

# Akutt myelogen leukemi hos barn med Downs syndrom

Prosjektoppgave ved medisinsk fakultet



Heidi Marthea Runningen Hagtvedt

Veileder Dr. med Ellen Ruud  
UNIVERSITETET I OSLO

6.mars 2015

# Innholdsfortegnelse

<u>Abstract</u>	<u>s. 2</u>
<u>Bakgrunn</u>	<u>s. 3</u>
Downs syndrom og helse	s. 3
Downs syndrom og leukemi	s. 4
Akutt myelogen leukemi hos barn uten Downs syndrom	s. 5
<u>Målsetting</u>	<u>s. 6</u>
<u>Materiale og metode</u>	<u>s. 7</u>
<u>Resultater</u>	<u>s. 12</u>
Pasientkarakteristika og laboratoriefunn	s. 12
Forløp før diagnose	s. 14
Behandling	s. 17
Follow-up status	s. 18
Oppsummering av resultater	s. 19
<u>Diskusjon</u>	<u>s. 20</u>
<u>Konklusjon</u>	<u>s. 25</u>
<u>Referanser</u>	<u>s. 26</u>

## Abstract

**Background:** Children with Down syndrome (DS) have an increased susceptibility for acute myeloid leukaemia (AML) related to mutations in the hematopoietic transcription factor GATA1. We wanted to explore AML in these children and describe its features with regard to patient characteristics and laboratory findings at diagnosis, the course before diagnosis, treatment response and follow-up status.

**Material and methods:** We retrospectively identified all children with Down syndrome and AML treated at Oslo University Hospital in the period 1984-2013 (n=21) and compared these to the last registered non-DS children with AML (n=21) treated in the same hospital in the period 2002-2013. Data about patient characteristics, findings, symptoms, treatment and survival was collected from patient records and the Nordic society of haematology and oncology (NOPHO) database.

**Results:** The patients in the DS-group were younger at the time of diagnosis (median age 1 year in DS-group vs. 7 years in non-DS-group), presented with lower values of leukocytes (median value  $8,9 \times 10^9/l$  vs.  $19,4 \times 10^9/l$ ) and thrombocytes (median value  $29,5 \times 10^9/l$  vs.  $45 \times 10^9/l$ ), and had a predominance of megakaryocytic leukaemia (90,5% vs. 4,8%). The DS-group had a longer median delay before diagnosis (95,5 days vs. 51 days) and had more bone marrow examinations (median value 2 vs. 1). The DS-children responded better to therapy with no relapses (0% vs. 42,9%) and better overall survival (86% vs 70%).

**Conclusions:** Acute myeloid leukaemia in Down syndrome is a unique disease with regard to presentation, response to treatment and survival. It remains to further identify strategies for risk stratification in treatment for these patients.

## Bakgrunn

Downs syndrom (DS) regnes for å være det hyppigste medfødte kromosomavviket, og er et syndrom som er forbundet med høy risiko for alvorlig morbiditet av ulik art. I denne oppgaven har vi sett på leukemi hos barn med Downs syndrom, og spesielt hvordan disse har en spesiell predisposisjon for akutt myelogen leukemi (AML).

I 2012 ble det født 61149 levende barn. Av disse ble 2197 (3,6%) registrert med en misdannelse, hyppigst leppespalte (61 barn), nest hyppigst Downs syndrom (46 barn)[1]. Sistnevnte regnes for å ha en forekomst på rundt 1 per 1000 fødsel, og i ca 95 % av tilfellene dreier det seg om personer som har tre eksemplarer av kromosom 21, men man finner også varianter med translokasjoner som gir samme bilde, samt mosaikkvarianter der kun noen av cellene har trisomi 21 [2]. I følge Folkehelseinstituttet er antall fostre som diagnostiseres med Downs syndrom stigende, men antallet som fødes med syndromet er stabilt[3]. Risikoen for Downs syndrom øker med mors økende alder særlig fra 35 år [2], og man tror at den økende forekomsten henger sammen med en økt andel fødende som er over 35 år, samtidig som registreringen i Medisinsk fødselsregister også er bedret[3]. I perioden 1999-2011 sees også en økning i antallet nemndbehandlede aborter på bakgrunn av Downs syndrom, noe som kan forklare hvorfor antallet som fødes med syndromet er stabilt til tross for økningen i intrauterin diagnostikk [3].

### Downs syndrom og helse

Downs syndrom er assosiert med visse utseendemessige karakteristika samt helseplager relatert til flere organsystemer; man regner nå med at forventet levealder for personer med syndromet er omkring 60 år [4]. Downs syndrom er knyttet til en rekke medfødte utviklingsavvik, økt hyppighet av visse sykdommer samt akselererte aldersprosesser som igjen påvirker forekomsten av sykdommer i ulike aldersgrupper. Syndromet er også relatert til mental retardasjon gjennomsnittlig av mildt til moderat grad [4].

Omtrent halvparten av barn som fødes med Downs syndrom har en medfødt hjertesykdom, hos disse er atrioventrikulær septumdefekt hyppigst (45%) dernest ventrikkelseptumdefekt (35%), men også persisterende ductus arteriosus (7%), Fallots tettrade (4%) og andre feil kan forekomme [5]. Utviklingsmessige avvik i det enteriske nervesystemet er vanlige hos barn med Down syndrom, og det samme gjelder malformasjoner som duodenal atresi, analatresi og Hirschspungs sykdom[6]. Når det gjelder immunapparatet er Downs syndrom assosiert med både nedsatt humoral og cellulær immunitet, noe som sammen med bl.a. økt forekomst av utviklingsavvik i hode, hals og luftveier øker risikoen for luftveisinfeksjoner, men også andre infeksjoner [4]. Økt hyppighet av akutt otitis media og serøs otitt er relatert til dette samt dårlig funksjon av tuba eustachii og bidrar igjen til den økte hyppigheten av mekanisk hørselstap i denne gruppen, i tillegg til at man også ser økt forekomst av sensorinevral hørselstap [5]. Sammen med kartlegging av hørsel for å sikre best mulig språkutvikling, følges personer med Downs også av øyelege pga den økte hyppigheten av bl.a. brytningsfeil, katarakt og keratokonus [4]. Visse autoimmune sykdommer forekommer oftere i denne gruppen; dette gjelder bl.a. thyroideaforstyrrelser, hyppigst hypothyreose, diabetes type 1, cøliaki, vitiligo og alopecia [5]. Når det gjelder sentralnervesystemet er det kjent at forekomsten av epilepsi hos personer med Downs

syndrom er økt, samtidig som man også ser at Alzheimers sykdom forekommer hyppigere og utvikler seg tidligere hos disse personene [4].

### **Downs syndrom og leukemi**

Det ble beskrevet allerede på 50-tallet at individer med Downs syndrom har en økt risiko for leukemi [7]. Denne risikoen er særlig økt i barneår, og ser ut til å falle med økende alder[8]. Predisposisjonen for leukemi sees også hos barn med mosaikk trisomi 21 [9]. Totalrisikoen for leukemi hos denne gruppen barn er beregnet til å være økt mellom 10-36 ganger; studier indikerer at risikoen for akutt lymfatisk leukemi (ALL) er økt mellom 10-27 ganger, mens risikoen for akutt myelogen leukemi synes å være økt mellom 46-83 ganger [10]. Hos non-DS barn i alderen 0-15 år er ratioen ALL/AML estimert til omkring 6,5, mens den hos DS-barn i samme aldersgruppe er estimert til ca 1,7 [8]. Man tror at denne forskjellen har å gjøre med den ovennevnte større risikoøkningen for AML hos barn med Downs syndrom, spesielt i aldersgruppen under 5 år [11].

Som hos ellers friske barn og voksne klassifiseres AML hos DS-barn etter French-American-British systemet (M0-M7) og WHO-klassifikasjon [12]. Flere studier bekrefter en særlig økt forekomst av akutt megakaryoblastisk leukemi (AMKL/M7) hos barn med Downs syndrom. Enkelte har estimert risikoen for AMKL hos barn med Downs syndrom økt opp mot 450 ganger [9]. Denne typen AML hos denne gruppen barn opptrer med økt forekomst spesifikt hos yngre DS-barn og med spesielle karakteristika med hensyn på forløp, funn, behandlingsrespons og overlevelse [10], og WHO klassifiserer derfor AMKL hos yngre DS-barn som en egen sykdomsetnisitet kalt ML-DS – "Myeloid leukemia in Down syndrome". Inn under denne definisjonen faller også myelodysplastisk syndrom (MDS) hos barn med Downs syndrom [13].

### Myeloid leukemia in Down syndrome og transient leukemia

ML-DS er beskrevet å ha et spesielt forløp der opp mot 70 % av de som får diagnosen i forkant har presentert et MDS-lignende bilde med gradvis utviklende trombocytopeni og dysplastiske forandringer i beinmargen over flere måneder til år, ofte knyttet til utvikling av beinmargsfibrose [14, 15]. På diagnosetidspunktet presenterer de fleste pasienter lavt antall hvite blodceller, sjelden CNS-affeksjon, dysplastiske forandringer i alle myeloide cellelinjer og sirkulerende blaster[10]. Cytogenetiske avvik man finner hos non-DS barn med AML sees sjelden hos DS-barn, og kan ikke brukes prognostisk [10], til gjengjeld er ML-DS knyttet til somatisk mutasjon av GATA1-genet som koder for en hematopoietisk transkripsjonsfaktor som er viktig for modning av myeloide forløpere til erytrocytter og megakaryocytter[10, 16, 17]. Mutasjon i dette genet er sykdomsspesifikt for AMKL hos DS-barn og er nødvendig, men ikke tilstrekkelig for utviklingen av denne type leukemi, og det gjenstår ennå å kartlegge hvilke andre gener som er sentrale i denne utviklingen (se under) [10, 17].

Nært knyttet opp mot ML-DS er det som kalles "Transient leukemia" eller "Transient myeloproliferative disorder" som er en myeloproliferativ sykdom som opptrer hos DS-barn fra fosterlivet og opp mot 3 måneders alder. Det er oftest en forbigående, selvlimiterende tilstand, men man ser også varierende symptombelastning, behandlingsbehov og overlevelse [17]. Tidligere har man regnet med at forekomsten av TL/TMD blant barn med DS er opp mot 10 %, men nyere data tyder på at forekomsten er lavere enn dette, ned mot 3-6 % [16, 17].

