

# Overlevelse hos voksne med akutt myelogen leukemi

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Akutt myelogen leukemi er den vanligste formen for akutt leukemi hos voksne. Ubehandlet er sykdommen dødelig i løpet av få måneder, men et flertall yngre pasienter kan oppnå remisjon med intensiv kjemoterapi. Sykdommen vil i mange tilfeller residivere etter noe tid, men et økende antall yngre pasienter blir langtidsoverlevende.

**Materiale og metode.** I artikkelen presenteres overlevelsedata for 253 pasienter mellom 15 og 61 år med akutt myelogen leukemi som ble registrert i Norsk register for akutte leukemier og lymfoblastiske lymfomer i en seksårsperiode fra 1.1. 2000. Pasientene ble delt inn i tre risikogrupper på bakgrunn av karyotyping og resultat av innledende kjemoterapi.

**Resultater.** Fireårsoverlevelse var 94,1 % for dem med akutt promyelocytyleukemi, 77,7 % ved annen lavrisiko akutt myelogen leukemi, 39,0 % i normalrisikogruppen og 29,1 % for høyrisikopasienter.

**Fortolkning.** Samlet var fireårsoverlevelsen 43,0 % – en økning på omtrent 15 % i forhold til tidligere undersøkelser. Intensivering av behandlingen etter remisjon med høydose cytarabin og innføring av all-trans-retinsyre i behandlingen av akutt promyelocytyleukemi er sannsynligvis de viktigste faktorene bak denne økningen.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 1162

**Jon-Magnus Tangen**  
tangen.jon-magnus@uus.no  
Hematologisk avdeling  
Ullevål universitetssykehus  
0407 Oslo

**Yngvar Fløisand**  
Radiumhospitalet

**Jenny Foss-Abrahamsen**  
Medisinsk avdeling  
Haukeland Universitetssykehus

**Einar Haukås**  
Klinikk for blod og kreftsykdommer  
Stavanger universitetssykehus

**Inger Anne Næss**  
Medisinsk klinikk  
St. Olavs Hospital

**Tove Skjelbakken**  
Seksjon for hematologi  
Universitetssykehuset Nord-Norge

Akutt myelogen leukemi er den hyppigste formen for akutt leukemi hos voksne, med en årlig insidens på ca. 3 av 100 000 (1). Diagnosen blir vanligvis stilt på grunn av symptomer på beinmargssvikt, det vil si anemi, infeksjoner og blødninger (2). Ubehandlet fører sykdommen til døden i løpet av få måneder, men det er mulig å slå den tilbake med intensiv kjemoterapi (3). I regenerasjonsfasen etter aplasi forårsaket av intensiv kjemoterapi vil normale hematopoetiske stamceller i mange tilfeller formere seg raskere enn leukemiceller og på den måten rekolonisere beinmargen. Man snakker da om at det er indusert remisjon (4). Imidlertid vil det persistere en rest av leukemiceller som etter en tid vil gi opphav til residiv. Det er derfor nødvendig å gi ytterligere kjemoterapi etter at remisjon er oppnådd (5). Kombinasjonen cytarabin sammen med et antrasyklin er etablert førstelinjebehandling for de fleste former for akutt myelogen leukemi. De siste årene er det blitt stadig mer vanlig å bruke meget høye doser cytarabin i behandlingen etter remisjon. Det er dokumentert at denne intensivering av konsolideringsbehandlingen har bidratt til å forlenge både tiden i remisjon og total overlevelse (6–8). For pasienter med promyelocytyleukemi, en undergruppe av akutt myelogen leukemi, har situasjonen de siste ti årene blitt radikalt forbedret etter innføringen av all-trans-retinsyre, som er et vitamin A-derivat. For denne sykdommen rapporteres det nå en helbredelsesprosent på over 90 (9).

Hos selekterte pasienter med normalrisiko- og høyrisikosykdom kan det være ak-

tuelt å gi behandling med allogen stamcelletransplantasjon i tillegg til kjemoterapi. Allogen stamcelletransplantasjon har en mye kraftigere antileukemisk effekt enn kjemoterapi, men er forbundet med økt behandlingsrelatert dødelighet (10).

