

Overlevelse hos voksne med akutt lymfoblastisk leukemi

Sammendrag

Bakgrunn. Behandlingsprotokollen som benyttes for voksne med akutt lymfoblastisk leukemi i Norge, ble tatt i bruk i 1982 og har bare gjennomgått mindre forandringer etter dette. Det er tidligere presentert en femårsoverlevelse på rundt 50 % fra Helse Sør-Øst med denne protokollen. I denne artikkelen presenteres resultatene som er oppnådd på landsbasis.

Materiale og metode. Data for alle pasienter mellom 15 og 65 år med akutt lymfoblastisk leukemi, registrert i Norsk register for akutte leukemier og lymfoblastiske lymfomer, som fikk stilt diagnosen i tidsrommet 1.1. 2000–31.12. 2007 og som fikk kjemoterapi med kurativt siktemål, ble analysert med henblikk på overlevelse.

Resultater. 128 pasienter fikk stilt diagnosen akutt lymfoblastisk leukemi i det aktuelle tidsrommet. I hele materialet var remisjonsfrekvensen 85,9 % og femårsoverlevelsen 49,2 %. Femårs-overlevelse var 31,4 % hos pasienter som var 40 år og eldre på diagnosetidspunktet, og 62,6 % hos pasienter som var under 40 år.

Fortolkning. Resultatene fra denne studien sammenfaller med dem som tidligere er rapportert i norske materialer, og viser en femårsoverlevelse som er over 10 % høyere enn det som er publisert fra internasjonale multiserierstudier i samme tidsperiode. Forklaringen kan være at det norske behandlingsprogrammet er mer intensivt enn de fleste utenlandske protokoller.

Jon-Magnus Tangen

jmta@uus.no

Avdeling for blodsykdommer
Oslo universitetssykehus, Ullevål
0407 Oslo

Yngvar Fløisand

Avdeling for blodsykdommer
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Einar Haukås

Klinikk for blod og kreftsykdommer
Stavanger universitetssykehus

Inger Anne Næss

Hematologisk seksjon
Medisinsk avdeling
St. Olavs hospital

Tove Skjelbakken

Medisinsk klinikk
Universitetssykehuset Nord-Norge

Camilla Stapnes

Hematologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssykehus

Geir E. Tjønnfjord

Avdeling for blodsykdommer
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) er en ondartet sykdom karakterisert ved malign transformasjon og akkumulering av umodne forstadier i lymfocyttrækken. Avhengig av om utgangspunktet er B-lymfocytter eller T-lymfocytter deles akutt lymfoblastisk leukemi i to hovedtyper: B-ALL og T-ALL. Sykdommen er vanligvis lokalisert til blod og beinmarg, men kan også presentere seg som et lymfoblastisk lymfom, det vil si ekstramedullær sykdom med liten (< 20 % blaster) eller ingen beinmargsaffeksjon (1). Hos voksne er akutt lymfoblastisk leukemi den minst vanlige av de akutte leukemiene. I Norge viser data fra Kreftregisteret for perioden 2003–07 en årlig insidens av ALL på 1,4/100 000 for befolkningen i alderen 15–20 år og en årlig insidens på 0,5/100 000 for befolkningen i alderen 20–65 år (Tom Børge Johannesen, Kreftregisteret, personlig meddelelse). Ubehandlet fører sykdommen til døden i løpet av få måneder, men kjemoterapi gir sykdomskontroll (remisjon) hos de aller fleste, og varig sykdomskontroll hos 30–40 % av pasientene (2, 3). Kombinasjonsbehandling med forskjellige typer cytostatika og intensivning av dosene, kombinert med allogen stamcelletransplantasjon hos