TL/TMD regnes for å være en klonal, preleukemisk tilstand, universelt linket til celler med trisomi 21 og GATA1-mutasjon, og man regner med at 20-30 % av tilfellene med ML-DS har hatt denne diagnosen i forkant [10, 17]. Utviklingen av TL/TMD forklares i dag med at trisomi 21 synes å øke antallet myeloide-erytroide forløpere i leveren og slik øke sannsynligheten for mutasjon i GATA1-genet [10]. En slik mutasjon fører til produksjon av et forkortet protein GATA1s som har mindre potensial som en transkripsjonsfaktor og fører til økt megakaryocytproliferasjon, og i mindre grad abnormal differensiering av megakaryocytter til trombocytter [10, 16, 17]. Det er estimert at 20-30% som har hatt TL/TMD senere utvikler ML-DS; enten etter regresjon av tilstanden eller direkte progresjon, og man har funnet i disse tilfellene samme GATA1-mutasjon i TL/TMD-cellene og ML-DS-cellene, noe som peker mot et felles klonalt utgangspunkt [10, 17].

Mens man på 70- og 80-tallet hadde antatt at prognosen ved AML hos barn med Downs syndrom var dårlig, og man var lite villig til å utsette disse barna for intense cytostatikaregimer, ble det i 1992 publisert en studie som viste at AML hos denne gruppen barn responderte godt på kjemoterapi og at disse barna i tillegg hadde bedre overlevelse enn non-DS-barn[18]. Denne studien inkluderte 12 barn med DS fra 1984-1989, og det var på denne tiden DS-barn i økende grad begynte å bli inkludert i behandlingsprotokoller for ellers friske barn, også i nordisk sammenheng [19]. I Norden ble DS-barn da behandlet etter felles behandlingsprotokoller for ellers friske barn med AML utarbeidet av det nordiske samarbeidet NOPHO (Nordic society of Paediatric Haematology and Oncology). Man observerte at DS-barn var særlig utsatt for toksiske bivirkninger av cytostatika, spesielt mukositt og infeksjoner [16], og de ble derfor oftest behandlet med reduserte doser cytostatika. Etter hvert som flere studier bekreftet at AML hos barn med Downs syndrom skilte seg fra AML hos ellers friske barn ble det i europeisk sammenheng utarbeidet en egen pågående protokoll for behandling av myeloid leukemi hos barn med Downs syndrom, ML-DS 2007. Denne protokollen består av fire cytostatikakurer og har en estimert varighet på ca 88 dager, i underkant av tre måneder, om det ikke er noen forsinkelser [20].

### **AML hos barn uten Downs syndrom**

I 2012 var det 141 nye krefttilfeller hos ellers friske barn, og generelt utgjør akutt leukemi rundt en tredjedel av alle krefttilfellene i denne gruppen. Som nevnt er ratioen ALL/AML ulik hos barn med og uten Downs syndrom, og hos ellers friske barn dominerer ALL og finnes i omkring 85 % av tilfellene, mens AML utgjør den resterende andelen[21]. Kronisk leukemi utgjør i underkant av 5% av krefttilfellene hos barn. Den vanligste formen er kronisk myelogen leukemi – kronisk lymfatisk leukemi finnes ikke hos barn[22].

I motsetning til hos barn med Downs syndrom fremstår AML hos non-DS-barn som en heterogen sykdom når det kommer til presentasjon, behandlingsforløp og overlevelse [23]. Det er definert flere cytogenetiske avvik som påvirker prognosen hos barn med AML, og det kan spesielt nevnes at akutt megakaryoblastisk leukemi forekommer sjelden hos denne gruppen barn og har dårlig prognose [24].

Behandling av AML hos barn, med unntak av FAB-type M3, har de siste årene fulgt den nordiske protokollen NOPHO AML 2004 som primært bestod av seks kurer, deriblant to

induksjonskurer og fire konsolideringskurer over en periode på ca 6 mnd. Det var behandlingsresponsen i form av antall blaster i beinmarg etter første induksjonskur som avgjorde det videre behandlingsforløpet, og ved dårlig behandlingsrespons på dette tidspunktet (>15 % blaster i beinmargen), ble pasienten flyttet til høyrisikogruppe og var aktuell for allogene stamcelletransplantasjon dersom man fant en passende giver [25]. Etter evaluering av denne protokollen ble det utarbeidet en ny protokoll for behandling av AML hos ellers friske barn (NOPHO-DBH-AML 2012) og denne ble gjeldende fra 2013 [26]. Protokollen består i grove trekk av to induksjonskurer og deretter enten 2-3 konsolideringskurer eller stamcelletransplantasjon ut i fra en risikovurdering [26]. Generelt regnes behandlingsregimet for barn med AML å være svært toksisk, og adekvat støttebehandling er nødvendig for å unngå toksistetsdødsfall. Når det gjelder FAB-klasse M3 behandles denne ulikt og etter en egen protokoll som kalles ICC APL Study 01. Disse pasientene debuterer ofte med uttalt koagulopati som responderer på "all-trans-retinoic-acid – ATRA, og deres behandlingsprotokoll skiller seg fra øvrig AML-behandling ved at det brukes høydose A-vitamin, samt kun 3-4 kurer cytostatika før det gis flere vedlikeholdsbehandling - dette er ellers ikke vanlig ved AML [27].

Overlevelse hos barn uten Downs syndrom med AML regnes i dag for å være på 65% i Norden, og dette er i toppsjiktet internasjonalt [28].

## Målsetting

Opgavens hovedmål var å lage en generell og eksplorativ beskrivelse av AML hos barn med Downs syndrom sammenlignet med barn uten syndromet, herunder definerte vi fire punkter vi ønsket å se nærmere på:

- 1) Pasientkarakteristika og laboratoriefunn ved diagnostidspunktet
- 2) Forløpet før diagnose
- 3) Behandlingsforløp
- 4) Oppfølgingsstatus, heretter karakterisert som follow-up status

# Materiale og metode:

## Populasjon

Pasientmaterialet i denne oppgaven er hentet fra NOPHOs (Nordic society of pediatric hematology and oncology) register over barn med AML i de nordiske landene. Vi har sett på barn inkludert i registeret som har blitt behandlet ved Rikshospitalet og Ullevål sykehus. Vi har inkludert alle registrerte barn med Down syndrom og AML, svarende til 21 barn (diagnostisert i perioden 1984 – 2013), og sammenlignet disse med de 21 sist registrerte barna i databasen med AML, uten Down syndrom. Kontrollgruppen har blitt registrert i databasen i tidsrommet 2002-2013. Til sammen ble 42 barn i alderen 0-14 år inkludert i studien.

	DS	Non-DS
Inklusjonskriterier	<ul style="list-style-type: none"><li>• Downs syndrom</li><li>• AML</li><li>• Registrert i NOPHO-databasen 1984-2013</li><li>• Behandlet på Ullevål sykehus eller Rikshospitalet</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ikke Downs syndrom</li><li>• AML</li><li>• Siste 21 registrerte i NOPHO-databasen</li><li>• Behandlet på Ullevål eller Rikshospitalet</li><li>• Kommet langt nok i behandlingsforløpet til å vurdere behandlingsrespons</li></ul>
Eksklusjonskriterier	<ul style="list-style-type: none"><li>• FAB M3</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• FAB M3</li></ul>

Fra gruppen av sist registrerte barn uten Downs syndrom måtte fem pasienter ekskluderes, og vi erstattet disse med de fem tidligere kronologisk registrerte barna i NOPHO-databasen slik at gruppene ble like i antall. De fem barna ble ekskludert av ulike årsaker; én som nettopp hadde startet behandling, tre som hadde AML med FAB-klassifisering M3 og én diagnostisert med myeloid sarkom som ble behandlet videre på Haukeland sykehus. Vår intensjon var å studere utsettelse i behandlingen, og pasienter med FAB M3 ble ekskludert da de mottar en annen mer langvarig behandling for sin kreftsykdom som vanskelig kunne sammenlignes med de øvrige AML-pasientenes behandling. Pasienten som ble behandlet videre på Haukeland ble ekskludert da vi hadde definert at vi kun skulle fokusere på barn som ble behandlet på Oslo sykehusene av praktiske hensyn til journalgjennomlesing.

I gruppen av barn med Down syndrom var det et barn som vi manglet informasjon om forsinkelse før diagnose, symptomer i forløpet og differensialdiagnose fordi dette ikke var tilgjengelig i journal, og dette barnet ble derfor ekskludert fra disse analysene, men inkludert i de andre.

## Metode

Dette er en retrospektiv, deskriptiv studie der vi har sammenlignet to grupper pasienter med AML. Dataene er hentet fra journalgjennomgang av papirjournaler og elektroniske journaler fra Rikshospitalet og Ullevål sykehus og sammenholdt med registreringer av



pasientdata hentet fra NOPHO-databasen. Denne databasen springer ut fra et samarbeid startet i 1980 mellom barnehematologer og –onkologer i de nordiske landene. Databasen er lokalisert til Karolinska institutt i Stockholm. Dit innrapporteres kliniske opplysninger som alder, kjønn, labverdier og funn, cytogenetikk, behandling og overlevelse og gjøres tilgjengelig for forskning samt utarbeidelse av felles behandlingsprotokoller for ALL og AML i Norden. Dataene til denne studien er hentet fra pasientjournaler høsten 2013 og våren 2014, og fra databasen høsten 2013.

### Definisjon av variablene:

Variablene var definert før journalgjennomgangen i diskusjon og med hjelp fra dr. Ruud. Vi ønsket å se på pasientkarakteristika og laboratoriefunn, forsinkelse før diagnose, symptomer i forløpet, funn ved diagnosepunktet, behandlingsforløp og follow-up status. Enkelte variabler mener vi er entydige og blir derfor ikke definert nærmere, mens resten blir definert under.

