H. Late mortality and morbidity among long-term leukemia survivors with Down syndrome: A nationwide population-based cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Sep;65(9):e27249. doi: 10.1002/pbc.27249.

Mogensen SS, Harila-Saari A, Mäkitie O, Myrberg IH, Niinimäki R, Vestli A, Hafsteinsdóttir S, Griškevičius L, Saks K, Hallböök H, Retpen J, Helt LR, Toft N, Schmiegelow K, Frandsen TL; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) group. Comparing osteonecrosis clinical phenotype, timing, and risk factors in children and young adults treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Oct;65(10):e27300. doi: 10.1002/pbc.27300.

Mogensen H, Modig K, Tettamanti G, Erdmann F, Heyman M, Feychting M. Survival After Childhood Cancer-Social Inequalities in High-Income Countries. *Front Oncol*. 2018 Oct 31;8:485. doi: 10.3389/fonc.2018.00485. eCollection 2018.

Hrusak O, de Haas V, Stancikova J, Vakrmanova B, Janotova I, Mejstrikova E, Capek V, Trka J, Zaliava M, Luks A, Bleckmann K, Möricke A, Irving J, Konatkowska B, Alexander TB, Inaba H, Schmiegelow K, Stokley S, Zemanova Z, Moorman AV, Rossi JG, Felice MS, Dalla-Pozza L, Morales J, Dworzak M, Buldini B, Basso G, Campbell M, Cabrera ME, Marinov N, Elitzur S, Izraeli S, Luria D, Feuerstein T, Kolenova A, Svec P, Kreminska O, Rabin KR, Polychronopoulou S, da Costa E, Marquart HV, Kattamis A, Ratei R, Reinhardt D, Choi JK, Schrappe M, Stary J. International cooperative study identifies treatment strategy in childhood ambiguous lineage leukemia. *Blood*. 2018 Jul 19;132(3):264-276. doi: 10.1182/blood-2017-12-821363. Epub 2018 May 2.

Modvig S, Madsen HO, Siitonen SM, Rosthøj S, Tierens A, Juvonen V, Osnes LTN, Vålerhaugen H, Hultdin M, Thörn I, Matuzeviciene R, Stoskus M, Marincevic M, Fogelstrand L, Lilleorg A, Toft N, Jónsson OG, Pruunsild K, Vaitkeviciene G, Vettenranta K, Lund B, Abrahamsson J, Schmiegelow K, Marquart HV. Minimal residual disease quantification by flow cytometry provides reliable risk stratification in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2018 Dec 14. doi: 10.1038/s41375-018-0307-6.

Tulstrup M, Grosjean M, Nielsen SN, Grell K, Wolthers BO, Wegener PS, Jonsson OG, Lund B, Harila-Saari A, Abrahamsson J, Vaitkeviciene G, Pruunsild K, Toft N, Holm M, Hulegårdh E, Liestøl S, Griškevičius L, Punab M, Wang J, Carroll WL, Zhang Z, Dalgaard MD, Gupta R, Nersting J, Schmiegelow K. NT5C2 germline variants alter thiopurine metabolism and are associated with acquired NT5C2

relapse mutations in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia*. 2018 Dec;32(12):2527-2535. doi: 10.1038/s41375-018-0245-3. Epub 2018 Sep 10.

Winther JF, Bhatia S, Cederkvist L, Gudmundsdottir T, Madanat-Harjuoja L, Tryggvadottir L, Wesenberg F, Hasle H, Sällfors Holmqvist A; ALiCCS Study Group. Risk of cardiovascular disease among Nordic childhood cancer survivors with diabetes mellitus: A report from adult life after childhood cancer in Scandinavia. *Cancer*. 2018 Nov 15;124(22):4393-4400. doi: 10.1002/cnccr.31696.

Wilhelmsson M, Glosli H, Ifversen M, Abrahamsson J, Winiarski J, Jahnukainen K, Hasle H; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Long-term health outcomes in survivors of childhood AML treated with allogeneic HSCT: a NOPHO-AML Study. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Sep 21. doi: 10.1038/s41409-018-0337-8.

Noort S, Zimmermann M, Reinhardt D, Cuccuini W, Pigazzi M, Smith J, Ries RE, Alonzo TA, Hirsch B, Tomizawa D, Locatelli F, Gruber TA, Raimondi S, Sonneveld E, Cheuk DK, Dworzak M, Stary J, Abrahamsson J, Arad-Cohen N, Czogala M, De Moerloose B, Hasle H, Meshinchi S, van den Heuvel-Eibrink M, Zwaan CM. Prognostic impact of t(16;21)(p11;q22) and t(16;21)(q24;q22) in pediatric AML: a retrospective study by the I-BFM Study Group. *Blood*. 2018 Oct 11;132(15):1584-1592. doi: 10.1182/blood-2018-05-849059.

Bager N, Juul-Dam KL, Sandahl JD, Abrahamsson J, Beverloo B, de Bont ESJM, Ha SY, Jahnukainen K, Jónsson ÓG, Kaspers GL, Kovalova Z, Lausen B, De Moerloose B, Noren-Nyström U, Palle J, Saks K, Zeller B, Kjeldsen E, Hasle H. Complex and monosomal karyotype are distinct cytogenetic entities with an adverse prognostic impact in paediatric acute myeloid leukaemia. A NOPHO-DBH-AML study. *Br J Haematol*. 2018 Nov;183(4):618-628. doi: 10.1111/bjh.15587.