

Barn med kreft – store fremskritt, mange gleder og noen skuffelser



Tema:
Pediatri

Mellom 125 og 150 barn under 15 år rammes av kreft hvert år i Norge. Over halvparten er under fem år ved diagnostidspunktet. Svulstene er ofte av embryonalt opphav og er som regel helt forskjellige fra dem man ser hos voksne.

Fremskrittene i forståelse av sykdommene og behandlingen av barna har vært dramatiske. I vårt land helbredes nå tre av fire barn med kreft, men det er stor helbredelsesforskjell mellom de ulike svulstgruppene. For noen svulsttyper er overlevelsen i dag nær 100 %, mens det for andre har vært minimale fremskritt. Fortsatt er imidlertid kreft den viktigste årsak til at barn i alderen 1–15 år dør av sykdom.

Fremskrittene har sin pris. Behandlingen er ofte meget intens, med stor morbiditet og en liten, men synlig mortalitet. Noen av barna sliter med til dels betydelige senskader år etter gjennomgått sykdom og behandling. En mer målrettet terapi mot den maligne celle har derfor alltid vært det største ønske. De siste par år har gitt skjellsettende eksempler på at slik behandling ikke er så langt unna.

Kunnskap om og behandling av barn med kreft er et fagfelt i rivende utvikling. Det er også et fagfelt som har fått stor oppmerksomhet fra kolleger, medier og myndigheter de siste 20–30 år. Det er flere grunner til dette:

– Selv om bare knapt 1 % av samtlige krefttilfeller rammer barn, er det her man finner sykdommene hvor medikamentell behandling av kreft har hatt sitt store gjennombrudd. I 1970 døde 83 barn av kreft i Norge. I 1997 var tallet 28. I dag overlever tre av fire barn som får en kreftdiagnose. Utviklingen er vist i figur 1.

– Fremskrittene har sin pris. Behandlingen er som regel svært intens og strekker seg over flere år. Det kreves innspill fra ulike spesialiteter og et stort støtteapparat er nødvendig.

– Seneffekter av behandling blir stadig viktigere. Én av 1000 unge voksne vil om kort tid være en helbredet barnekreftpasient. Oppfølging og rehabilitering av denne «nye» voksenpopulasjonen blir stadig viktigere.

Sverre O. Lie
sverre.olaf.lie@rikshospitalet.no
Barneklivnikken
Rikshospitalet
0027 Oslo

Lie SO.

Progress in the field of paediatric oncology.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 951–5.

Each year, between 125 and 150 children under the age of 15 develop cancer in Norway. More than half of the children are less than five years of age at diagnosis. The malignancy is often of an embryonal origin and the disease spectrum very different from that in adults.

Our progress in understanding and treating childhood malignancies is one of the success stories in paediatrics and in cancer biology and management. In the Nordic countries, about three of four children with cancer are cured, but the progress is different in different disease groups. For some malignancies, survival is close to 100 %, while progress for other types have been much slower. However, cancer is still the main cause of death in children above one year of age who die of a disease.

The progress has its price. The treatment is often intensive, with great morbidity and a definite mortality. Late effects are also of great concern. A more specific therapy targeted against the malignant cell, with less damage to normal cells, has long been our goal. Progress in recent years in the understanding of the malignant cells has now given the first definite examples that such targeted therapy may soon become a reality.