Pasientkarakteristika som alder ved diagnostidspunktet og kjønn ble hentet fra inntakstjournalen. Annet fra pasientkarakteristika:

Karakteristika	Definisjon
Komorbiditet	Sykdom barnet hadde før diagnostidspunktet for AML og fortsatt hadde eller mottok behandling for
Tidligere sykdom	Sykdom barnet var ferdigbehandlet for

Vi registrerte symptomene som ble angitt i journalen i forløpet før diagnosen da noe av hovedfokuset i sammenligningen mellom barn med og uten Down syndrom var forløpet før diagnostidspunktet:

Symptom	
Generell sykdomsfølelse	Slapp, økt tretthet, utilpasshet
Andre blødninger	Neseblødning, slimhinneblødning, blod i avføringen
Uspesifisert infeksjon	Infeksjon der fokus ikke er spesifisert i journal
Muskel- og skjelettsmerter	Smerter i ledd eller ekstremiteter; overekstremiteter eller underekstremiteter
Større hudblødning	Hudblødning større enn petekkier – purpura/ekkymoser
Ingen symptomer	Kreftsykdommen ble tilfeldig oppdaget og pas. hadde ingen symptomer før behandling ble iverksatt

Av funn på diagnostidspunktet registrerte vi både blodverdier og funn hentet fra inntakstjournalen på det tidspunktet barnet ble lagt inn på sykehuset og diagnosen AML ble stilt. Vi fant blodverdiene for Hb, leukocytter og trombocytter på diagnostidspunktet fra NOPHO-databasen da dette lettet informasjonsinnhenting

betraktelig, og tok stikkprøver ved å sammenligne en del av disse verdiene med de som var angitt i labarket fra journalen. Vi brukte referanseverdiene hentet fra Rikshospitalets biokjemiside[29]:

Hb (g/dl)

Mnd 2-5: 9,0-14,0

Mnd 6-12: 10,0-13,5

År 1-11: 11,0-15,5

Trombocytter (x10<sup>9</sup>/l):

Mnd 0-12: 150-60

År 1-17: 150-450

Leukocytter (x10<sup>9</sup>/l):

Mnd 1-5: 5,0-19,0

Mnd 6-60: 6,0-17,0

År 5-8: 5,0-15,5

År 9-15: 4,5-14,0

Pasientenes FAB-klassifikasjon på diagnosetidspunktet ble registrert, og informasjonen i journalene ble sammenlignet med registreringene fra NOPHO-databasen. Ovennevnte klassifikasjonssystem deler AML inn i ulike subtyper [12]:

FAB-type	
M0	Udifferensiert leukemi
M1	Uten modningstegn
M2	Med modningstegn
M3	Hypergranulær promyelocytteleukemi
M4	Myelomonocytteleukemi
M5	Monoblastleukemi
M6	Erytroblastleukemi
M7	Megakaryoblastleukemi

Enkelte av de andre funnene vi så på sammenfalt med funn som også registreres i NOPHO-databasen, dette gjaldt palpabel lever og milt, CNS-affeksjon og ekstramedullær tumor og vi lot derfor informasjon fra journalgjennomgang og NOPHO-databasen utfylle hverandre på dette området og sjekket begge kilder for å sikre at informasjonen sammenfalt.

Funn	Definisjon
Palpable lymfeglandler	Palpable lymfekjerner langs kjeve, nakke, bakhode, aksiller eller lysker
Større hudblødning	Hudblødning større enn petekkier – purpura/ekkymoser
CNS-affeksjon	Maligne celler i spinalvæsken ved første kur

Enkelte funn og symptomer vil overlappe, eksempelvis hudblødninger, mens andre vil ligne hverandre slik som nedsatt allmentilstand og generell sykdomsfølelse; det er her tenkt at funnene baserer seg på legens objektive vurdering ved diagnosetidspunktet, mens symptomer er hentet fra sykehistorien og er informasjon fra barnet eller foreldre.

Forsinkelse/tid før diagnose ble regnet ut i antall dager som tiden mellom diagnosetidspunktet og tiden for første symptom eller funn angitt i journal som man retrospektivt forstår var første tegn til kreftsykdom. Dette tidspunktet var i enkelte tilfeller nøyaktig angitt ved at man på en bestemt dato fant for eksempel lave blodverdier, mens vi i enkelte tilfeller måtte regne oss tilbake til en omtrentlig dato da det i journalen eksempelvis kun var angitt at barnet for x antall måneder siden begynte å få symptom relatert til sykdommen.

Vi studerte komplikasjoner under behandlingsforløpet og definerte alvorlig komplikasjon som opphold på intensivavdeling. Vi ønsket å undersøke hvorvidt barn med Downs syndrom hadde et lengre behandlingsforløp enn ellers friske barn og planla å gjøre dette ved å undersøke hos hvilken av de to gruppene der behandlingsvarigheten lå nærmest den normerte tiden for behandlingsprotokollene gruppene gjennomgikk. Det viste seg underveis at dette vanskelig ville la seg gjøre da normert behandlingstid for en protokoll vil variere, særlig med hensyn på barnets behandlingsrespons som vil avgjøre videre behandlingsløp for barnet i en behandlingsprotokoll. I tillegg var barna i de to gruppene som nevnt hentet fra ulike tidsperioder og reflekterte således i ulik grad ulike behandlingsprotokoller. Barna i DS-gruppen ble behandlet etter NOPHO AML -84, -93, -04 og ML-DS 2007-protokoll, mens barna i non-DS-gruppen ble behandlet etter NOPHO-AML-93 og -04-protokollene. NOPHO AML 2004 og ML-DS 2007 er beskrevet i bakgrunnen. NOPHO AML 84 bestod av tre induksjonskurer og deretter fire konsolideringskurer med anbefaling om stamcelletransplantasjon til alle i første remisjon dersom HLA-forlikelig familiemedlem var tilgjengelig [30]. NOPHO AML 93 tok inn risikostratifisering i protokollen og bestod av to induksjonskurer der type kur nummer to var avhengig av behandlingsrespons i beinmarg dag 16 deretter fire konsolideringskurer. På lik linje med NOPHO AML 84 ble stamcelletransplantasjon anbefalt til alle i første remisjon [30].

Til sist ble pasientenes follow-up status gjennomgått:

Follow-up status	Definisjon
CR1	Komplett remisjon
CR2/3	Komplett remisjon etter et eller to residiv
CR etter sekundærmalignitet	Komplett remisjon etter sekundærmalignitet
Residiv	Om pasienten er i en residivsituasjon ved journalgjennomgangen
Mors av toksisitet	Dødsfall der man hadde fått kontroll over sykdommen, og dødsfallet ble antatt å skyldes toksisitetsbivirkninger
Mors av progressiv sykdom	Dødsfall som skyldes sykdommen i seg selv, fikk aldri kontroll over leukemien
Mors etter residiv	Dødsfall etter residiv
Mors av annen årsak	Dødsfall som skyldes verken sykdommen i seg selv eller toksisitetsbivirkninger

Tidspunktet for oppfølgingsstatus/follow-up-status var for alle pasientene definert som tidspunktet for gjennomgang av første journal.

For å styrke studiens resultater ble plottingen av enkelte av dataene fra et utvalg pasienter gjennomgått og dobbeltsjekket av en medstudent.

### **Statistikk**

For å behandle og analysere dataene ble disse plottet i Excel der man så brukte verktøy for å lage tabeller og diagrammer. Dataene ble behandlet med deskriptiv statistikk i Excel og rapportert som frekvens, median og spredning.

### **Etikk**

Det er kun brukt allerede registrerte data fra pasientjournal eller NOPHO-registeret i oppgaven og i henhold til en fremleggingsvurdering til Regional etisk forskningskomité (REK) var det ikke nødvendig med vurdering av studien hos REK.

## Resultater:

### **Pasientkarakteristika og laboratoriefunn:**

Studien inkluderte 42 pasienter med AML som ble behandlet ved Ullevål sykehus eller Rikshospitalet i tidsperioden 1984-2013. Detaljer om pasientkarakteristika og laboratoriefunn ved diagnosetidspunktet er presentert i tabell 1.

**Tabell 1 - Pasientkarakteristika og laboratoriefunn**

	<b>DS (n=21)</b>	<b>Non-DS (n=21)</b>
<b>Kjønn:</b>		
<b>Jenter</b>	14 (66,7%)	10 (47,6%)
<b>Gutter</b>	7 (33,3%)	11 (52,4%)
<b>Alder:</b>		
<b>Median</b>	1	7
<b>Spredning</b>	0-4	0-14
<b>&gt;4 år</b>	1 (4,8 %)	14 (66,7%)
<b>Komorbiditet:</b>	7 (33,3%)	2 (9,5%)
<b>Tidligere sykdommer:</b>	12 (57,1%)	5 (23,8%)
<b>Hb (g/dl):</b>		
<b>Median</b>	8,2	7,6
<b>Spredning</b>	5,0-11,4	3,8-7,6
<b>Mangler</b>	1	
<b>Leukocytter (x10<sup>9</sup>/l):</b>		
<b>Median</b>	8,9	19,4
<b>Spredning</b>	3,2-38,1	1,8-470
<b>Mangler</b>	1	
<b>Trombocytter (x10<sup>9</sup>/l):</b>		
<b>Median</b>	29,5	45
<b>Spredning</b>	3-368	3-604
<b>Mangler</b>	1	
<b>FAB-klassifikasjon:</b>		
<b>M0</b>	0	1 (4,8%)
<b>M1</b>	1 (4,8%)	2 (9,5%)
<b>M2</b>	0	5 (23,8%)
<b>M3</b>	Ekskludert	Ekskludert
<b>M4</b>	0	4 (19,0%)
<b>M5</b>	0	5 (23,8%)
<b>M6</b>	0	2 (9,5%)
<b>M7</b>	19 (90,5)	1 (4,8%)
<b>Mangler</b>	1 (4,8%)	1 (4,8%)

I DS-gruppen var det en overvekt av barn under fire år og jenter, sammenlignet med non-DS-gruppen. Når det gjelder labverdier på diagnosetidspunktet var trombocyt- og leukocytverdiene lavere i DS-gruppen, mens Hb-verdiene i de to gruppene ikke skilte seg så mye fra hverandre, for detaljer se tabell 1. En markant forskjell var fordeling av AML-subtyper der hele 19/20 (90,5 %) var klassifisert som FAB M7 i DS-gruppen

mens kun 1/21 (4,8%) hadde samme klassifikasjon i non-DS-gruppen. Det siste barnet i DS-gruppen var klassifisert som M1.

Det manglet informasjon om FAB-type for to barn; et med myeloid sarkom i non-DS-gruppen og et uten informasjon i DS-gruppen. For et annet barn i DS-gruppen manglet det informasjon om blodverdier.

De to gruppene hadde også ulik komorbiditet og sykdomsbelastning fra tidligere, med økt komorbiditet og flere tidligere sykdommer hos DS-gruppen. Hvilke sykdommer som dominerte i de to gruppene var noe ulik, se tabell 2 og 3.