Norsk selskap for hematologi tok i slutten av 1990-årene initiativ til å lage et nasjonalt handlingsprogram for akutt myelogen leukemi hos voksne. Samtidig ble det opprettet et landsomfattende register for pasienter med akutte leukemier. Dette startet sitt arbeid 1.1. 2000. I artikkelen presenteres behandlingsresultatene som er oppnådd hos voksne pasienter 15–60 år med akutt myelogen leukemi, som ble registrert i løpet av de seks første årene av registerets virksomhet.

## Materiale og metode

Diagnosen ble stilt ved mikroskopisk vurdering av blodutstryk og beinmargaspirat supplert med immunfenotyping og kromosomanalyse. Subgruppetilhørighet ble også bestemt på grunnlag av disse faktorene etter den såkalte FAB-klassifikasjonen (FAB står for «French, American, British» og refererer til nasjonalitetene til deltakerne i arbeidsgruppen som lanserte denne klassifikasjonen) (11). Pasientene ble primært delt inn i tre risikogrupper etter resultater fra kromosomanalyse (tab 1) (12). I tillegg ble pasienter med sekundær akutt myelogen leukemi og pasienter som trengte mer enn én induksjonskur for å oppnå remisjon, klassifisert i høyrisikogruppen (13).

Som førstelinjeinduksjonskur ga man cytarabin i kontinuerlig intravenøs infusjon i sju døgn og daunorubicin i korttidsinfusjon én gang daglig i tre dager. Hvis remisjon ikke ble oppnådd, ble det gitt annenlinjeinduksjonskur med cytarabin, amsakrin og etoposid over fem døgn. Konsolideringsbehandlingen besto av fire kurer med høydose cytarabin to ganger daglig annen hver dag i fem dager, med omtrent én måneds intervall

## Hovedbudskap

- De fleste tilfellene av akutt myelogen leukemi er følsomme for kjemoterapi
- Behandlingsresultatene varierer med alder og andre risikofaktorer
- Intensivering av cytostatikabehandlingen har ført til økende langtidsoverlevelse

mellom hver kur. For pasienter med promyelocyttleukemi ble det gitt induksjonskur med cytarabin i sju døgn og daunorubicin i tre dager, med tillegg av all-trans-retinsyre per os daglig til oppnådd remisjon. Det ble deretter gitt til konsolideringskurer med cytarabin og daunorubicin. Til slutt fikk pasientene to års vedlikeholdsbehandling med 6-merkaptopurin, metotreksat og all-trans-retinsyre. Pasienter med kromosomforandringer forbundet med lav risiko var ikke aktuelle for stamcelletransplantasjon. Pasienter med normalrisikosykdom var kandidat for stamcelletransplantasjon med familiegiver i første remisjon. For pasienter med høyriskosykdom var det aktuelt med stamcelletransplantasjon både med familiegiver og ubeslektet giver i første remisjon.

Undersøkelsen omfattet voksne pasienter 15–60 år som fikk diagnosen i tidsrommet 1.1. 2000–31.12. 2005. Pasientene fikk initial kjemoterapi på et av de regionale universitetssykehusene eller på Stavanger universitetssjukehus. Konsolideringskurene ble i noen tilfeller gitt på et sykehens nærmere pasientens hjemsted når forholdene lå til rette for dette. Allogen stamcelletransplantasjon ble utført ved Hematologisk seksjon, Rikshospitalet.

#### Statistikk

Total overlevelse ble regnet som tiden fra diagnosetidspunktet til 31.12. 2006 eller til eventuell død. Total overlevelse etter remisjon ble regnet som tiden fra remisjonsdato til 31.12. 2006 eller eventuelt til død. Leukemifri overlevelse ble regnet som tiden fra remisjon til residiv, eventuelt til 31.12. 2006 eller til død hvis denne inntraff mens pasienten var i remisjon.

Total kjemoterapirelatert overlevelse ble regnet på samme måte som for total overlevelse, men observasjonen av pasienter som fikk allogen stamcelletransplantasjon ble avsluttet på transplantasjonstidspunktet. Overlevelsesanalyser ble utført etter Kaplan-Meiers metode. For undersøkelse av risikofaktorer for død ble Cox' regresjonsmodell benyttet. Med denne metodikken ble overlevelsen i høyriskogruppen sammenliknet med overlevelsen i normalrisikogruppen og overlevelsen hos menn sammenliknet med overlevelsen hos kvinner. Videre ble overlevelsen hos pasienter med alder tilsvarende 75-prosentilen i materialet (54,7 år) og eldre sammenliknet med overlevelsen hos pasienter yngre enn denne grensen.