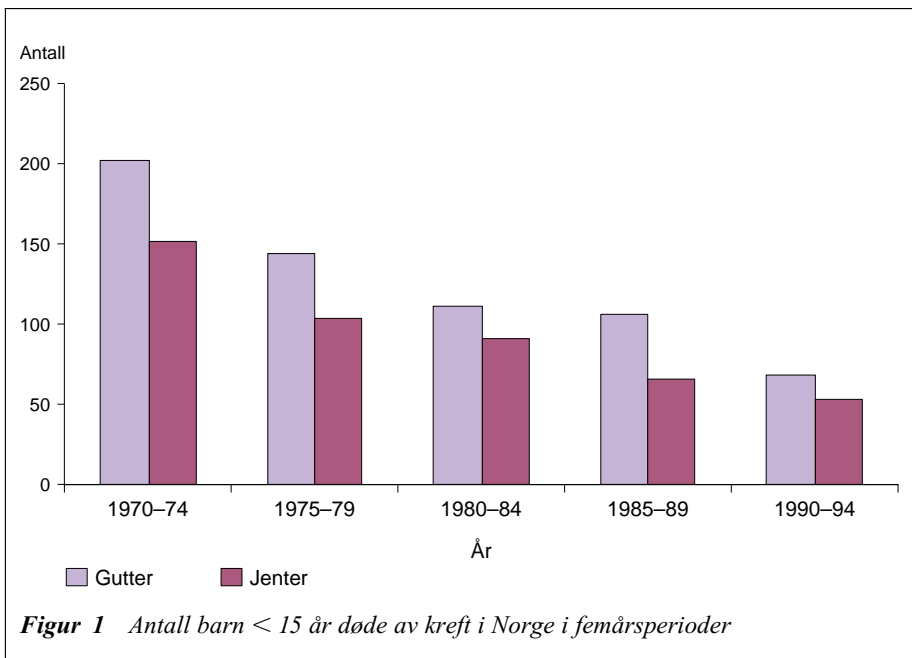
☞ Se også side 898

– Ikke uventet har kreft i barnealderen oftere et mindre komplisert bilde av de genetiske forandringer som fører til at en celle blir ondartet. Det er derfor ikke overraskende at mange av de viktigste kreftgenene er oppdaget nettopp gjennom studie av svulster hos barn.

I denne artikkelen gis det en kort presentasjon av de vanligste kreftsykdommer hos barn (og noe om deres molekylærgenetiske bakgrunn), og en oversikt over de viktige prinsipper i moderne kreftbehandling. Til slutt presenteres noen tanker om hva som venter oss av fremskritt i de nærmeste år. Men først noe om samarbeid:

Barnealderens kreftsykdommer er hver for seg sjeldne. Utprøving av nye behandlingsmetoder og den kliniske forskning rundt dette krever samarbeid. Et slikt samarbeid ble tidlig realisert i alle industrialiserte land

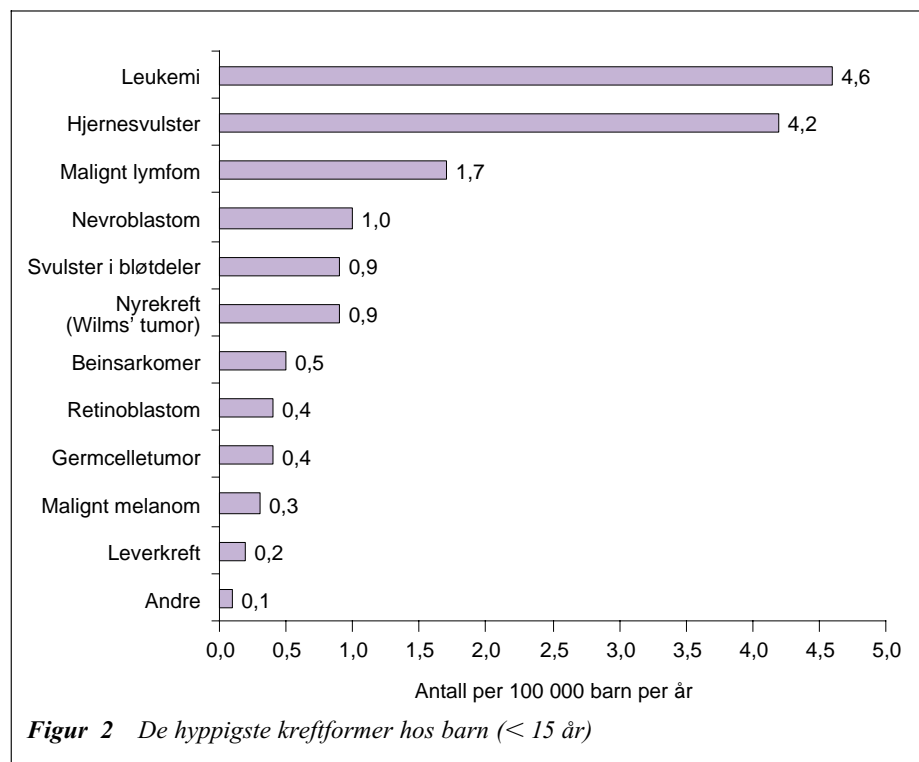
I Tidsskriftet nr. 5–8/2001 publiseres en serie artikler om pediatri. Pål R. Njølstad har initiert og redigert serien