**Tabell 2 – Tidligere sykdommer og komorbiditet i DS-gruppen**

Tidligere sykdommer	Komorbiditet
Ernæringsproblemer (n=1), pulmonal hypertensjon, (n=1), hjertesvikt, sekretorisk otitt (n=1), TL (n=4), Fallots tettrade (n=1), åpenstående foramen ovale (n=1), spontant lukket PDA (n=1), ASD (n=1), VSD (n=1), AVSD (n=6)	Astma (n=1), navlebrokk (n=1), analatresi, incisjonshernie (n=1), infantile spasmer (n=1), hjertesvikt (n=1), traktbryst (n=1), hypotyreose (n=1),

**Tabell 3 – Tidligere sykdommer og komorbiditet i non-DS-gruppen**

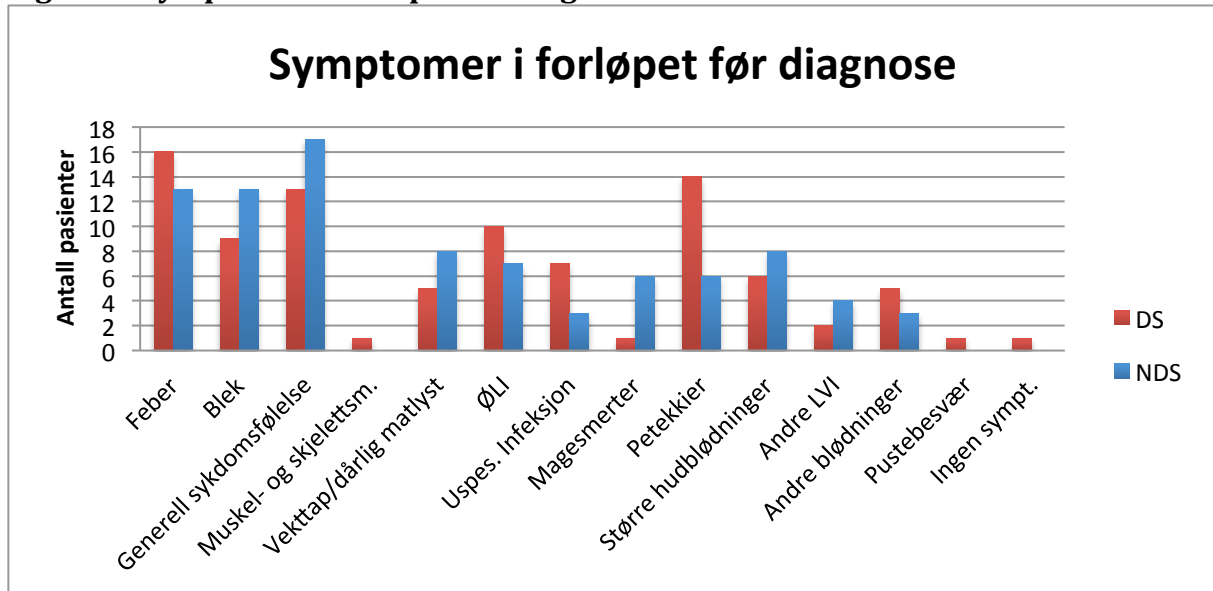
Tidligere sykdommer	Komorbiditet
Lyskebrokkoperasjon (n=1), adenotonsillektomi (n=1), sekretorisk otitt (n=2), meningitt (n=1), Ewings sarkom (n=1), astma (n=1), hjerneblødning (n=1),	Aortastenose (n=1), CP (n=1)

Noen av pasientene hadde flere komorbide sykdommer, eller hadde hatt flere tidligere sykdommer, mens andre ikke hadde vært syke før kreftsykdommen. Det var en overvekt i DS-gruppen som enten hadde vært syke tidligere eller fortsatt hadde en behandlingstrengende sykdom på diagnosetidspunktet. Spesielt kan man trekke frem at man så større forekomst av flere ulike typer medfødte hjertemalformasjoner og klaffefeil i DS-gruppen, samtidig som transient leukemi (TL) kun forekom i denne gruppen. Fire av pasientene i DS-gruppen hadde hatt vært diagnostisert med TL før AML. Spesielt for non-DS-gruppen var en pasient som hadde hatt Ewings sarkom før AML-diagnosen, som da ble kategorisert som sekundær malignitet.

## Forløp før diagnose:

I forløpet før diagnosen ønsket vi å se på hvilke symptomer de ulike pasientgruppene presenterte, og om det var noen av symptomene som dominerte i hver av gruppene, dette er presentert i figur 1.

Figur 1 – Symptomer i forløpet før diagnose



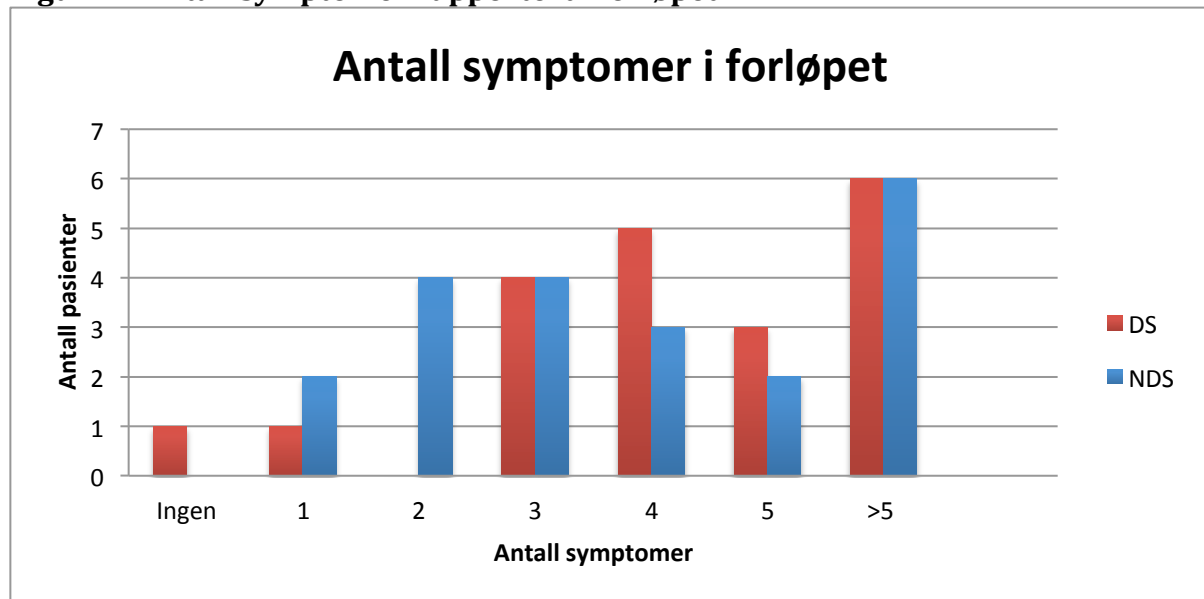
Figurtekst: Figur 1 viser antall pasienter som rapporterte ulike symptomer. En pasient kan være representert i flere av symptomgruppene

I begge gruppene var feber, generell sykdomsfølelse og blekhet av de hyppigste symptomene i forløpet før diagnose. Andre symptomer forekom mindre hyppig og jevnt over med samme frekvens i de to ulike gruppene, med unntak av petekkier som var det nest hyppigste symptomet i DS-gruppen der over halvparten (14/21) i denne gruppen presenterte med dette, mens kun 6/21 i non-DS-gruppen.

Vi manglet informasjon om symptomene til et av barna i DS-gruppen. Enkelte pasienter hadde andre symptomer enn de predefinerte variablene; i DS-gruppen var det et barn med kul på venstre siden av nakken som symptom, samt en pasient med blålig indurerte knuter og exanthem. Et av barna i non-DS-gruppen hadde som eneste symptom blålige indurerte knuter i huden, mens to av de andre i samme gruppe hadde tumor på kjeven som symptom.

I tillegg til hvilke symptomer de ulike gruppene presenterte i forløpet, ønsket vi også å undersøke om det var noen forskjell i symptombelastningen i de to gruppene, og gjorde dette ved å se på hvor mange symptomer de ulike pasientene i DS- og non-DS-gruppen rapporterte i forløpet, se figur 2.

**Figur 2 – Antall symptomer rapportert i forløpet**



*Figurtekst: Figur 2 viser antallet pasienter med ulikt antall symptomer i hver av gruppene*

Et barn i DS-gruppen presenterte ingen symptomer i forløpet; dette dreide seg om et barn der man tilfeldig oppdaget lav leukocyt- og trombocytverdi, pasienten fikk blodtransfusjon på lokalsykehus og man mistenkte transient leukemia (TL), etter hvert ble beinmargen undersøkt og man påviste ca 30 % blaster, barnet var fortsatt i god allmenntilstand. Ettersom barnet mottok blodtransfusjon, og hadde en Hb på 5 g/dl ved diagnosetidspunktet er det rimelig å anta at han i forkant av dette var blek. Uansett om dette var tilfellet eller ei så var ikke dette rapportert i journalen og ble derfor ikke registrert som et symptom i denne studien da vi på forhånd hadde definert at symptomer og funn skulle registreres fra journalopplysninger samt NOPHO-databasen.

Man ser av figuren at flest pasienter både i DS-gruppen og non-DS-gruppen hadde over >5 symptomer i forløpet. Medianverdien for antall symptomer var for begge grupper 4.

Forsinkelse/tid før diagnose var definert som tiden mellom diagnosetidspunktet og fra første symptom eller funn man retrospektivt kunne si at var første tegn til kreftsykdom, og i samme tidsrom registrerte vi hvor mange beinmargsundersøkelser pasientene i de to gruppene var gjennom til og med diagnosetidspunktet. Funnene er demonstrert i tabell 4.

**Tabell 4 – Tid før diagnose og antall beinmargsundersøkelser**

	DS (n=20)	Non-DS (n=21)
<b>Tid før diagnose (dager)</b>		
<b>Median</b>	95,5	51
<b>Spredning</b>	7-287	1-311
<b>Antall beinmargsundersøkelser før diagnose</b>		
<b>Median</b>	2	1
<b>Spredning</b>	1-8	1-3

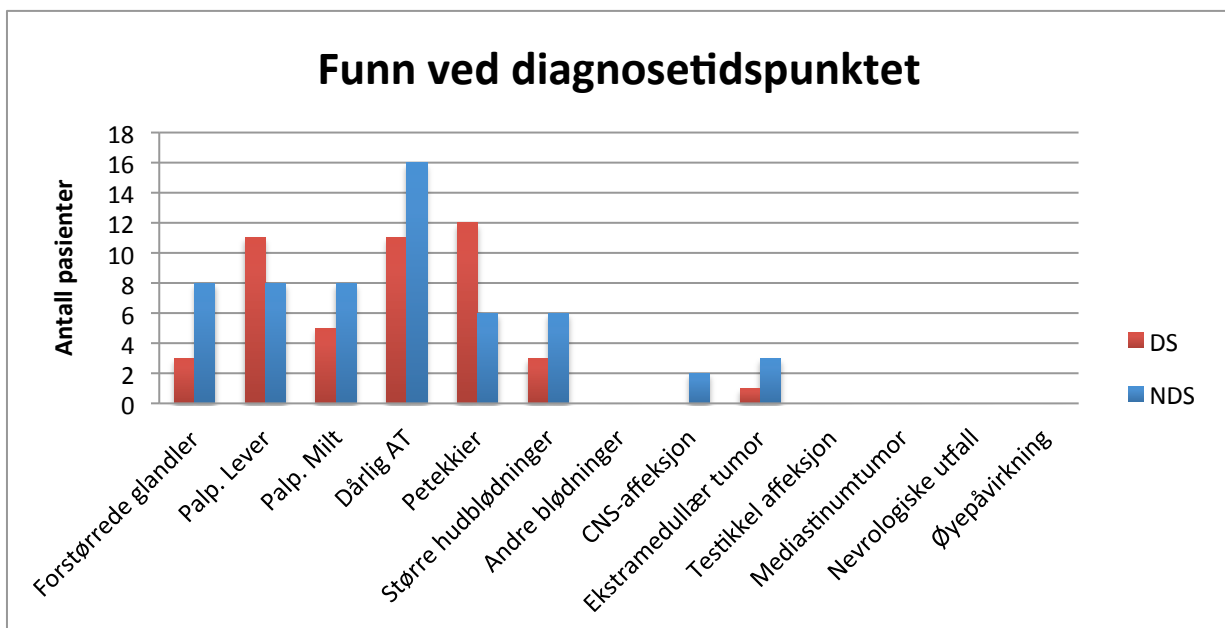


Mediantid før diagnose var 95,5 dager hos barna med Down syndrom med en spredning på 7-287 dager mot median 51 dager og spredning 1-311 dager i non-DS-gruppen. Differansen i medianverdi var 44,5 dager.