#### Resultater

I perioden 1.1. 2000–31.12. 2006 fikk i alt 253 pasienter, 141 (56%) menn og 112 (44%) kvinner i alderen 15–60 år kjemoterapi for akutt myelogen leukemi. 47 pasienter ble behandlet på Ullevål universitetssykehus, 103 pasienter på Rikshospitalet, ni pasienter på Stavanger universitetssjukehus, 46 pasienter på Haukeland Universitetssykehus, 23 pasienter på St. Olavs Hospital og 25 pasienter på Universitetssykehuset Nord-

Norge. Median alder var 45 år. Fordelingen av pasienter i subgrupper etter FAB-klassifikasjonen er vist i tabell 2. Omtrent 76% av pasientene ble klassifisert i subgruppe M1/M2 eller M4/M5, mens 7% av pasientene hadde akutt promyelocyttleukemi. Tabell 3 viser fordelingen av pasientene i de tre risikogrupperne samt remisjonsfrekvens, fire års totaloverlevelse og fire års leukemifri overlevelse i hver subgruppe. I 20 tilfeller der kromosomanalyse ikke var utført eller var teknisk mislykket, ble pasientene klassifisert i normalrisikogruppen.

Hos 47 pasienter ble det i induksjonsbehandlingen gitt idarubicin i stedet for daunorubicin. Hos 31 pasienter ble det gitt tillegg av cytarabin og daunorubicin etter to uker etter at sternalmargspirat hadde vist persisterende blaster. Hos ti pasienter ble det gitt alternativ induksjonsbehandling på grunn av kontraindikasjon mot daunorubicin eller cytosar. Hos 27 pasienter ble det gitt alternativ konsoliderende kjemoterapi på grunn av kontraindikasjon mot høydose Cytosar. Totalt 77,6% av pasientene oppnådde komplett remisjon, og fire års leukemifri overlevelse totalt hos disse pasientene var 41,9%. Hos pasienter med akutt promyelocyttleukemi var det bare én pasient som ikke oppnådde remisjon, og alle som oppnådde remisjon var fortsatt leukemifrie etter fire år. Fire års totaloverlevelse var 39,0% i normalrisikogruppen og 29,1% i høyriskogruppen. For alle gruppene til sammen var fire års totaloverlevelse 43,0%.

I gruppen med normal risiko fikk 38 av de 114 pasientene som oppnådde remisjon (31,2%), allogen stamcelletransplantasjon: 30 i første remisjon, tre i tidlig residiv, fire i annen remisjon og én i tredje remisjon. I høyriskogruppen fikk 12 av 42 pasienter som oppnådde remisjon (29,8%), allogen stamcelletransplantasjon: ni i første remisjon og tre i annen remisjon. Når tiden etter allogen stamcelletransplantasjon ble ekskludert fra analysen, var fire års total (kjemoterapirelatert) overlevelse 36,1% i normalrisikogruppen og 23,6% i høyriskogruppen. Fireårsoverlevelsen etter remisjon for pasienter i normalrisikogruppen som fikk stamcelletransplantasjon i første remisjon

**Tabell 1** Inndeling i risikogrupper basert på resultat av kromosomanalyse

Risikogruppe	Kromosomforandringer
Lavrisiko	t(8;21), t(16;16), inv(16), t(15;15)
Høyrisiko	t(3;3), monosomi 3, monosomi 5, monosomi 7, delelsjoner i kromosom 3, 5 eller 7, delelsjon i den lange armen på kromosom 11, multiple (> 5) kromosomforandringer
Normalrisiko	Andre kromosomforandringer enn dem som er karakteristiske for lavrisiko- og høyriskogruppene. Normal karyotype

**Tabell 2** Fordeling av pasientene i subgrupper etter FAB-klassifikasjonen

FAB-subgruppe	Antall	Prosent
M0	5	2,0
M1/M2	100	39,5
M3 (promyelocyttleukemi)	17	6,7
M4/M5	95	37,5
M6	11	4,4
M7	4	1,6
Ikke subklassifisert	21	8,3
	253	100