Figur 1 Antall barn < 15 år døde av kreft i Norge i femårsperioder

og har vært en av de viktigste forutsetningene for den raske utvikling i kunnskap om og behandling av kreftsykdommer. I vår del av verden ble Nordisk Forening for Pediatrisk Hematologi og Onkologi (NOPHO) dannet i 1981. Etter meget få år var praktisk talt alle relevante avdelinger i våre fem nordiske land med. Foreningen har god kontakt med de nordiske kreftregistre og har kunnet drive populasjonsbasert forskning av høy internasjonal kvalitet (1-6). Tilsvarende foreninger finnes i alle andre industrialiserte land vi samarbeider med og alle er medlemmer i

den Internasjonale Barnekreftforening (Société Internationale D'Oncologie Pédiatrique = SIOP), som er vår globale forening. Å være aktivt medlem i slike nettverk er en helt avgjørende forutsetning for å kunne tilby pasient og familie den beste behandling i dag. Også nasjonalt er det skapt viktige nett ved etablering av tre faggrupper med representanter fra alle regionsykehus og alle relevante fag. Et koordinerende nasjonalt kompetansesenter for barn med solide svulster er under etablering ved Barneklubben, Rikshospitalet.



Figur 2 De hyppigste kreftformer hos barn (< 15 år)

Epidemiologi

I Norge får hvert år mellom 125 og 150 barn under 15 år en kreftdiagnose. Figur 2 viser de ulike sykdommer. Figuren er basert på den registreringsvirksomhet som skjer i regi av NOPHO og omfatter over 6500 barn. Grovt sett får 1/3 leukemi, 1/3 hjernesvulst og 1/3 andre krefttyper. Sykdomsgruppen rommer altså mange diagnoser. Aldersfordelingen er også karakteristisk. Over halvparten av barna er under fem år ved diagnosetidspunktet, og de fleste av svulstene er, ikke overraskende, av embryonal karakter (blastomer). Karzinomer er svært sjeldne, og mange av de store sykdomsgruppene hos voksne (kreft i lunger, bryst, livmorhals, mage, tarm, prostata etc.), finnes så godt som aldri hos barn. I USA og England har man sett en viss (1-3%) økning i årlig insidens av leukemier. Dette har vi ikke har sett i Norden.

Genetisk bakgrunn

Alfred Knudson ble i 2000 utnevnt til æresdoktor ved Universitetet i Oslo. Hovedårsaken til dette var et arbeid publisert i 1971 som forutså eksistensen av de såkalte kreftbeskyttende gener (tumorsuppressorgener) (7). Han studerte retinoblastomer, som forekommer både i en arvelig og en ikke-arvelig (spontan) variant. Ved å sammenlikne disse og sykdommens vandring over generasjonsgrensen postulerte han eksistensen av et såkalt retinoblastomgen (Rb). For å bli malign måtte cellen være mutert både i det maternelle og det paternelle Rb-gen. I den arvelige formen forelå det en mutasjon i et allel i kimcellen – og kun en mutasjon i det andre allel var nødvendig for kreftutvikling. Den spontane formen måtte ha to mutasjoner for å utvikle sykdom. Retinoblastomgenet (Rb) er for lengst klonet, og sitter på den lange arm av kromosom 13. Genproduktet er en transkripsjonsfaktor som påvirker avlesning av andre gener. Det normale Rb-gen spiller en helt sentral rolle i den normale celledens vekst og differensiering.

Det foregår nå en eksplosiv økning i vår forståelse av det molekylærgenetiske grunnlag for cancer. Det store tema er mutasjoner i vekstregulerende gener. I forhold til kreftutvikling er de fleste tumorsuppressorgener recessive, hvilket betyr at det må to mutasjoner til for å skape cancer. De første og best studerte eksempler kommer fra studier av barnekreft (Rb, neurofibromatose (NF1, NF2), Wilms' tumor (WT1), Li-Fraumeni syndrom (p53)). Ved arvelig kreft foreligger det ofte en mutasjon i et allel i kimcellen. Mutasjoner i det ene allel er også påvist i blodceller hos nyfødte som senere utvikler leukemi i småbarnsalderen (8). Det andre allel er da også mutert. De fleste genetiske endringer har som konsekvens at det kodes for nye og/eller endrede proteiner med nye funksjoner. De ulike proteiner som affiseres, er f.eks. ulike vekstfaktorer med sine reseptorer, kinasehemmere, signalmolekyler av ulike slag og transkripsjonsfaktorer som regulerer avlesningen av mange gener.