Det ble utført dobbelt så mange beinmargsundersøkelser før diagnosen ble satt i DS-gruppen sammenlignet med non-DS-gruppen. Medianverdien var 2 i DS-gruppen og 1 i non-DS-gruppen med spredning på henholdsvis 1-8 og 1-3. Tretten av barna i DS-gruppen fikk utført flere enn en beinmargsundersøkelse, av disse var det 7 av barna som fikk utført flere beinmargsundersøkelser i påvente av at antallet blaster i beinmargen skulle stige over behandlingsterskel  $>20\%$  blaster, eller normalisere seg selv. Hos tre av disse pasientene ble det iverksatt behandling til tross for at blasttallet var mellom 10-12%, et av disse barna var dokumentert GATA1-mutasjon positiv. Det var 5 av barna i non-DS-gruppen som hadde flere enn en beinmargsundersøkelse, i disse tilfellene ble flere beinmargsundersøkelser foretatt fordi man ikke kunne konkludere, og man hadde flere differensialdiagnoser.

På samme måte som generell sykdomsfølelse, blekhet og feber var hyppige symptomer i forløpet før diagnosen i begge grupper var dårlig allmentilstand hyppig forekommende som funn i begge grupper på diagnosetidspunktet. Som funn var også petekkier hyppigere i DS-gruppen enn non-DS-gruppen, se figur 3.

**Figur 3 – Funn ved diagnosetidspunktet**



*Figurtekst: Figur 3 viser antall pasienter med ulike funn på diagnosetidspunktet. En pasient kan være representert i flere av funnkategoriene*

To pasienter i non-DS-gruppen hadde CNS-afleksjon, ingen i DS-gruppen. I sistnevnte gruppe hadde én pasient ekstramedullær tumor i form av spredning til occipital lymfeknute, mens tre pasienter hadde dette i non-DS-gruppen, inkludert en pasient med kun myeloid sarkom uten beinmargsaffeksjon.

## **Behandling:**

De to pasientgruppene var hentet fra ulike tidsperioder. DS-gruppen representerte alle pasienter med DS og AML i Oslo fra perioden 1984-2013, mens non-DS-gruppen var de sist registrerte ellers friske pasientene med AML registrert i perioden 2002-2013.

Ettersom behandlingsopplegget for AML har endret seg flere ganger fra 1984 til i dag så fant vi at de to gruppene i ulik grad hadde vært inkludert i de ulike protokollene som har vært gjeldende de siste tretti årene, se tabell 5.

**Tabell 5 - Behandling**

	<b>DS (n=21)</b>	<b>Non-DS (n=21)</b>
<b>Primærprotokoll:</b>		
<b>NOPHO AML 1984</b>	4	0
<b>NOPHO AML 1993</b>	6	6
<b>NOPHO AML 2004</b>	4	15
<b>ML-DS 2007</b>	6	0
<b>Ikke startet behandling</b>	1	0
<b>Fullfører ikke primærprotokoll</b>	2	7
<b>Stamcelletransplantasjon</b>	0	6

Dette betyr at pasientene i de to ulike gruppene har gjennomgått ulik behandling med hensyn til bl.a. antall kurer, cytostatikadosering og planlagt behandlingsforløp. Barna i DS-gruppen har siden 2007 blitt behandlet etter en egen protokoll som består av fire kurer. For pasientene i kohorten behandlet før dette er det oppgitt i journal at det har blitt foretatt dosereduksjon av cytostatika basert på lokale onkologers erfaring.

Vi ser at det i DS-gruppen var en pasient som ikke startet behandling, dette var en pasient der diagnosen ble stilt etter obduksjon og vedkommende døde sannsynligvis av leukemi. Når det gjelder gjennomført primærprotokoll var det 2/21 i DS-gruppen som ikke fullførte mot 7/21 i non-DS-gruppen. I DS-gruppen var dette to barn som døde etter første kur av toksistetsbivirkninger (se pasientkasuistikker senere i teksten). I non-DS-gruppen dreide det seg om fem barn som døde enten pga residiv før fullført protokoll, progressiv sykdom eller toksisitet, samt to pasienter som begge fikk stamcelletransplantasjon, den ene pga residiv før fullført protokoll, den andre pga progressiv sykdom. Til sammen fikk 6/21 barn i non-DS-gruppen stamcelletransplantasjon, mens ingen i DS-gruppen mottok dette.

Når det gjelder komplikasjoner var det kun 3/21 i DS-gruppen som havnet på intensivavdeling mot 5/21 i non-DS-gruppen.

## **Follow-up status:**

Vi startet datainnsamlingen høsten 2013, og tidspunktet for oppfølgingsstatus/follow-up-status var for alle pasientene definert som tidspunktet for gjennomgang av første journal, 01.09.2013. De to gruppene fordelte seg ulikt etter våre kategorier for tilstand på oppfølgingstidspunktet, se tabell 6.

**Tabell 6 – Follow-up status ved journalgjennomgang**

<b>Follow-up status</b>	<b>DS (n=21)</b>	<b>Non-DS (n=21)</b>
<b>CR1</b>	17 (81,0%)	9 (42,9%)
<b>CR2/3</b>	0	5 (23,8%)
<b>CR etter sekundærmalignitet</b>	1 (4,8%)	
<b>Residiv</b>	0	0
<b>Mors av toksisitet</b>	2 (9,5%)	1 (4,8%)
<b>Mors av progressiv sykdom</b>	1 (4,8%)	2 (9,5%)
<b>Mors etter residiv</b>	0	4 (19,0%)
<b>Mors av annen årsak</b>	0	0

I DS-gruppen var det 17/21 som var i CR1 mot 9/21 i non-DS-gruppen. I DS-gruppen var en av pasientene i CR1 etter gjennomgått sekundærmalignitet. Dette var en gutt som ble behandlet for AML siste halvdel av 1997 og i mars 2000 utviklet det man trodde var et residiv, men som viste seg å være B-precursor ALL som han ble behandlet for uten residiv. I non-DS-gruppen var 5/21 i CR2/CR3, ingen i DS-gruppen var i denne kategorien. Totalt var 18/21 i DS-gruppen i remisjon, 14/21 i non-DS-gruppen.

Ingen av pasientene var i residiv på tidspunktet for journalgjennomgangen, samtidig som ingen av pasientene i DS-gruppen hadde gjennomgått residiv tidligere. I non-DS-gruppen hadde 9/21 vært i residiv, fire av disse døde av dette.

### **Mors av toksistet i DS-gruppen - pasientkasuistikker**

I DS-gruppen var det 3/21 som var døde på oppfølgingstidspunktet, to av disse dødsfallene ble kategorisert som toksistetsdødsfall eller induksjonsdød, en som progressiv sykdom. De to toksistetsdødsfallene dreide seg om to barn med relativt kort sykehistorie før diagnose tidspunktet (35 dager og 7 dager). Førstnevnte var en jente på 1 år i 2013 som fikk påvist lav Hb etter tre ukers sykehistorie med infeksjonssykdom; rotavirus og øvre luftveisinfeksjon. Beinmargsundersøkelsen viste intitielt <5 % blaster og man mistenkte transitorisk erytroblastopeni eller infeksjonsutløst anemi og pasienten mottok flere blodtransfusjoner i forløpet mens hun fremdeles var infeksjonssyk. Andre beinmargsundersøkelse to uker senere påviste 50 % blaster og diagnosen AML (M7) ble stilt. Hun ble behandlet etter ML-DS-2007 protokoll og mottok første kur et par dager etter diagnosen. Hun utviklet etter dette pneumoni og trengte oksygenbehandling med mistanke om *Pneumocystis carinii*-infeksjon. Hun ble lagt på intensivavdelingen med truende respirasjonssvikt og utviklet pleuravæske som hun ble tappet for. Man forsøkte med G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) uten effekt. Pasienten hadde på dette tidspunktet beinmargssvikt og lungesvikt, og fikk respiratorbehandling og deretter oscillatorbehandling. Man fant til sist positiv

galaktomannanprøve som tegn på invasiv Aspergillus-infeksjon og pasienten døde 24 dager etter oppstart av første kur.

Den andre pasienten som ble kategorisert som et toksisitetsdødsfall var en 1 år gammel jente som i 2004 fikk diagnosen AML etter syv dagers sykehistorie der hun hadde vært i god allmenntilstand, men hadde fått påvist lav Hb og mottatt blodtransfusjon pga dette. Første beinmargsundersøkelse viste cellefattig marg, men med 30 % blaster som immunfenotypisk ble bekreftet til M7. Hun mottok første kur i NOPHO-AML-2004 protokoll med redusert dose tre dager etter diagnosen var stilt. I forkant av innleggelse før neste kur ble hun innlagt med subileus og var i behov av sondeernæring. Hun utviklet pustebesvær fordi buken presset opp mot thorax og ble overflyttet til intensivten der hun ble lagt på respirator. Man foretok laparotomi og fjernet gangrenøs tarm dagen etter, men pasienten fortsatte å fallere og døde litt over en måned etter første kur.

7/21 i non-DS-gruppen var døde ved journalgjennomgangen. Et av disse barna døde av sepsis i CR1 etter tre cytostatikakurer og dette ble definert som et toksisitetsdødsfall.

### **Oppsummering av resultater:**

Vi ønsket i denne studien å beskrive hvordan AML opptrer hos barn med Downs syndrom sammenlignet med ellers friske barn, og definerte at vi ønsket å se på pasientkarakteristika og laboratoriefunn, forløpet før diagnose, behandlingsforløp og follow-up status. Fokuset var primært på DS-gruppen, og non-DS-gruppen var med for å gi et bilde av hvordan AML vanligvis opptrer hos ellers friske barn, og fremheve forskjellene. Tabell 7 viser hovedfunnene i studien og hvordan DS-gruppen skilte seg fra non-DS-gruppen.