utvalgte pasienter, har i løpet av de siste 30 årene resultert i en betydelig bedring av behandlingsresultatene hos barn. Det rapporteres nå en langtidsoverlevelse på over 80 % i denne pasientgruppen (4). De samme behandlingsprinsippene er også tatt i bruk hos voksne, men bedringen av behandlingsresultatene har ikke vært like stor, hovedsakelig på grunn av økt andel cytotatikaresistent sykdom og større behandlingstoksicitet (5). I Norge ble en behandlingsprotokoll med intensiv kombinasjonsbehandling for voksne med akutt lymfoblastisk leukemi, opprinnelig utviklet ved Hammersmith sykehus i London, introdusert i 1982 (6). I tiden som har gått har det vært en betydelig utvikling når det gjelder diagnostiske metoder, påvisning av risikofaktorer og inndeling i prognostiske subgrupper for ALL. Disse fremskrittene har imidlertid ikke ført til noen enighet om hvilken kjemoterapi som er den beste for denne sykdommen. I Norge har den opprinnelige «Hammersmithprotokollen», med enkelte mindre forandringer, forblitt basis for behandlingen av ALL opp til i dag, supplert med alternative behandlingsregimer for enkelte sjeldne høyrisikogrupper. Indikasjonen for allogen stamcelletransplantasjon for ALL har også lenge vært under diskusjon. Det er nå enighet om at det bare er høyrisikopasienter som bør tilbys allogen stamcelletransplantasjon som ledd i førstelinjebehandlingen (7). For fullstendig oversikt over behandlingsanbefalinger for ALL hos voksne i Norge henvises det til Handlingsprogram for diagnostikk og behandling av akutt lymfoblastisk leukemi/lymfoblastisk lymfom og Burkitt lymfom/leukemi hos voksne, utarbeidet av Norsk selskap for hematologi (8). I dette handlingsprogrammet gjengis kriteriene for inndeling av pasientene i en høyrisiko- og en standardrisikogruppe basert på immunologiske og cytogenetiske undersøkelser, samt respons på innledende kjemoterapi. Disse kriteriene er resymert i ramme 1 (8, 9). Blant dem regnes påvisning av den balanserte translokasjonen mellom

Hovedbudskap

- Omtrent halvparten av voksne pasienter med akutt lymfoblastisk leukemi er i live etter fem år
- Prognosen er best for pasienter med T-ALL og for yngre pasienter (< 40 år)

den lange armen av kromosom 9 og 22 (t(9;22)(q34;q11)) eller av BCR-ABL fusjonsgenet som oppstår som et resultat av denne translokasjonen, som den viktigste høyrisikofaktoren, men også andre kromosomtranslokasjoner har betydning for prognosen. Det er tidligere publisert en langtids-overlevelse på omtrent 50% med vår standardprotokoll i to rapporter fra Helse Sør-Øst (6, 10). Med bakgrunn i data fra Norsk register for akutte leukemier og lymfoblastiske lymfomer ønsket vi nå å undersøke behandlingsresultatene for hele Norge hos voksne pasienter som har vært behandlet for akutt lymfoblastisk leukemi med kurativt siktemål.

Materiale og metode

Pasientdata ble hentet fra Norsk register for akutte leukemier og lymfoblastiske lymfomer. Dette registeret består av i alt sju regionale registre som er blitt opprettet på region-sykehusene, Stavanger universitetssykehus og Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet. Opprettelsen av registeret er godkjent av Personvernombudet på alle de deltagende sykehusene og av Regional etisk komité i Helse Øst (nå Helse Sør-Øst). Det er videre innhentet konsesjon til driften fra Datatilsynet. Data vedrørende diagnose, behandling og respons på behandling skal registreres prospektivt hos alle pasienter som får intensiv kjemoterapi med kurativt siktemål. Opplysninger vedrørende overlevelse blir sjekket mot Folkeregisterets opplysninger. Registeret administreres av Norsk selskap for hematologi.

I denne undersøkelsen inngår pasienter som fikk diagnostisert akutt lymfoblastisk leukemi i tidsrommet 1.1. 2000–31.12. 2007. Pasientene ble fulgt frem til 31.12. 2008.