Ikke sjelden er de genetiske forandringer observerbare som gjenkjennelige cytogenetiske forandringer. I tabell 1 er det gitt noen eksempler. Ofte gir translokasjoner et kimerisk protein hvor nettopp forstyrret vekstregulering er resultatet. Tilsvarende cytogenetiske forandringer er funnet ved en rekke solide svulster.

Det er meget fascinerende at mange av disse genetiske forandringer, som er helt sentrale i utviklingen av en ondartet sykdom etter fødsel, rammer gener som er viktige under embryogenesen (9). Disse genene er også meget konserverert opp gjennom dyreriket. Mange gener som styrer embryogenesen hos *Drosophila*, styrer den også hos mennesket. Det kan virke som om forstyrret funksjon tidlig i fosterlivet gir misdannelser, mens mutasjon etter fødsel gir kreft. Mye av dagens forskning går på å omsette denne nye kunnskap til gode terapeutiske tilbud, og når det gjelder vekstkontroll, kan man like gjerne studere små ormer som mennesket. Prinsippene er de samme.

Generelt om behandling

Diagnosen kreft hos et barn er en katastrofemelding for alle familier. Livet snus opp ned, og barnet må igjennom en behandling som ofte er meget traumatisk og farlig. Ikke uten grunn er det derfor et stort støtteapparat rundt denne behandling ved alle våre regionssykehus. Vi har viktige støttespillere i Den Norske Kreftforening og Støtteforeningen for kreftsyke barn.

Diagnosefasen

Denne fasen blir viktigere og viktigere. En hoveddiagnose basert på lysmikroskopi er meget sjelden tilstrekkelig. Molekylærgenetiske undersøkelser blir stadig viktigere, raskere og mer sofistikerte. Flere av sykdommene er assosiert med mutasjoner i spesifikke gener. Studiet av N-myc ved nevroblastom gir helt avgjørende prognostisk informasjon. Hvis genet finnes amplifisert, er prognosen svært dårlig, uansett stadium. Ved leukemier er det en rekke kromosomtranslokasjoner som gir god prognose, og det er noen som gir svært dårlig prognose. Slik kunnskap er helt nødvendig for å gi pasienten riktig behandling.

Behandling

Vi har kun tre behandlingstilbud: strålebehandling, kirurgi, og cytostatika.

Strålebehandling er vår eldste behandling modul. Fortsatt er den viktig for visse pasientgrupper. Samtidig er det også helt klart at det er strålebehandling som gir størst skade på friskt vev. Strålebehandling brukes derfor mindre og mindre.

Kirurgi er helt avgjørende ved de solide svulster – enten de sitter i eller utenfor sentralnervesystemet.

Mer enn noe er det cellegiftbehandlingen som har forandret prognosen for de fleste barn med kreft. En moderne behandlings-

Tabell 1 Eksempler på genetiske forandringer ved barnekreft

	Translokasjon	Aktivert gen
<i>Leukemier</i>		
B-celle akutt lymfatisk leukemi/ Burkitts lymfom	t (8;14)	MYC
pre B akutt lymfatisk leukemi	t (2;8)	MYC
pre B akutt lymfatisk leukemi	t (1;19)	E 2A-PBX1
Akutt myelogen leukemi M1	t (4;11)	MLL-AF4
Akutt myelogen leukemi	t (8;21)	AML1-ETO
Akutt myelogen leukemi	t (15;17)	PM2-RAR
<i>Solide svulster</i>		
Rabdomyosarkom	t (2;13)	PAX3-FKHR(?)
Ewings sarkom	t (11;22)	EWS-FL1

protokoll er svært komplisert – mange medikamenter er satt sammen i ulike blokker. Et slikt program kan se meget forvirrende ut, men er et resultat av mangeårig internasjonal klinisk forskning.