**Tabell 7 – Hovedfunn i studien; funn i DS-gruppen sammenlignet med non-DS**

<b>Hovedfunn</b>	
<b>Pasientkarakteristika og laboratoriefunn</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lavere medianalder, trombocyt- og leukocytverdi</li><li>• En overvekt av jenter og FAB M7-subtype</li><li>• Flere med tidligere sykdommer og komorbide lidelser</li></ul>
<b>Forløpet før diagnose</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lenger forsinkelse før diagnose</li><li>• Flere beinmargsundersøkelser</li><li>• Lik symptombelastning med hensyn på antall symptomer</li></ul>
<b>Behandling</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Flere gjennomførte primærprotokoll</li><li>• Færre residiv</li></ul>
<b>Follow-up status</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bedre overlevelse</li></ul>

## Diskusjon

Vi fant i vår studie at pasientene med Downs syndrom og AML presenterte seg med lavere alder og trombocyt- og leukocytverdi, en overvekt av FAB M7, samt en lenger tidsperiode før diagnosen ble satt, med flere beinmargsundersøkelser, men til sist også færre residiv og bedre overlevelse. Dette vil bli diskutert i påfølgende avsnitt.

### Pasientkarakteristika og laboratoriefunn hos DS-pasienter med AML

Aldersmessig skilte DS-gruppen seg klart fra non-DS-gruppen med en medianalder i DS-gruppen på 1 år mot 7 år i non-DS-gruppen. Flere studier bekrefter at den typiske ML-DS er en sykdom som rammer yngre barn [9, 11, 15, 31, 32]. Det er funnet dårligere prognose og behandlingsrespons hos eldre barn med Downs syndrom og AML, og WHO har derfor foreslått at det kun er AML hos DS-barn yngre enn 3 år med typiske karakteristika som kan kategoriseres som ML-DS [13, 32-34]. Hasle et al har funnet at forekomsten av GATA1-mutasjon hos eldre DS-barn er lavere enn hos yngre [35], og det er enkelte mener at det er tilstedeværelse av mutasjon i dette genet som skal være diagnostisk for ML-DS [16]. I ML-DS 2007 protokoll er dette trukket inn for barn over fire år som ved mangel på GATA1-mutasjon oftest vil bli behandlet etter non-DS-AML protokoll etter vurdering av lokale onkologer [20]. I vår studie var det eldste av barna med DS fire år. Dette dreide seg om en jente som ble behandlet på lik linje med andre DS-barn og lever i dag i CR1. Vi har ingen data når det gjelder GATA1-mutasjon for dette barnet da hun ble behandlet før man rutinemessig begynte å teste for dette, men hun presenterte med symptomer og FAB-klassifisering (M7) som peker i retning av at hun hadde en typisk ML-DS, noe behandlingsresultat og fravær av residiv understøtter.

Når det gjelder blodverdier på diagnosetidspunktet bekreftet studien tidligere funn av lavere leukocyt- og trombocytverdi hos barn med Downs syndrom og AML [15, 31, 33]. Vi fant også en stor overvekt av FAB-klasse M7, med kun et av barna i DS-gruppen kategorisert som noe annet, og da M1. Dette svarer til en andel på 90,5% og er høyere enn tidligere funn som angir at ca 70% av DS-assosierte AML-tilfeller er FAB M7, resten klassifiseres oftest som M0, M2 og M6 [16]. Om vårt funn representerer en reell forskjell kan diskuteres; vi studerte en liten populasjon pasienter og dette gjør at våre estimater blir unøyaktige, og det kan sannsynliggjøre at vårt funn av en høyere andel M7 enn hva andre har funnet kun er en tilfeldig variasjon som ville forsvunnet om studiepopulasjonen var større.

Generelt fant vi i studien at DS-gruppen bar en tyngre sykdomsbyrde både i form av komorbiditet og tidligere sykdommer enn non-DS-gruppen, noe man kunne anta ville påvirke deres behandlingsrespons og overlevelse. Nitten prosten av barna i DS-gruppen hadde transient leukemia i sykehistorien, dette sammenfaller med forventede 20-30% [10, 17]. I non-DS-gruppen fordelte pasientene seg så å si likt mellom de to kjønnene, mens man i DS-gruppen fant en overvekt av jenter (66,7%). Det finnes studier i litteraturen som understøtter dette [15, 31], mens andre peker mot en lik kjønnsfordeling [32]. Det synes usannsynlig at vår studie med begrenset antall pasienter kan bidra til å konkludere på dette punktet.

### Forløpet før diagnose

Når det gjelder forsinkelse før diagnose fant vi en forskjell i median antall dager fra første symptom til diagnose på 44,5 dager i de to gruppene, med lengst forsinkelse i DS-gruppen. I denne gruppen fant vi også at det ble foretatt omtrent dobbelt så mange

beinmargsundersøkelser før diagnosen ble stilt. Omkring halvparten av de i DS-gruppen som fikk utført flere beinmargsundersøkelser fikk dette i hensikt av at blasttallet skulle stige >20% eller i påvente av en eventuell normalisering i beinmargen. Det er velkjent at DS-barn i forkant av AML-diagnosen i 20-69% av tilfellene presenterer med et MDS-lignende bilde[9]. Denne preleukemiske fasen kan vare opp mot flere måneder og til og med år [16]. Enkelte har trukket frem at det kan være vanskelig å bestemme varigheten på denne fasen da den i mange tilfeller er asymptomatisk, og at det kan være vanskelig på diagnosetidspunktet for AML å vite om barnet i forkant har hatt MDS [14, 36]

Man kan diskutere i lys av dette om det for DS-barn er hensiktsmessig å vente på at blasttallet skal stige til over >20% før man behandler, dersom det synes usannsynlig at man vil få en normalisering. Eksempelvis hos barn eldre enn 3-4 måneder som sjelden har transient leukemia [17]. Kanskje man heller burde bruke GATA1-mutasjon som bekreftelse på AML-diagnosen i disse tilfellene? I vår studie igangsatte man behandling ved 10-12% blaster i beinmargen hos tre av pasientene, kun en av disse var testet for GATA1-mutasjon og hadde dette. Man kan på den annen side argumentere med at man behandlingsmessig "trenger" et visst antall blaster til cytogenetisk og immunologisk undersøkelse før man iverksetter behandling, samtidig som man ikke ønsker å utsette pasientene for unødig cytostatikabehandling dersom man skulle få en normalisering av beinmargen. Det synes imidlertid å være uunnngåelig at et barn i MDS-fasen som ikke får behandling utvikler leukemi, til tross for at forløpet kan være langtrukket [9, 14]. Interessant nok fant man i en studie et barn diagnostisert med MDS 22 måneder gammel som hadde to spontane regresjoner før pasienten til sist utviklet AML[14].

Det finnes imidlertid ikke bevis på at tidlig behandling i den preleukemiske MDS-fasen gir en fordel, men MDS hos barn med Downs syndrom responderer godt på behandling i motsetning til hos non-DS-barn [9, 16]. Enkelte har anbefalt å starte behandling når repeterte blod- eller platettransfusjoner har vært nødvendig for å kontrollere blødning eller anemi [9], mens andre har anbefalt oppstart av behandling etter AML-protokoll allerede i fasen med lavt blasttall (<20 % i beinmargen) uten nærmere spesifisering [34]. WHO klassifiserer MDS hos barn med Downs syndrom som en del av begrepet ML-DS på lik linje med AML, og det synes klart at tilstandene skal behandles på lik linje[13]. Spørsmålet om det skal være en egen blastterskel for behandling av ML-DS synes imidlertid å være ubesvart.

Til tross for lengre tid før diagnose fant vi ingen klar forskjell i symptombelastning i de to gruppene, de dominerende symptomene i begge gruppene var feber og generell sykdomsfølelse. Dette er symptomer som overlapper og også finnes ved utallige andre sykdommer. Vi fant dog en overhyppighet av petekkier i DS-gruppen sammenlignet med non-DS-gruppen, noe som nok har sammenheng med at disse barna presenterte med et lavere antall trombocytter.

#### Behandling og follow-up status

På follow-up tidspunktet var 86% i DS-gruppen i live mot 70 % i non-DS-gruppen. En av de som var i live i DS-gruppen var i CR1 etter sekundærmalignitet (ALL). Dette funnet er sammenlignbart med tidligere studier som bekrefter bedre overlevelse for barn med AML og Down syndrom, der totaloverlevelse har vært estimert til 74-91% [15, 31, 34]. Det er i tillegg funnet lavere forekomst av residiv hos DS-barn med AML enn hos non-DS-barn [31, 34]. I vår studie fullførte langt flere i DS-gruppen primærprotokoll,

sammenlignet med non-DS-gruppen, og ingen i DS-gruppen fikk residiv, mot ni i non-DS-gruppen.

Da man begynte å behandle DS-barn for AML ble disse inkludert i protokoller for ellers friske barn, og man oppdaget raskt at barna med Downs syndrom ikke tålte det intensive behandlingsopplegget med uakseptabelt høyt antall toksistetsdødsfall og andre toksiske bivirkninger [15, 34]. I vår studie var det i DS-gruppen kun to toksistetsdødsfall (i 2004 og 2013) samt kun tre av barna som hadde komplikasjoner som gjorde at de trengte behandling på intensiv. Den lave frekvensen har nok sammenheng med at man på dette tidspunktet var klar over den økte faren for toksistet og behandlet DS-barna deretter, blant annet med reduserte cytostatikadoser (Cytarabin og antracycliner) samt lenger tid mellom cytostatikakurene for å la beinmargen regenerere. Dette viste seg å forbedre overlevelsen [15, 34, 37]. I den pågående europeiske protokollen ML-DS 2007 møter man disse utfordringene ved å redusere dosen antracycliner og Cytarabin, unngå stråling av CNS og ingen vedlikeholdsterapi. Dessuten anbefales det at hver kur kun skal startes dersom barnet har regenerert beinmargsfunksjon og er i god allmenntilstand, uten kliniske tegn til infeksjon, mukositt eller feber [20].

På diagnosetidspunktet hadde flere i DS-gruppen vært syke tidligere, samtidig som flere hadde komorbide lidelser. Eksempelvis hadde en pasient hjertesvikt på diagnosetidspunktet, mens 11 var operert for ulike hjertefeil. Man skulle anta at dette sammen med økt grad av toksistet hos denne gruppen ville føre til dårligere overlevelse hos disse barna. [38]. Årsaken til at man har klart å opprettholde høy overlevelse hos DS-barna, til tross for mindre intensive behandlingsregimer, har vært knyttet til at de myeloide leukemicellene hos denne gruppen utviser en spesiell hypersensitivitet for kjemoterapi i motsetning til leukemicellene hos non-DS-barn [16].