Diagnosen ble stilt på grunnlag av mikroskopisk undersøkelse av blod- og beinmargsutstryk, immunfenotyping, cytogenetiske og molekylærgenetiske undersøkelser. Subklassifikasjon ble gjort på grunnlag av resultatene fra disse undersøkelsene i overensstemmelse med WHO-klassifikasjonen (1).

Den initiale delen av standardbehandlingen besto av en induksjonskur med prednison, vinkristin, L-asparaginase, doksorubicin og cyklofosamid gitt over fire uker, etterfulgt av en reinduksjonskur med daunorubicin, cytarabin og 6-tioguanin. Deretter fulgte konsoliderende intensiv behandling mot sentralnervesystemet med høydose metotreksat. I tillegg ble det under hele den initiale fasen gitt repeterte intratekale injeksjoner med metotreksat som profylakse mot leukemimaniestasjon i spinalvæsken (CNS-leukemi) (8). Behandlingstiden for induksjons- og konsolideringsbehandlingen var til sammen 12 uker. Pasientene fikk deretter vedlikeholdsbehandling med prednison, vinkristin, doksorubicin og cyklofosamid som reinduksjon, fulgt av alternerende peroral behandling med 6-merkaptopurin og metotreksat hver 12. uke over tre år. For vurdering med

henblikk på allogen stamcelletransplantasjon ble pasientene inndelt i en høyrisikogruppe og en standardrisikogruppe (ramme 1). Pasientene i høyrisikogruppen var kandidater for allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon dersom egnet giver (beslektet eller ubeslektet) var tilgjengelig, mens alle øvrige pasienter var kandidater for slik behandling i annen eller senere remisjon. Pasientene fikk initial kjemoterapi på et av de regionale universitetssykehusene. Vedlikeholdsbehandlingen ble i noen tilfeller gitt på et sykehus nærmere pasientens hjemsted når forholdene lå til rette for dette. Allogen stamcelletransplantasjon ble utført ved Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Ved oppfølging hadde tre pasienter reist fra landet. Disse pasientene ble fulgt til siste legekontroll i Norge. De resterende 125 pasientene ble fulgt til 31.12. 2008 eller til eventuell død.

Pasienter med lymfoblastisk lymfom er ikke inkludert i materialet fordi disse pasientene i stedet for vedlikeholdsbehandling gjennomgår høydosebehandling med autolog stamcellestøtte.

Total overlevelse ble regnet som tiden fra diagnostetidspunktet til 31.12. 2008 eller til eventuell død. Leukemifri overlevelse ble regnet som tiden fra komplett remisjon til residiv, eventuelt til 31.12. 2008 eller til død hvis denne inntraff mens pasienten var i komplett remisjon. Overlevelsesanalyser ble utført etter Kaplan-Meiers metode. Beregnet sannsynlighet for overlevelse er angitt i prosent og graden av usikkerhet i beregningen angitt med 95% konfidensintervall.

Resultater

I tiden 1.1. 2000–31.12. 2007 ble det registrert i alt 128 pasienter mellom 15 og 65 år med ALL (Oslo universitetssykehus, Ullevål 35 pasienter, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet 35 pasienter, Haukeland universitetssykehus 18 pasienter, Stavanger universitetssykehus 14 pasienter, St. Olavs hospital 18 pasienter, Universitetssykehuset Nord-Norge åtte pasienter). Det var 78 menn og 50 kvinner. 100 pasienter hadde B-ALL og 28 pasienter hadde T-ALL. Det ble påvist t(9;22)(q34;q11) eller BCR/ABL fusjonsgen hos 13 pasienter og t(4;11)(q21;q23) hos tre pasienter. Median alder var 35 år (spredning 15–65 år). I det undersøkte materialet ble 109 pasienter behandlet etter den norske standardprotokollen. I tillegg ble én pasient behandlet etter en nordisk barneprotokoll, 11 pasienter behandlet etter en tysk protokoll og én pasient behandlet etter en amerikansk protokoll. Seks pasienter fikk annen, ikke nærmere spesifisert kjemoterapi. 14 pasienter gjennomgikk allogen stamcelletransplantasjon i første komplette remisjon og seks pasienter gjennomgikk slik behandling i annen eller senere komplette remisjon.