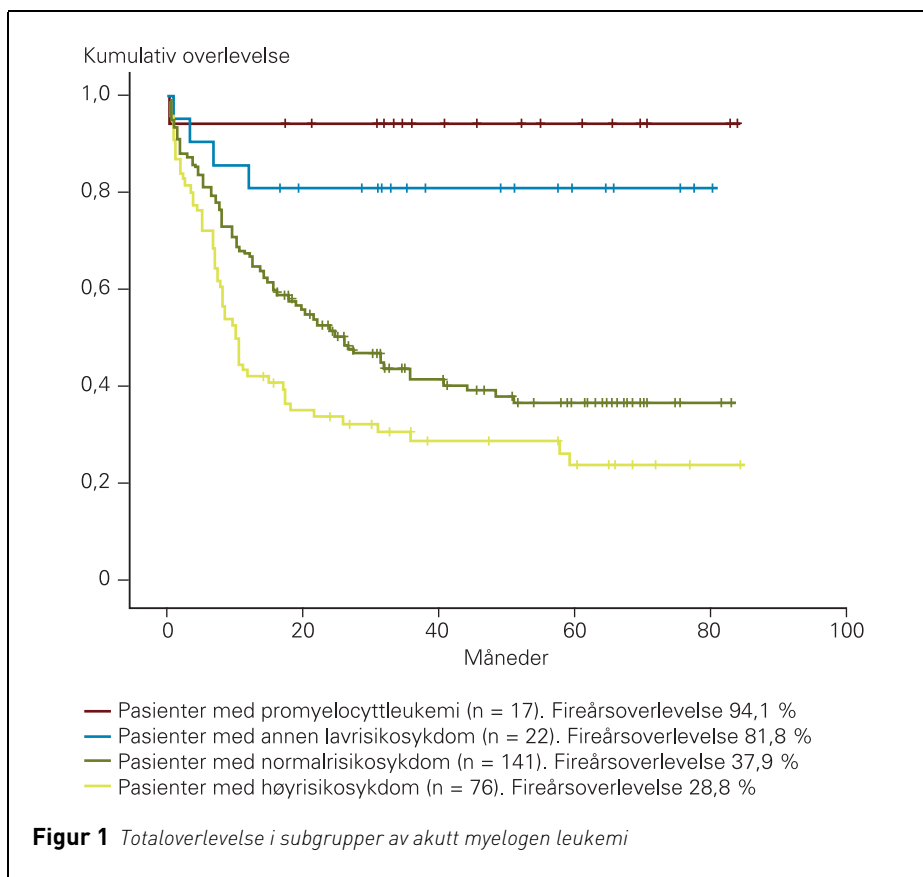
(30 pasienter), var 57,1%, mens den var 39,7% for pasienter som fikk kjemoterapi (81 pasienter). I denne beregningen har vi ekskludert tre pasienter som fikk residiv etter mindre enn tre måneder (minste tid fra remisjon til allogen stamcelletransplantasjon i materialet). Fireårsoverlevelsen etter remisjon for pasienter i høyriskogruppen som fikk allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon, var 53,3% (9 pasienter), mens den var 40,4% for pasienter som bare fikk kjemoterapi (31 pasienter). To pasienter i denne gruppen som fikk residiv etter mindre enn tre måneder, er ekskludert fra analysen.

Figur 1 viser Kaplan-Meier-kurvene for

**Tabell 3** Remisjonsfrekvens, fire års totaloverlevelse og fire års leukemifri overlevelse hos pasienter med akutt myelogen leukemi under 60 år