Mekanismen for hypersensitiviteten har vært diskutert og synes å være multifaktoriell [39]. Det har vært funnet bevis for at det kan dreie seg om en gen-dose-effekt, at Cytarabinsensitivitet skyldes at man har økt ekspresjon av enzymet cystathione-beta-syntase (CBS) som er lokalisert på kromosom 21. Økt ekspresjon av CBS kan via ulike mekanismer føre til økt dannelse av den aktive metabolitten til Cytarabin (ara-CTP) og slikt økt cytotoksistet [40, 41]. Det har vært trukket frem at denne gen-dose-effekten virker sammen med mutasjon av GATA1-genet som avgjørende for denne sensitiviteten [39]. Sistnevnte teori går ut på at produktet av det muterte GATA1-genet GATA1s fører til mindre ekspresjon av cytidine deaminase og slik mindre omdanning av Cytarabin (ara-C) til sin inaktive form (ara-U) [39]. Det faktum at denne sensitiviteten omfatter flere typer cytostatika med ulik virkningsmekanisme, i tillegg til Cytarabin bl.a. også antracycliner og etoposide, gjør at det også har vært argumentert for at det heller dreier seg om en mer generell cellemekanisme, som økt tilbøyelighet til å gå i apoptose [42].

Den nyeste studien fra Nord-Amerika inkluderte 132 barn med Downs syndrom og enten MDS eller AML som ble behandlet på lik linje. Det var en multi-senter, ikke-randomisert studie der de gjorde behandlingsregimet for ML-DS mindre intensivt for å se om dette kunne redusere antall toksistetsbivirkninger og opprettholde eller øke overlevelsen sammenlignet med Children's cancer group (COG) 2891-protokoll [15, 32].

Sorrell et al peker i denne studien på at det primært var dårlig behandlingsrespons og ikke toksisitet som førte til at behandlingen i enkelte tilfeller mislyktes. De opprettholdt en totaloverlevelse på 86% til tross for reduserte doser cytostatika og ingen vedlikeholdsterapi [32]. Det etterlyses derfor nå i denne artikkelen og i den nyeste review artikkelen om ML-DS at det må utarbeides en strategi for å stratifisere mellom grupper av pasienter som har behov for intensiv terapi og i hvilke grupper man kan redusere cytostatikadosene ytterligere [32, 38].

Sorrell et al foreslår en risikobasert terapeutisk strategi der man kombinerer tilstedeværelse eller fravær av GATA1-mutasjon samt beinmargsrespons ved for eksempel beinmargsundersøkelse på dag 14. eller 15. for å identifisere DS-barn med "høy risiko". Denne subgruppen kan da få et mer intensivt behandlingsopplegg [32]. I ovennevnte review artikkel fra 2014 trekker de frem muligheten for å bruke MRD (minimal residual disease) målt ved flowcytometri eller PCR for å identifisere lavrisiko ML-DS-pasienter og dermed behandle disse med redusert intensitet [38]. I den nylige avsluttede COG-protokollen, AAML0431, identifiserte man for første gang MRD som en prognostisk faktor for ML-DS, og det pekes på at MRD kan være et verktøy for risikostratifisering i fremtidige studier [43]. Slik risikostratifisering har vært forsøkt med lovende resultater i en nyere studie (2010) på non-DS-AML der MRD ble brukt for å stratifisere mellom ulike risikogrupper og var avgjørende for videre behandlingsforløp [44]. Dette er også trukket inn i den nye protokollen for AML hos ellers friske barn, NOPHO-DBH-AML 2012 [26]. I ML-DS 2007 er risikostratifisering et fokusområde ved at man ønsker å identifisere prognostiske faktorer for residiv, toksisitet og dårlig utfall, samt at man som nevnt bruker tilstedeværelse av GATA1-mutasjon som veiledende for intensiteten på behandlingen for barn > 4 år [20]. Vår studie hadde ikke mulighet til å identifisere slike faktorer.

### Prenatal diagnostikk og fremtidsutsikter

For å kunne besvare spørsmålene angående risikostratifisering, tilpasset behandlingsopplegg og prognostiske faktorer er man avhengig av at barn med Downs syndrom inkluderes i behandlingsprotokoller. I tillegg må denne gruppen være av en viss størrelse for at man kan drive evidence-based forskning med statistiske analyser av høy kvalitet. Barn med Downs syndrom har i stor grad blitt inkludert i nordiske protokoller. Zeller et al gikk gjennom hele NOPHO-registeret av barn med leukemi 1984-2001 og fant at andelen av de med AML som hadde DS var 14%, mot 7-10 % i studier fra andre deler av verden [31]. Denne forskjellen kan forklares med ulik inklusjon i ulike studier, men også av prevalensen i de ulike landene [31]. Tidligere har Downs syndrom blitt diagnostisert prenatalt med invasiv testing, men i flere europeiske land har man innført non-invasiv prenatal screening for Downs syndrom for alle gravide [45-48]. Man kan stille seg spørsmål om økende prenatal diagnostikk i flere land kommer til å påvirke prevalensen av Downs syndrom i befolkningen og hvorvidt det i lys av dette er hensiktsmessig eller mulig å drive forskning på denne gruppen barn.

I Norge tilbys prenatal diagnostikk til utvalgte grupper, blant annet kvinner over 38 år på termintidspunktet; dette er altså ikke et tilbud til alle gravide [49]. Prevalensen av levendefødte med Downs syndrom de siste årene har vært stabil til tross for økning av alderen på de som føder. Det diagnostiseres flere fostre med Downs syndrom prenatalt, men man ser også en økning av nemdbehandlede aborter på dette grunnlaget [3]. Tall fra Sverige fra 2012 gir et lignende bilde. I de siste årene har kvinner i 16 av landets 21



fylker (landsting) fått tilbud om KUB-test (kombinert ultralyd og serum-protein prøve) tidlig i graviditet. Seks av fylkene ga dette tilbudet til alle kvinner, resten hadde en aldersgrense på 33-35 år [50]. I Danmark har man siden 2004 tilbudt screening med KUB-testing til alle gravide i første trimester. Ved evaluering av denne screeningen fant man at dette hadde halvert antallet levendefødte med Downs syndrom fra perioden 2000-4 til 2005-6 [45]. Også i Frankrike har man tilbudt non-invasiv prenatal screening tidlig i graviditet for alle kvinner siden 1997, og de fant der at andelen levendefødte med Downs syndrom sank med 3% årlig i perioden 1989-2000 [48]. I England og Wales derimot ble lignende screening innført i 2001 med kun 1% reduksjon i antall levendefødte DS-barn 1989-2008 [47], og i Nord-Finland har man funnet stabil prevalens av barn med Downs syndrom til tross for innføring av screening for alle gravide i 2002 [46].

Uten at man kan konkludere sikkert tyder disse tallene på at til tross for at alderen på mødre stiger i de undersøkte landene, ser det altså ut til at økt prenatal diagnostikk i enkelte av landene omtrent balanserer den forventede økte forekomsten av levendefødte med Downs syndrom og gir relativt stabil prevalens, mens man i andre land ser redusert prevalens. Man kan anta at hvilke grupper kvinner som tilbys slik diagnostikk, på hvilket tidspunkt i svangerskapet, tilgjengelighet og informasjon om tilbudet vil være av betydning for hvor mange som gjennomfører slik testing. Dette vil igjen påvirke hvor mange fostre som blir diagnostisert med Downs syndrom før fødselen, antall aborter foretatt på dette grunnlaget og således andelen levendefødte med syndromet. Det er rimelig å tro at det også i fremtiden vil variere mellom ulike land hvor restriktive man vil være både med prenatal diagnostikk og abort, og det synes ikke basert på disse studiene at økt prenatal diagnostikk er et entydig argument for at prevalensen av Downs syndrom i befolkningen vil falle drastisk de nærmeste årene. Det ser ut til at det også i fremtiden vil være relevant og mulig å drive forskning på denne gruppen barn med hensyn på å bedre deres behandlingsutsikter ved ML-DS.

#### Styrker og svakheter:

En rekke styrker og svakheter påvirker denne studiens funn og hvorvidt disse kan generaliseres.

Det som styrker vår studie er at resultatene er basert på data som er samlet inn gjennom nøyaktig journalgjennomgang foretatt av en person med klart predefinerte variabler. Det faktum at det er en person som har samlet inn dataene styrker resultatene ved at informasjonen i journalene har blitt håndtert og tolket likt. Dataene fra journalene ble sammenholdt med informasjon fra NOPHO-databasen slik at man hadde anledning til å dobbeltsjekke informasjonen fra journalene med informasjon fra databasen som vurderes til å være en sikker datakilde. Dataene ble deretter plottet i Excel og denne plottingen ble kontrollert av en medstudent for å styrke resultatene. Vi definerte klare kriterier for valg av kontrollgruppe, dette ble overholdt og alle som ble ekskludert er gjort rede for. Behandlingsprotokollene var definert på forhånd. Det at funnene i denne studien er konsistente med funn gjort i andre, større studier styrker dens eksterne validitet.

Det er flere faktorer som svekker denne studien. Dette var en single-senter studie der vi så på en begrenset populasjon noe som gjør at tilfeldig variasjon kan få stor påvirkning

på funnene, samtidig som de to gruppene ikke var forsøkt å gjøres sammenlignbare når det gjaldt alder, kjønn eller diagnosetidspunkt. Særlig det sistnevnte har stor betydning i forhold til diagnostiske muligheter, behandling og tilgang på journalopplysninger. Det ble kun brukt deskriptiv statistikk, men disse store forskjellene mellom gruppene, samt at vi kun så på en begrenset populasjon gjorde at vi vurderte at det ikke var mye å hente i mer avanserte analyser. Det faktum at studien ble gjort retrospektivt er også en svakhet, vi hadde ingen anledning til å innhente opplysninger som eventuelt manglet i journaler. Vi inkluderte kun de pasientene som hadde kommet så langt i behandlingsforløpet at man kunne evaluere behandlingsresponsen; når det gjelder enkelte av pasientene var likevel observasjonstiden kort, og ytterligere oppfølging kunne potensielt påvirke totaloverlevelsen.

En del av variablene, eksempelvis symptomer, kliniske funn og tidspunkt for første symptom, var "myke" i den forstand at de i stor grad var avhengig av og kunne variere med informasjonskilden. Disse variablene baserte seg i stor grad på informasjon fra foreldre eller lege. Informasjon fra foreldre er subjektiv og vil variere med hva de oppfatter som sykt/symptomer og hva de husker. Når det gjelder informasjonen fra legen vil denne også variere fra lege til lege både med hensyn på legens erfaring, undersøkelsesteknikk og kliniske skjønn, men også i forhold til hva legen velger å journalføre. Eksempelvis var et barn i DS-gruppen journalført til å ikke ha noen symptomer, men å ha mottatt blodtransfusjon. Det ville da være rimelig å anta at pasienten var blek eller kunne ha nedsatt allmenntilstand, men dette var ikke journalført. Når det gjelder disse variablene var det for en del av DS-pasientene kun informasjon å hente fra papirjournaler av varierende kvalitet. Angående forsinkelse før diagnose ville det vært interessant å kunne skille mellom helsevesenets forsinkelse og forsinkelse før pasienten kom til helsevesenet, i denne studien har vi kun sett på totaltiden før diagnose.