Samlet remisjonsfrekvensen var 85,9%. For pasienter med B-ALL og T-ALL var remisjonsfrekvensen henholdsvis 84,9%

Ramme 1

Kriterier som definerer høyrisiko-ALL i det norske handlingsprogrammet for akutt lymfoblastisk leukemi/ lymfoblastisk lymfom (8). Ett av kriteriene må være oppfylt

Kliniske variabler

- Sen remisjon¹
- Tegn til minimal restsykdom² 4 uker og/eller 12 måneder etter start av behandling
- Lymfocytose (spesielt ved B-ALL)

Cytogenetiske/molekylærgenetiske variabler

- t(9;22)(q34;q11) (også kalt Philadelphia-kromosompositiv ALL) eller påvisning av BCR-ABL fusjonstranskript
- t(4;11)(q21;q23)
- Andre aberrasjoner som involverer 11q23
- Kompleks karyotype
- Hypodiploid karyotype

Immunfenotypiske variabler

(EGIL-klassifikasjonen) (9)

- Pro-B-ALL
- Pro-T-ALL

¹ Ikke remisjon ved oppstart av annen del av induksjonsbehandlingen eller > 5% blaster i beinmargspiratet 4 uker etter start av induksjonsbehandlingen

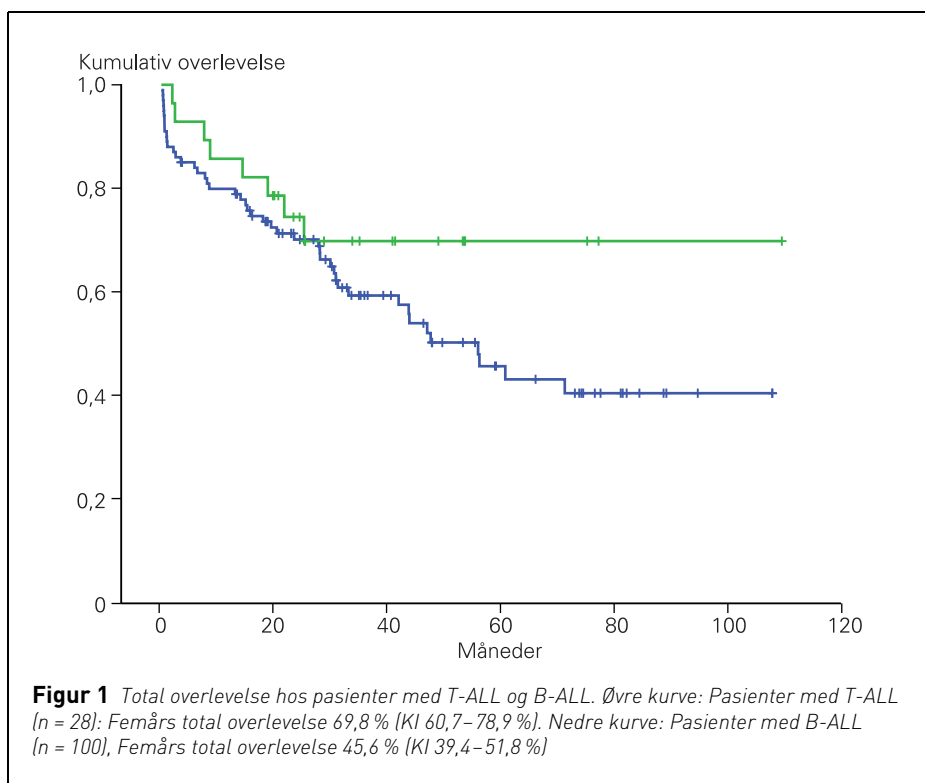
² Minimal restsykdom påvist ved væskestrømscytometri og/eller molekylærgenetisk undersøkelse

(84/100) og 92,9% (26/28). 18 pasienter oppnådde ikke komplett remisjon. Median overlevelse for disse pasientene var 28 dager (12–201 dager). Ingen av dem var i live på oppfølgingstidspunktet. Åtte pasienter døde i første komplette remisjon.