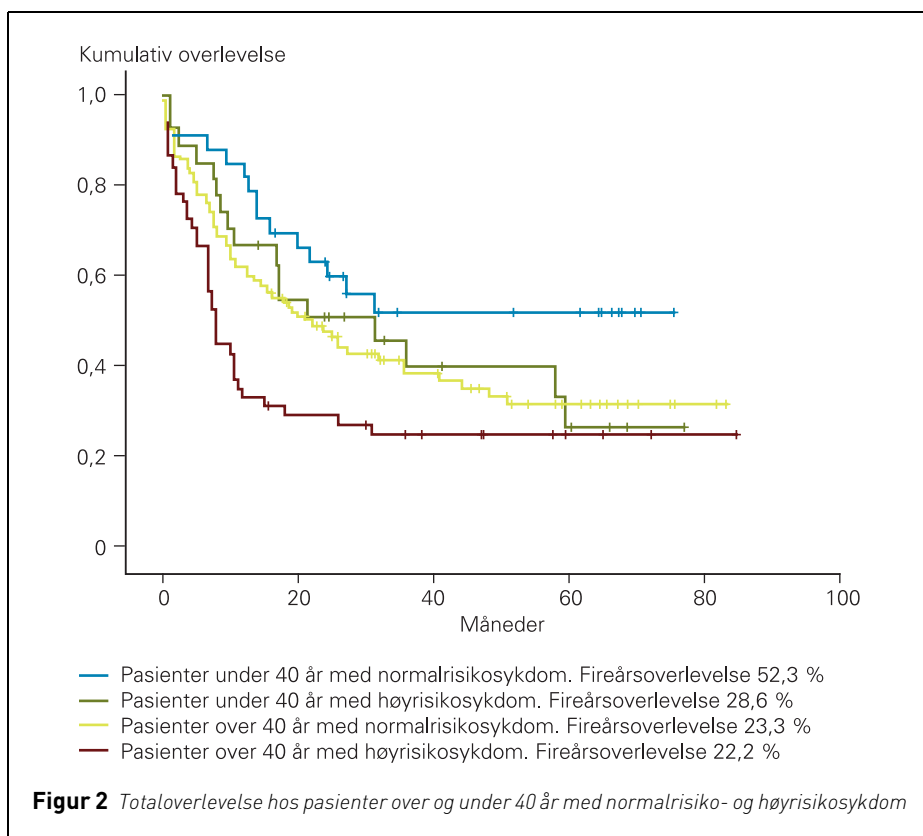
Risikogrupper	N	Remisjonsfrekvens		Fire års totaloverlevelse		Fire års leukemifri overlevelse <sup>1</sup>	
		n (%)	% +/- 95% KI	% +/- 95% KI	% +/- 95% KI		
Akutt promyelocyttleukemi	17	16 (94,1)	94,1	(88,4–99,8)	100	–	
Annen lavrisiko akutt myelogen leukemi	23	22 (95,7)	77,7	(68,9–86,5)	76,2	(57,0–78,0)	
Normal risiko	142	114 (80,9)	39,0	(34,2–43,8)	48,6	(40,1–50,3)	
Høy risiko	71	42 (59,2)	29,1	(23,6–34,6)	44,7	(34,2–49,8)	
Totalt	253	194 (77,6)	43,0	(39,7–46,3)	41,9	(47,9–55,5)	

<sup>1</sup> Gjelder pasienter som oppnådde remisjon



totaloverlevelse i de enkelte subgruppene. Det fremgår at kurvene har en tilnærmet hyperbelform, som tegn på at prognosen gradvis bedres med tiden etter diagnosen.

Tabell 4 viser Cox' regresjonsanalyse med hensyn til alder, risikogruppe og kjønn der pasienter med normalrisiko- og høyrisikosykdommer er undersøkt sammen. Økt al-



der og klassifisering i høyrisikogruppen ble begge funnet å være uavhengige risikofaktorer, mens kjønn ikke ble funnet å ha noen prognostisk betydning. Figur 2 viser totaloverlevelse for pasienter over og under 40 år, med henholdsvis normalrisiko- og høyrisikosykdom. Det fremgår at pasienter under 40 år med normalrisikosykdom har klart best prognose, mens prognosen er dårligere for de tre andre gruppene og omtrent sammenfallende etter fem års observasjonstid.

**Diskusjon**

Akutt myelogen leukemi er en alvorlig sykdom der kjemoterapi kan være livreddende for en del av pasientene. Behandlingseffekten er imidlertid svært varierende, avhengig av funn ved kromosomanalyse og respons på initial kjemoterapi. I tillegg er pasientens alder en viktig prognostisk faktor, idet overlevelsen er klart høyere hos yngre pasienter.