## Konklusjon:

Vår studie støtter det faktum at AML hos barn med Downs syndrom skiller seg fra samme sykdom hos ellers friske barn med hensyn på pasientkarakteristika og laboratoriefunn, forløp før diagnose, behandlingsforløp og overlevelse. Vi fant i vår studie at barna med Downs syndrom og AML på diagnosetidspunktet var yngre og presenterte med lavere trombocyt- og leukocytverdi, og med en stor overvekt av megakaryocytteukemi (FAB M7). Denne gruppen hadde et mer langtrukket forløp før diagnosen med flere beinmargsundersøkelser. Til sist fant vi mindre forekomst av residiv og bedre overlevelse hos DS-barn med AML enn hos ellers friske barn med samme kreftsykdom. Til tross for god overlevelse hos disse barna gjenstår det fortsatt å identifisere ytterligere prognostiske faktorer for risikostratifisering og tilpasset behandlingsforløp.

1. Folkehelseinstituttet. *Årstabeller for medisinsk fødselsregister 2012*. 2014; Available from: <http://www.fhi.no/dokumenter/ba886ffc80.pdf>.
2. Heiberg. *Downs Syndrom*. Store medisinske leksikon 2014 24.07.14 [cited 2014 12.10]; Available from: [https://sml.snl.no/Downs\\_syndrom](https://sml.snl.no/Downs_syndrom).
3. Folkehelseinstituttet. *Downs syndrom (trisomi 21) i Norge*. 05.07.2013 [cited 2014 12.10]; Available from: <http://www.fhi.no/artikler/?id=106993>.
4. Malt, E.A., et al., *Helse og sykdom hos voksne med Downs syndrom*. Tidsskrift for Den norske legeforening, 2013(3): p. 290-294.
5. Roizen, N.J. and D. Patterson, *Down's syndrome*. The Lancet, 2003. **361**(9365): p. 1281-1289.
6. Van Cleve, S.N. and W.I. Cohen, *Part I: clinical practice guidelines for children with Down syndrome from birth to 12 years*. J Pediatr Health Care, 2006. **20**(1): p. 47-54.
7. Krivit, W. and R.A. Good, *Simultaneous occurrence of Mongolism and Leukemia*. A.M.A. Journal of diseases of children, 1957. **94**: p. 289-293.
8. Hasle, H., *Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome*. The Lancet Oncology, 2001. **2**(7): p. 429-436.
9. Lange, B., *The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with DS*. British Journal of Haematology, 2000(110): p. 512-524.
10. Roy, A., et al., *Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) and transient myeloproliferative disorder (TMD) in Down syndrome: a multi-step model of myeloid leukaemogenesis*. Br J Haematol, 2009. **147**(1): p. 3-12.
11. Hasle, H., I.H. Clemmensen, and M. Mikkelsen, *Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome*. The Lancet, 2000. **355**(9199): p. 165-169.
12. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer - klassifikasjon*. [cited 2014 14.10]; Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/akutt-myelogen-leukemi-aml/klassifikasjon>.
13. Hasle, H., et al., *A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases*. Leukemia, 2003. **17**(2): p. 277-82.
14. Creutzig, U., et al., *Myelodysplasia and acute myelogenous leukemia in Down's syndrome. A report of 40 children of the AML-BFM study Group*. Leukemia, 1996. **10**: p. 1677-86.
15. Lange, B., *Distinctive Demography, Biology and Outcome of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome in children with Down Syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891*. Blood, 1998. **91**(2): p. 608-615.
16. Zwaan, C.M., et al., *Acute leukemias in children with Down syndrome*. Hematol Oncol Clin North Am, 2010. **24**(1): p. 19-34.
17. Gamis, A.S. and F.O. Smith, *Transient myeloproliferative disorder in children with Down syndrome: clarity to this enigmatic disorder*. Br J Haematol, 2012. **159**(3): p. 277-87.
18. Ravindranath, Y., et al., *Acute Myeloid Leukemia (AML) in Down's Syndrome Is Highly Responsive to Chemotherapy: Experience on Pediatric Oncology Group AML Study 8498*. Blood, 1992. **80**(9): p. 2210-2214.
19. Lie, S.O., et al., *A population-based study of 272 children with acute myeloid leukaemia treated on two consecutive protocols with different intensity: best outcome in girls, infants, and children with Down's syndrome*. British Journal of Haematology, 1996. **94**: p. 82-88.
20. *ML DS 2007 protocol - for the treatment of Myeloid Leukemia in children with Down syndrome, version 12/2006*.

21. Zeller, B. *Akutt leukemi hos barn*. 06.08.12 [cited 2014 19.12]; Available from: [http://www.oncolex.no/no/Barn/Diagnoser/Akutt leukemi](http://www.oncolex.no/no/Barn/Diagnoser/Akutt%20leukemi).
22. Wesenberg, F., et al., *Leukemi og maligne lymfomer hos barn*. Cytostatikaboken, 2009. **9**.
23. Creutzig, U., et al., *Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel*. *Blood*, 2012. **120**(16): p. 3187-205.
24. Pui, C., et al., *Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia*. *Hematology*, 2004: p. 118-45.
25. Zeller, B. *Medikamentell behandling av akutt myelogen leukemi hos barn*. 06.08.12 [cited 2014 19.12]; Available from: [http://www.oncolex.no/Barn/Diagnoser/Akutt leukemi/Prosedyre katalog/BEHANDLING/Medikamentell behandling/Medikamentell behandling av AML barn?lg=procedure&chapter=2](http://www.oncolex.no/Barn/Diagnoser/Akutt%20leukemi/Prosedyre katalog/BEHANDLING/Medikamentell%20behandling/Medikamentell%20behandling%20av%20AML%20barn?lg=procedure&chapter=2).
26. *NOPHO-DBH-AML 2012 Protocol*. Available from: [https://http://www.skion.nl/workspace/uploads/NOPHO-DBH-AML-2012-Protocol\\_v2-1\\_17012013.pdf](https://http://www.skion.nl/workspace/uploads/NOPHO-DBH-AML-2012-Protocol_v2-1_17012013.pdf).
27. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn - leukemier*. [cited 2015 02.02]; Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/barnekreft/behandling-av-kreftsykdommer/leukemier-og-lymfomer/leukemier>.
28. Zeller, B. *Prognose for akutt leukemi hos barn*. 06.08.12 [cited 2014 20.12]; Available from: [http://www.oncolex.no/Barn/Diagnoser/Akutt leukemi/Bakgrunn/Prognose](http://www.oncolex.no/Barn/Diagnoser/Akutt%20leukemi/Bakgrunn/Prognose).
29. *Laboratoriehåndbok for Avdeling for medisinsk biokjemi*. 2014; Available from: [http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss/\\_/avdelinger/\\_medisinsk-biokjemi/\\_Documents/Labboka/MBK.labbok.pdf](http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss/_/avdelinger/_medisinsk-biokjemi/_Documents/Labboka/MBK.labbok.pdf).
30. Lie, S.O., et al., *Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group-report of three consecutive trials*. *Leukemia*, 2005. **19**(12): p. 2090-100.
31. Zeller, B., et al., *Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study*. *Br J Haematol*, 2005. **128**(6): p. 797-804.
32. Sorrell, A.D., et al., *Favorable survival maintained in children who have myeloid leukemia associated with Down syndrome using reduced-dose chemotherapy on Children's Oncology Group trial A2971: a report from the Children's Oncology Group*. *Cancer*, 2012. **118**(19): p. 4806-14.
33. Gamis, A.S., et al., *Increased age at diagnosis has a significantly negative effect on outcome in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group Study 2891*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(18): p. 3415-22.
34. Creutzig, U., et al., *AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity*. *Leukemia*, 2005. **19**(8): p. 1355-60.
35. Hasle, H., et al., *Myeloid leukemia in children 4 years or older with Down syndrome often lacks GATA1 mutation and cytogenetics and risk of relapse are more akin to sporadic AML*. *Leukemia*, 2008. **22**(7): p. 1428-30.
36. Zipursky, A., et al., *Myelodysplasia and acute megakaryoblastic leukemia in Down's syndrome*. *Leukemia Research*, 1994. **18**: p. 163-171.
37. Abildgaard, L., et al., *Optimal treatment intensity in children with Down syndrome and myeloid leukaemia: data from 56 children treated on NOPHO-AML protocols and a review of the literature*. *Ann Hematol*, 2006. **85**(5): p. 275-80.
38. Caldwell, J.T., Y. Ge, and J.W. Taub, *Prognosis and management of acute myeloid leukemia in patients with Down syndrome*. *Expert Review Hematology*, 2014. **7**(6): p. 831-840.

39. Ge, Y., et al., *GATA1, cytidine deaminase, and the high cure rate of Down syndrome children with acute megakaryocytic leukemia*. J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(3): p. 226-31.
40. Taub, J.W., et al., *Enhanced metabolism of 1-beta-arabinofuranosylcytosin in Down syndrome cells: a contributing factor to the superior event free survival of Down syndrome in children with acute myeloid leukemia*. Blood, 1996. **87**: p. 3395-3403.
41. Taub, J.W., et al., *Expression of Chromosome 21-Localized Genes in Acute Myeloid Leukemia: Differences Between Down Syndrome and Non-Down Syndrome Blast cells and Relationship to In Vitro Sensitivity to Cytosine Arabinoside and Daunorubicin*. Blood, 1999. **94**: p. 1393-1400.
42. Zwaan, C.M., *Different drug sensitivity profiles of acute myeloid and lymphoblastic leukemia and normal peripheral blood mononuclear cells in children with and without Down syndrome*. Blood, 2002. **99**(1): p. 245-251.
43. Taub, J.W., et al. *Improvement in Treatment Outcome and Identification of a New Prognostic Parameter in Down Syndrome Acute Myeloid Leukemia (DS-AML): Results of the Children's Oncology Group (COG) Phase 3 AAML0431*. 17.12.14 [cited 2015 17.02]; Available from: <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper67951.html>.
44. Rubnitz, J., et al., *Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicenter trial*. Lancet Oncology, 2010. **11**: p. 543-552.
45. Ekelund, C.K., et al., *Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study*. BMJ, 2008. **337**: p. a2547.
46. Merilainen, A., et al., *Combined first-trimester screening in northern Finland: experiences of the first ten years*. Clin Med Insights Reprod Health, 2014. **8**: p. 45-9.
47. Morris, J.K. and E. Alberman, *Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register*. BMJ, 2009. **339**: p. b3794.
48. Khoshnood, B., et al., *A population-based evaluation of the impact of antenatal screening for Down's syndrome in France, 1981-2000*. BJOG, 2004. **111**(5): p. 485-90.
49. Haugen, G., et al. *Veileder i fødselshjelp 2014 - Prenatal diagnostikk*. 19.02.14 [cited 2015 06.02]; Available from: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodselsjelp-2014/Prenatal-diagnostikk/>.
50. *Socialstyrelsen - Fosterskador och kromosomavvikelser 2012*. 2013 [cited 2015 06.02]; Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2013/2013-11-25>.