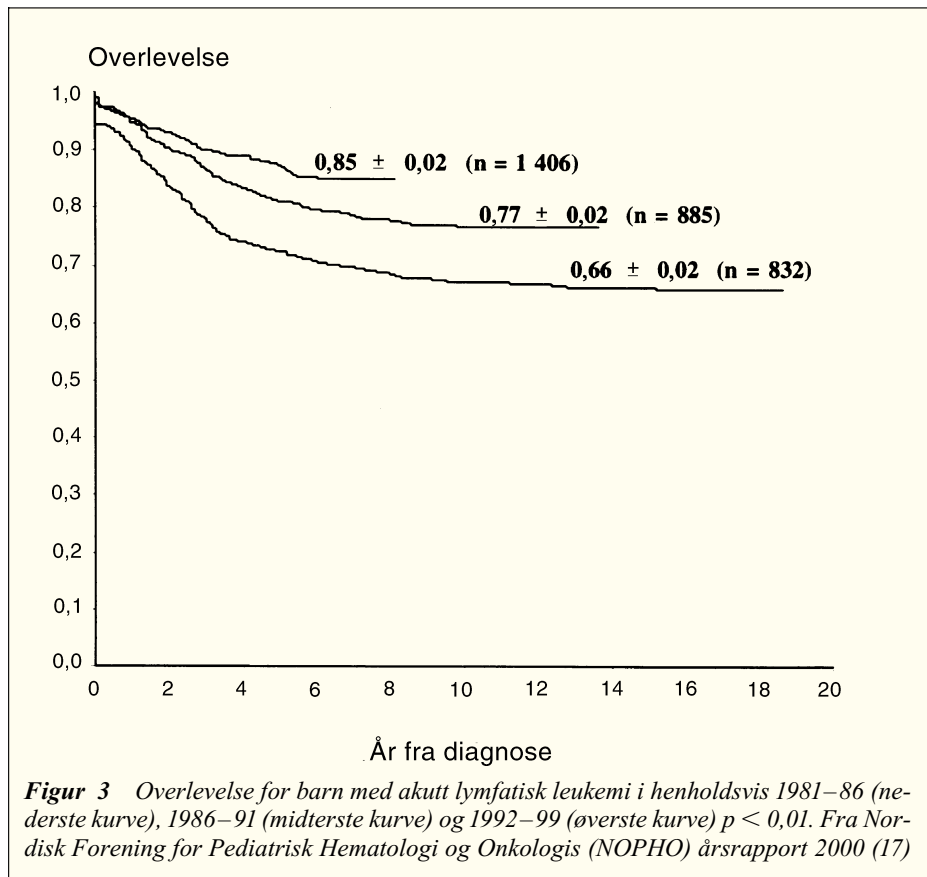
Den økende intensitet i behandlingen har vært utenkelig uten også fremskritt i støttefagene, både innen bildediagnostikk, mikrobiologi, blodtransfusjon, akuttmedisin og intensivmedisin.

Bivirkningene

Bivirkningene er betydelige, og dette er blitt et større problem etter hvert som behandlingen er blitt intensivert. De akutte bivirkninger relateres til skader på friske celler i rask deling. Håravfall, beinmargsdepresjon og in-

feksjoner er en regel snarere enn unntak. Slimhinner kan også skades. Heldigvis er disse akutte bivirkninger nesten alltid reversible.

Alvorligere er seneffektene. Det er særlig tre områder som har stått sentralt: Risiko for ny malignitet, skader på reproduksjonen med sterilitet og/eller økt frekvens av misdannede barn og endelig den generelle psykososiale tilpasning etter behandling (4, 6, 10, 11). På alle disse områdene er det stor forskningsaktivitet og mange internasjonale samarbeidende studier. Konklusjonen så langt er at det nok er en viss overvekt av ny ondartet sykdom hos barn som har hatt kreft, men langt over 95 % får ingen ny tumor. Så langt synes fertilitet å være god, bortsett fra hos noen av dem som har fått svært aggres-



Figur 3 Overlevelse for barn med akutt lymfatisk leukemi i henholdsvis 1981–86 (nederste kurve), 1986–91 (midterste kurve) og 1992–99 (øverste kurve) $p < 0,01$. Fra Nordisk Forening for Pædiatrisk Hematologi og Onkologis (NOPHO) årsrapport 2000 (17)

siv kjemoterapi og/eller strålebehandling. Den psykososiale tilpasning synes også å være god og barna utvikler seg normalt, bortsett fra barn med ondartet hjernesvulst. Disse barn må oftest strålebehandles for å bli friske og seneffektene er betydelige.