Femårsoverlevelse for alle pasienter (128 pasienter) var 49,2% (KI 43,4–55,0%). Pasienter med T-ALL hadde en signifikant høyere overlevelse enn pasienter med B-ALL (femårsoverlevelse på henholdsvis 69,8% (KI 60,7–78,9%) og 45,6% (KI 39,4–51,8%)) (fig 1). Videre var det signifikant bedre overlevelse for pasienter som på diagnostetidspunktet var under 40 år sammenliknet med pasienter som var 40 år eller eldre da diagnosen ble stilt (femårsoverlevelse på henholdsvis 62,6% (KI 54,4–69,8%) og 31,4% (KI 23,1–39,7%)) (fig 2). Femårsoverlevelse for pasienter som gjennomgikk allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon var 38,6% (KI 22,6–54,6%). For alle pasienter var femårs leukemifri overlevelse 55,5% (KI 48,5–61,5%). Det var ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom kvinner og menn.

Diskusjon

I vårt materiale var femårs total overlevelse 49,2%. Dette samsvarer godt med de resul-

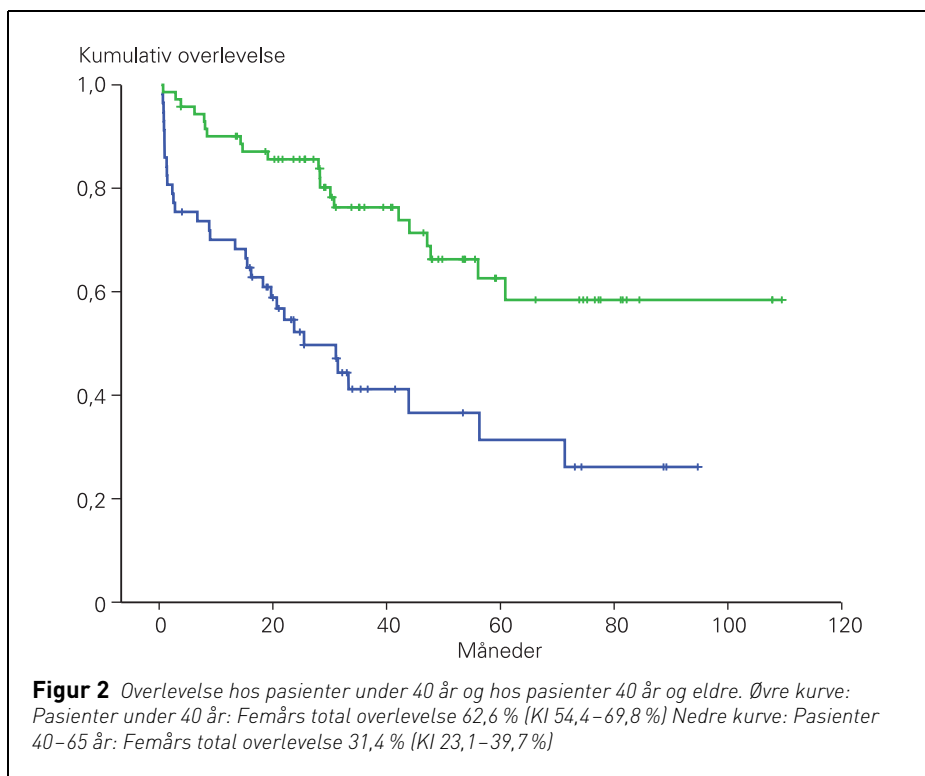


tatene som tidligere er publisert hos norske voksne pasienter med akutt lymfoblastisk leukemi (6, 10). Vår studie skiller seg litt fra de to foregående norske studiene, idet 15 % av pasientene fikk alternativ kjemoterapi. Overlevelsen som er funnet i disse norske studiene ligger vel 10 % høyere enn den som har vært rapportert fra internasjonale behandlingstudier (femårsoverlevelse 35–40 %) (11–13). De norske materialene viser be-