Fireårsoverlevelse for hele pasientpopulasjonen var 43,0%. Dette er en økning på omtrent 15% sammenliknet med tidligere norske populasjonsbaserte undersøkelser (14, 15). Ved disse undersøkelsene var pasientene ikke stratifisert i risikogrupper. Økningen i overlevelsen skyldes sannsynligvis hovedsakelig innføring av høydose cytarabin i behandlingen etter remisjon og introduksjon av all-trans-retinsyre i behandlingen av promyelocyttleukemi. I vårt materiale har en økt andel pasienter fått allogen stamcelletransplantasjon sammenliknet med den forrige norske undersøkelsen (31% mot 29%). Det er vist i flere rapporter (16, 17) at pasienter som har fått allogen stamcelletransplantasjon, har høyere overlevelse enn dem som bare har fått kjemoterapi. En slik forskjell i overlevelsen ble også funnet i vårt materiale. Vi kan imidlertid ikke utelukke at pasienter som når frem til stamcelletransplantasjon er en positivt selektert gruppe. Slike beregninger kan derfor ikke avklare hvilken nytte stamcelletransplantasjon har for overlevelsen hos pasienter med akutt myelogen leukemi generelt.

Internasjonalt er det gjennomført en rekke undersøkelser for å belyse dette spørsmålet, med til dels motstridende resultater. I en nylig publisert metaanalyse som omfatter flere store studier, konkluderes det med en positiv effekt av allogen stamcelletransplantasjon på overlevelsen både ved normalrisiko- og høyrisikosykdom. Effekten var imidlertid statistisk signifikant bare for pasienter under 36 år (18). I vårt materiale var andelen pasienter som fikk allogen stamcelletransplantasjon, noe lavere enn det som kan forventes ut fra donorsituasjonen. Spesielt gjaldt dette pasienter som var kandidat for transplantasjon med ubeslektet giver, der det statistisk sett er rundt 80% sjans for å finne en forlidelig donor. Det kan være forskjellige årsaker til at transplantasjon ikke blir utført, som for eksempel at det foreligger en annen sykdom som gjør behandlingen kontraindisert, at sykdommen residerer før behand-

**Tabell 4** Alder, kjønn og subgruppetilørighet som uavhengige risikofaktorer for død. N = 217 (pasienter med lavriskosykdom er unntatt fra analysen)

	Risikoratio	95 % konfidensintervall	P-verdi
Alder over 54,7 år <sup>1</sup> sammenliknet med alder under 54,7 år	1,79	1,26–2,54	< 0,001
Høyriskogruppe sammenliknet med normalrisikogruppe	1,90	1,35–2,70	< 0,0001
Menn sammenliknet med kvinner	0,77	0,55–1,08	Ikke-signifikant

<sup>1</sup> Tilsvarer 75-prosentilen for alder i materialet

lingen kan gjennomføres, eller at pasienten avslår behandlingen. Det er også mulig at manglende oppfølging fra de behandelende legene kan være en faktor i denne sammenhengen. Leukemiregisteret inneholder per i dag ikke data som kan belyse disse spørsmålene, men det er nå startet et arbeid for å komplettere databasen på dette området.

Det pågår en løpende diskusjon om nytteverdien av allogen stamcelletransplantasjon, der funn ved morfologisk vurdering, molekylærgenetiske forandringer, resultat av karyotyping, donortype (familiedonor, ubeslektet donor, stamceller fra navlestreng) og type kondisjonering alle er viktige faktorer i vurderingen. I vår undersøkelse beregnet vi først overlevelsen når observasjonstiden etter stamcelletransplantasjon ble inkludert. Deretter gjentok vi beregningen når observasjonen ble avsluttet på transplantasjonstidspunktet. Ved denne beregningsmåten fant vi en høyere overlevelse både for høyriskogruppen (fireårsoverlevelse 29,1 % mot 23,6 %) og for normalrisikogruppen (fireårsoverlevelse 39,0 % mot 36,1 %) når tiden etter transplantasjon ble inkludert. Denne fremgangsmåten reflekterer hvilken betydning allogen stamcelletransplantasjon faktisk har hatt for totaloverlevelsen, men belyser ikke hvilken rolle pasienteleksjon kan ha hatt for resultatet.