Noe om de enkelte sykdommene

Akutte leukemier

Frem til slutten av 1960-årene var leukemi en dødelig sykdom, dette til tross for at man allerede i 1948 hadde funnet et middel som temporært snudde sykdommen (12). Helbredelsene kom når man kombinerte flere effektive medikamenter, godtok til dels alvorlige bivirkninger og behandlet sentralnervesystemet direkte. Her i Norge var det Martin Seip (13, 14) og Peter Johan Moe (15, 16) som innførte moderne leukemibehandling. Spesielt bør Moes arbeid med høydose metotretksat fremheves. Hans innsats bidrog til at profylaktisk strålebehandling av sentralnervesystemet ved leukemi ble unødvendig. En viktig årsak til skade var fjernet.

NOPHO ble stiftet i 1981 og har fra første stund registrert de akutte lymfatiske leukemier og behandlingsresultater. Figur 3 viser resultatet i tre ulike tidsperioder. Overlevelsen i første remisjon er nå godt over 75% (i de fire største nordiske land er overlevelsen per 1.1. 2000 henholdsvis 77,0%; 77,3%; 77,3% 77,5%!).

Det er fem viktige forklaringer til disse fremskrittene:

– Biologi. Ny kunnskap innen karyotyper og molekylære markører har gitt diagnostisk og prognostisk informasjon. Barnet får en riktige behandling. Har den leukemiske celle en klonal genetisk forandring, kan PCR-teknikken benyttes til å påvise så lite som en ondartet celle per 10⁵ normale. Hvorvidt slik informasjon kan brukes terapeutisk, er et aktivt forskningsfelt også i Norden hvor Finn Wesenberg koordinerer et prosjekt nettopp med «minimal residual disease» som tema.

– Bedret støttebehandling. Til tross for den økende aggressivitet i behandlingen, er det få som dør i tilslutning til denne. Av 1406 barn registrert i den nordiske studien som startet i 1992, var det 22 barn som døde under induksjonsbehandlingen. Dette er også internasjonalt et meget akseptabelt tall og sier ganske mye om kvaliteten på helsetjenestene i Norden.

– Intensivering. De siste årene har man innført en behandlingsintensiv fase flere måneder etter avsluttet induksjonsbehandling. Dette er behandling av et friskt barn og fører dessverre til en overbehandling av mange. Resultatene blir imidlertid i mange serier bedret med 10% (18).

– Bedret behandling av sentralnervesystemet. Som nevnt kan høydose kjemoterapi langt på vei erstatte strålebehandling. Siden vi vet at strålebehandling mot hode skader praktisk talt alle barn, har dette vært et stort fremskritt. Moe bør igjen nevnes som en av ildsjelene bak denne forskning.

Tabell 2 Overlevelse ved ulike former for barnekraft 1985–94 (17)

Diagnose	Overlevelse	
	Antall	(%)
Retinoblastom	178	97
Wilms' tumor	389	88
Lymfom	720	82
Hjernesvulster	1 822	69
Nevroblastom	402	53

– Risikobasert behandling. Dette ble først innført av tyskeren Haig Riehm på basis av «hvor mye» leukemi det var i kroppen ved diagnosetidspunkt. Jo mer leukemi, jo dårligere prognose. Med fremskritt innen biologisk forskning er også molekylærgenetikk og karyotyp en del av risikoklassifikasjonen. Hvor fort sykdommen svarer på behandling, gir også viktig prognostisk informasjon med terapeutiske konsekvenser.

Akutte myelogene leukemier

Akutte myelogene leukemier utgjør bare 15% av de akutte leukemiene og er mye vanskeligere sykdommer å behandle enn de lymfatiske. Også her er resultatene nå blitt betydelig bedre. Norden har brukt tre ulike protokoller siden 1984. Med vår protokoll fra 1993 ser det ut til at godt over halvparten av barna helbredes (19).

Hjernesvulster

Hjernesvulster er den hyppigste type solide svulst hos barn og rammer 30–40 barn per år (20). Her finnes mange ulike svulster både over og under tentoriet. Kjemoterapi har en begrenset plass i behandlingen. Både fordi blod-hjerne-barrieren gjør det vanskelig å angripe kreftcellen, men sikkert også fordi kreftcellene i seg selv er mer resistente mot de tilgjengelige midler. Det avgjørende her er tidlig diagnose og god nevrokirurgi. Teknisk utvikling både innen operasjonsfaget, billediagnostikk og innenfor neuroanestesi er viktige forutsetninger for de fremskritt vi har sett. Likevel representerer barn med hjernesvulst en av de store utfordringer i dag. Det er den nest største gruppen – og mange sliter med senskader enten det nå skyldes sykdom, behandling eller, for de barna som må få det, strålebehandling. I NOPHO er det for tiden stor oppmerksomhet knyttet til hjernesvulster.