handlingsresultatene hos uselekterte pasienter, mens behandlingsstudiene det henvises til er prospektive multisenterstudier med klare inklusjons- og eksklusjonskriterier, noe som vanligvis resulterer i bedre behandlingresultater enn det man ser i uselekterte materialer fra den kliniske hverdagen. Vår studie og de to tidligere norske studiene gir grunnlag for å hevde at behandlingresultatene hos voksne norske pasienter med akutt

lymfoblastisk leukemi er gode sammenliknet med internasjonale studier. En sannsynlig årsak til de gode behandlingresultatene er at den norske protokollen er ganske intensiv og inneholder høyere doser med glukokortikoider, vinkristin, L-asparaginase, metotreksat og 6-merkaptopurin enn det som er vanlig i internasjonale protokoller for voksne. I vår undersøkelse er det funnet klart høyere overlevelse hos pasienter med T-ALL enn hos pasienter med B-ALL. Det samsvarer med funn fra internasjonale undersøkelser (12, 13). I alt 20 av 110 pasienter (18,1 %) som oppnådde remisjon gjennomgikk allogen stamcelletransplantasjon, 14 pasienter i første remisjon og seks pasienter i annen remisjon. Femårsoverlevelse hos pasienter som ble transplantert i første remisjon var 38,6 %. Det kan i denne undersøkelsen ikke sies noe om hvilken betydning allogen stamcelletransplantasjon har hatt på totaloverlevelsen. Registerdataene gir ikke grunnlag for å si noe sikkert om hvor mange pasienter der stamcelletransplantasjon var indisert (ramme 1), som i praksis fikk et slikt behandlingstilbud. Det er imidlertid åpenbart at ikke alle fikk tilbudet, da 16 pasienter hadde cytogenetiske avvik som indiserte allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon, mens bare 14 pasienter fikk utført transplantasjon. Vi rapporterte nylig om en langtidsoverlevelse på 50 % hos voksne høyrisikopasienter med akutt lymfoblastisk leukemi som gjennomgikk allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon i et materiale fra 1985 til 2005 (14). I denne studien konkluderes det med at allogen stamcelletransplantasjon er et kurativt behandlingstilbud til pasienter med akutt lymfoblastisk leukemi der annen behandling har små muligheter til å lykkes. Fra 2005 er indikasjonsstilling og eventuell seleksjonsprosess med henblikk på allogen stamcelletransplantasjon for alle pasienter rutinemessig blitt registrert i Norsk register for akutte leukemier og lymfoblastiske lymfomer.

I de siste årene er det publisert flere studier som antyder at behandlingresultatene er bedre hos ungdom og unge voksne som er blitt behandlet etter barneprotokoller sammenliknet med resultatene som er oppnådd for de samme aldersgruppene med protokoller for voksne (femårs leukemifri overlevelse på henholdsvis 67–69 % og 39–41 % (15–17)). Det har også vist seg at den mer intensive behandlingen i barneprotokollene blir godt tolerert av yngre voksne pasienter. Det skal bemerkes at den norske behandlingsprotokollen for voksne har mer til felles med internasjonale barneprotokoller enn med protokoller beregnet på voksne (8). I denne undersøkelsen har vi valgt å definere «unge voksne» som pasienter under 40 år. Det konstateres at våre resultater for denne aldersgruppen er på samme nivå som dem som i andre undersøkelser er oppnådd med barneprotokoller. Selv om behandlingresultatene