Merk at den totale fireårsoverlevelsen i hele pasientmaterialet er noe lavere enn den som vanligvis oppnås i internasjonale multistudier (19, 20). Resultatet kan likevel anses som tilfredsstillende, fordi pasienter

som inkluderes i disse studiene utgjør en selektert gruppe, mens vårt materiale er helt uselektert.

### Konklusjon

Vår undersøkelse viser at de fleste pasienter med lavriskosykdom blir langtidsoverlevende, mens for normalrisiko- og høyriskopasienter er resultatene fortsatt langt fra tilfredsstillende. Det er sannsynligvis ikke realistisk med ytterligere doseintensivering av cytostatika på grunn av den økende toksisiteten dette vil medføre. Hovedutfordringen for forskningen er derfor å finne frem til nye, effektive behandlingsprinsipper basert på økt kunnskap om sykdommens patogenese.

*Forfatterne takker Michel Abdelnoor for hjelp til den statistiske bearbeidingen og Lorentz Brinch for gjennomlesing av manuskriptet.*

### Litteratur

1. Krefte i Norge 2004. Oslo: Krefteregisteret, 2006.
2. Evensen SA, Brinch L, Tjønnfjord G et al. Blodsykdommer. Oslo: Universitetsforlaget, 1999.
3. Gale RP, Foon KA. Therapy of acute myelogenous leukaemia. *Semin Hematol* 1987; 24: 40–54.
4. Stone RM, Mayer RJ. Therapy of newly diagnosed adults with de novo acute myelogenous leukaemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 47–64.
5. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myelogenous leukaemia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1051–62.
6. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myelogenous leukaemia. *Cancer Leukemia Group B. N Engl J Med* 1994; 331: 896–903.
7. Milligan DW, Grimwade JO, Cullis I et al. Guidelines on management of acute myelogenous leukemia. *Br J Haematol* 2006; 135: 450–74.

8. Bradstock KF, Methews JP, Lowenthal RM et al. A randomised trial of high versus conventional dose cytarabine in consolidation chemotherapy for adult de novo acute myelogenous leukaemia in first remission containing high dose cytarabine. *Blood* 2005; 105: 481–8.
9. Fenaux P, Le Dely MC, Cataigne S et al. Effect of all-trans-retinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia. Results of a multicenter randomised trial. *European APL group. Blood* 1993; 82: 3241–9.
10. Christiansen NP. Allogeneic bone marrow transplantation for the treatment of acute leukemias. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 177–200.
11. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of acute leukemias. French-American-British cooperative group. *Br J Haematol* 1976; 33: 451–8.
12. Grimwade D, Walker H, Oliver F et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: Analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 Trial. *Blood* 1998; 92: 2322–33.
13. Goldstone AH, Burnett J, Avani I et al. Secondary AML has worse outcome than de novo AML even taking into account cytogenetics and age. *Blood* 2002; 100: 88.
14. Tangen JM, Abdelnoor M, Brinch L et al. Survival in 86 patients aged 15–60, with primary acute myelogenous leukaemia treated with a common program in the Norwegian health regions I, III, IV and V in the period 1990–1995. *Eur J Haematol* 1997; 59: 110–4.
15. Evensen SA, Brinch L, Stavem P et al. Survival in 91 adults with acute myelogenous leukemia treated with 1–6 intensive courses of chemotherapy. *J Int Med* 1992; 232: 433–7.
16. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukaemia after treatment with busulphan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1983; 309: 2347–53.
17. International Bone Marrow Transplant Registry. Transplant or chemotherapy in acute myelogenous leukaemia. *Lancet* 1989; 1: 1119–22.
18. Cornelissen JJ, van Patten WLJ, Verdonck LF. Results of a HOVON/SAKK donor versus no donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling transplantation in first remission in young and middle aged adults. Benefits for whom. *Blood* 2007; 109: 3658–66.
19. Hann IM, Stevens RF, Goldstone A et al. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and young adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Councils 10th AML trial (MRC AML 10). *Blood* 1997; 89: 2311–8.
20. Estey E, Dohner H. Acute myeloid leukemia. *Lancet* 2006; 368: 1894–907.

*Manuskriptet ble mottatt 23.10. 2007 og godkjent 29.1. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.*