Når det gjelder de øvrige svulstene, er de hver for seg såpass sjeldne at det vil bli for langt å diskutere dem separat. I tabell 2 er det gitt en oversikt over behandlingsresultater av de vanligste av dem som gjenstår.

Fremtiden?

Vi må innrømme at dagens behandling er primitiv og barbarisk, men effektiv. Lengte har vi ventet på en behandling som bare an-

grep den ondartede celle. Så langt har skuffelsene vært mange, men nå skjer det mye. I 1988 kom det en helt oppsiktsvekkende publikasjon fra Kina som viste at en spesiell akutt myelogen leukemi (FAB M3) gikk i remisjon ved behandling med A-vitamin alene (21). Det molekylære grunnlag for denne virkningen er nå kjent. Også ved den vanskelige sykdommen nevroblastom har A-vitamin effekt (22). Og nå ruller toget fort – la meg avslutte med ett eksempel:

I desember 1999 la Druker og medarbeidere frem de første resultater av en helt ny behandling av kronisk myelogen leukemi (23, 24). Nesten alle pasienter med denne sykdommen bærer en translokasjon mellom kromosom 9 og 22. Denne translokasjon fører til danningen av et abnormt tyrosinkinaseenzym (TEL/PDGFbetaR) som fosforylerer andre proteiner ukontrollert (23). Det er vist at det er dette som fører til den ondartede cellen. Druker og medarbeidere brukte en spesifikk hemmer av denne tyrosinkinase (signal transduction inhibitor = STI 571) og behandlet interferonresistente pasienter med dette. Av 31 pasienter som fikk full dose, gikk sykdommen i remisjon hos samtlige. Bivirkninger var minimale, men observasjonstiden er selvfølgelig kort.

Andre lovende og nye prinsipper i kreftbehandlingen kommer nå på løpende bånd, enten det dreier seg om monoklonale antistoffer med eller uten toksiner (26), ulike typer vaksiner mot egne tumorantigener (27) og oligonukleotid antisensbehandling (28). Angiogenesehemmere er et annet meget aktivt felt.

Den drømmen vi alle har båret – at vi skal skjønne hva som har gått galt i den ondartede celle – og gi spesifikk behandling mot denne feilen, ser altså ut til å kunne bli en realitet om ikke altfor lenge.

Og så: Det er et tragisk faktum at bare 1/3 av de barna som får en kreftsykdom i dag, får noe tilbud om hjelp. Moderne og effektiv behandling er så kostbar og krevende for pasient og familie at den ikke er gjennomførbar i de fattige land. Dette er en utfordring som Den internasjonale barnekreftforening har tatt alvorlig og hvor det nå arbeides med pilotprosjekter i flere land for å se om man kan få en viss helbredelse med protokoller som er gjennomførbare også under kummerlige forhold. Et eksempel på dette er en pilotstudie av barn med Burkitts lymfom i Malawi som støttes av Den Norske Kreftforening. Det ser nå ut til at over halvparten av barna kan helbredes etter en protokoll som er langt mindre toksisk enn den vi benytter hjemme. Andre eksempler kan nevnes, og dette arbeidet må fortsette. Men hvis optimismen holder, vil det kanskje være barna i det fattige landene som vil ha den største gevinst av ny, spesifikk og lite toksisk terapi.