tatene med den norske behandlingsprotokollen er gode, så fremstår den likevel i dag som litt «gammeldags». For det første skiller ikke protokollen mellom forskjellige risikogrupper. Dette kan ha som konsekvens at pasienter med standardrisiksykdom kan ha fått unødvendig kraftig behandling, mens det kanskje kunne ha vært riktig å gi enda mer intensiv kjemoterapi hos pasienter med høyriskosykdom. Dessuten gir ikke protokollen rom for å justere behandlingen underveis etter målinger av submikroskopisk sykdomsmengde, såkalt minimal restsykdom. Dette er bakgrunnen for at norske behandlingssentre nå har besluttet å delta i en nordisk forsøksprotokoll for behandling av yngre voksne pasienter (i denne protokollen definert som pasienter ≤ 45 år) i samarbeid med Nordisk forening for pediatrik hematologi og onkologi (NOPHO), der disse hensynene er blitt ivaretatt. Protokollen finnes på NOPHOs hjemmeside (18). Det er vårt håp at bruk av denne protokollen vil føre til ytterligere bedring av behandlingsresultatene for yngre pasienter med akutt lymfoblastisk leukemi.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Borowitz MJ, Chan JKC. Precursor lymphoid neoplasms. I: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al, red. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4. utg. Lyon: IARC, 2008.
2. Brinch L. Akutte leukemier og myelodysplastiske syndromer. I: Evensen SA, Brinch L, Tjønnfjord GE et al, red. Blødsykdommer. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2008: 127–652.
3. Pui CH, Robinson LI, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2008; 371: 1030–43.
4. Phui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia. N Engl J Med 2006; 354: 782–5.
5. Styczynski J, Pieters R, Huismans DR et al. In vitro drug resistance profiles of adult versus childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2000; 110: 813–8.
6. Evensen SA, Brinch L, Tjønnfjord G et al. Estimated 8-year survival of more than 40% in a population-based study of 79 adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 1994; 88: 88–93.
7. Thomas X, Boiron JM, Huguot F et al. Outcome of treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. Analysis of the LALA-94 trial. J Clin Oncol 2004; 22: 4075–86.
8. Hammerstrøm J, Ernst P, Lauritzen GF et al. Handlingsprogram for diagnostikk og behandling av akutt lymfoblastisk leukemi/lymfoblastisk lymfom og Burkitt leukemi/lymfom hos voksne. www.legeforeningen.no/asset/33493/1/33493_1.doc (6.5.2008).
9. Bene MC, Castoldi G, Knapp W et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias: European Group for the Immunological classification of Leukemias (EGIL). Leukemia 1995; 9: 1783–6.
10. Tjønnfjord GE, Gedde-Dahl T, Heldal D et al. Treatment outcome in adults with acute lymphoblastic leukemia: 50% long term disease-free survival. Leukemia 2007; 10: 2203–4.
11. Annino L, Vegna ML, Camera A et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia(ALL). Long term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. Blood 2002; 99: 863–71.
12. Rowe JM, Buck G, Burnett AK. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukaemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood 2005; 106: 3760–7.
13. Gökbuget N, Arnold R, Buechner Th et al. Intensification of induction and consolidation improves only subgroups of adult ALL: analysis of 1200 patients in the GMALL study 05/93 (abstract). Blood 2001; 98: 802a.
14. Fløisand Y, Brinch L, Dybedal I et al. Allogen stamcelletransplantasjon hos voksne med akutt lymfoblastisk leukemi. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 108: 2563–6.
15. Boissel N, Auclerc M-F, Lhéritier V et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. J Clin Oncol 2003; 21: 774–80.
16. Haiat S, Vekhoff A, Marzac C et al. Improved outcome of adults with acute lymphoblastic leukaemia treated with a pediatric protocol: results of a pilot study. Blood (ASH) Annual Meeting Abstracts 2007; 110: 2822a.
17. de Bont JM, van der Holt B, Dekker W et al. Significant differences in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs. adult protocols in the Netherlands. Leukemia 2004; 18: 2032–5.
18. Nordisk forening for pediatrik hematologi og onkologi. www.nopho.org [20.7.210].

Manuskriptet ble mottatt 28.10. 2009 og godkjent 20.5. 2010. Medisinsk redaktør Are Breen.