Litteratur →

→

Litteratur

1. Gustafsson G, Kreuger A, Clausen N, Garwicz S, Kristinsson J, Lie SO et al. Intensified treatment of acute childhood lymphoblastic leukemia has improved prognosis, especially in non-high-risk patients: the Nordic experience of 2648 patients diagnosed between 1981 and 1996. *Acta Paediatr* 1998; 87: 1151–61.
2. Marky I, Jonsson O, Kreuger A, Gustafsson G, Perkkiö M, Schmiegelow K et al. Childhood non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in the five Nordic countries. A five year population based study. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 163–6.
3. Lie SO, Jonmundsson G, Mellander L, Siimes MA, Yssing M, Gustafsson G et al on behalf of NOPHO. A population based study of 272 children with acute myeloid leukemia treated on two consecutive protocols with different intensity: best outcome in girls, infants and in children with Down's syndrom. *Br J Hematol* 1996; 94: 82–8.
4. Olsen JH, Garwicz S, Hertz H, Jonmundsson G, Langmark F, Lanning M et al. Second malignant neoplasma after cancer in childhood or adolescence. *BMJ* 1993; 307: 1030–6.
5. Sankila R, Garwicz S, Olsen JH, Dollner H, Hertz H, Kreuger A et al. Risk of subsequent malignant neoplasms among 1641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence. A population based cohort study in the five Nordic countries. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1442–6.
6. Sankila R, Olsen JH, Anderson H, Garwicz S, Glatte E, Hertz H et al. Risk of cancer among offsprings of childhood-cancer survivors. *N Engl J Med* 1998; 338: 1339.
7. Knudson AG jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820–4.
8. Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, Eden OB, Addison GM, Masera G et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet* 1999; 354: 1499–1503.
9. Barber TD, Barber MC, Cloutier TE, Friedman TB. PAX3 gene structure, alternative splicing and evolution. *Gene* 1999; 237: 311–9.
10. Nygaard R, Moe PJ. Outcome after cessation of therapy in childhood leukemia. A population-based Nordic study of 986 patients. *Acta Paediatr Scand* 1989; (suppl 354).
11. Green DM, Hyland A, Barcos P, Reynolds JA, Lee RJ, Hall BC et al. Second malignant neoplasms after treatment for Hodgkin's disease in childhood or adolescence. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1492–9.
12. Wolff JA. First light on the horizon: the dawn of chemotherapy. *Med Ped Oncol* 1999; 33: 405–10.
13. Seip M. Behandling av akutt leukemi hos barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1968; 88: 395–7.
14. Oftedal G, Seip M. Behandling av akutt leukemi hos barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1964; 84: 911–5.
15. Moe PJ, Sandstad B. Leukemi hos barn. En statistisk bearbeidelse av et norsk materiale fra 1963–1974. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1977; 97: 1549–51.
16. Moe PJ, Seip M, Finne PH. Intermediate dose methotrexate (IDM) in childhood acute lymphocytic leukemia in Norway. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 73–9.
17. Childhood Cancer in the Nordic Countries. Report on Epidemiologic and Therapeutic Results from Registries and Working Groups. NOPHO Annual Meeting 2000. Oslo: Krefregiseret, 2000.
18. Chessels J. Recent advances in management of acute leukaemia. *Arch Dis Child* 2000; 82: 438–42.
19. Lie SO, Jonmundsson GK, Mellander L, Siimes MA, Yssing M, Gustafsson G (on behalf of the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO)). Chemotherapy of acute myelocytic leukemia in children. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1997; 824: 85–90.
20. Helseth E, Lundar T, Lie SO. Svulster i sentralnerv-systemet hos barn. I: Gjerstad L, Skjeldal OH, red. *Nevrologi. Fra barn til voksen*. Oslo: Vett & Viten, 2000: 457–65.
21. Huang ME, Ye YC, Chen SR. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukaemia. *Blood* 1988; 72: 567–72.
22. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999; 341: 1165–73.
23. Druker BJ, Talpaz M, Resta D, Peng B, Buchdunger E, Ford J et al. Clinical efficacy and safety of an abl specific tyrosine kinase inhibitor as targeted therapy for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1999; 94 (suppl 1): 368a.
24. Goldman JM. Tyrosine-kinase inhibition in treatment of chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2000; 355: 1031–2.
25. Wilbanks AM, Mahajan S, Frank DA, Druker BJ, Gilliland DG, Carrol M et al. TEL/PDGFBetaR fusion protein activates STAT1 and STAT5: a common mechanism for transformation by tyrosine kinase fusion proteins. *Exp Hematol* 2000; 28: 584–93.
26. Kreitman RJ, Wilson WH, White JD. Phase I trial of recombinant immunotoxin anti-tac(Fv)-PE38 (LMB-2) in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1622–36.
27. Kugler A, Stuhler G, Walden P, Zöllner G, Zobywalski A, Brossart P et al. Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids. *Nat Med* 2000; 6: 332.
28. Gewirth AM. Oligonucleotide therapeutics: a step forward. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1809–11. ○

