

Nasjonalt handlingsprogram for kronisk myelogen leukemi

Sammendrag

Bakgrunn. Handlingsprogrammet gir retningslinjer for behandling av kronisk myelogen leukemi i Norge.

Metode. Retningslinjene er basert på litteraturgjennomgang og diskusjon i Norsk selskap for hematologi.

Resultater og fortolkning. Allogen stamcelletransplantasjon kan helbrede kronisk myelogen leukemi, men kan gi betydelige komplikasjoner. Den primære behandlingsstrategi går derfor ut på å identifisere dem som kan transplanteres med akseptabel sykkelighet og dødelighet. Alfainterferon kan hos noen pasienter hemme proliferasjonen av den philadelphiakromosompositive klon slik at de oppnår cytogenetisk respons og dermed forlenget overlevelse. Pasienter som ikke oppnår cytogenetisk respons har ingen dokumentert nytte av interferonbehandlingen. En ny tyrosinkinasehemmer, imatinib, kan gi cytogenetisk respons hos over halvparten av dem som er resistente mot eller ikke tåler interferon. Den har også virkning, om enn kortvarig, hos et flertall av pasienter i akselerert fase og hos en del i blastkrise. Medikamentet er registrert i Norge for disse pasientgruppene. Foreløpige resultater fra en randomisert studie tyder på at det også vil få en sentral plass i initialbehandlingen av pasienter som ikke kan transplanteres med lav forventet risiko. Hydroksyurea brukes initialt for å redusere leukemicellemassen, og som hovedbehandling der målet ikke er cytogenetisk respons eller helbredelse.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no.

Basert på Nasjonalt handlingsprogram for kronisk myelogen leukemi (1)

Finn Wisløff

f.g.b.wisloff@ioks.uio.no
Hematologisk avdeling
Medisinsk divisjon
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Lorentz Brinch

Seksjon for blodsykdommer
Medisinsk avdeling
Rikshospitalet

Jens Hammerstrøm

Seksjon for blodsykdommer
Medisinsk avdeling
St. Olavs Hospital

Artikkelen er en forkortet versjon av handlingsprogrammet for kronisk myelogen leukemi utarbeidet av Norsk selskap for hematologi (1)

Det diagnostiseres omtrent 50 nye tilfeller av kronisk myelogen leukemi i Norge per år (2). Pasientens leukemiceller har en translokasjon mellom kromosom 9 og 22, og hos 90 % oppstår et abnormt lite kromosom 22 (philadelphiakromosomet). Translokasjonen resulterer i et nytt hybridgen, BCR-ABL, som koder for et fusjonsprotein med høy tyrosinkinaseaktivitet. Dette fører til økt proliferasjon i leukemicellene.

Pasienter med kronisk myelogen leukemi gjennomgår vanligvis tre sykdomsfaser, med økende behandlingsresistens. De fleste er i kronisk fase på diagnosetidspunktet. Den kan vare i 4–6 år eller lenger. I akselerert fase øker symptomene. Det blir økning av antall blaster i perifert blod og dårligere behandlingsrespons. Denne fasen kan vare i inntil ett år, og går over i blastkrise (transformasjon). Når blastkrise oppstår, likner sykdomsbildet akutt myelogen leukemi eller akutt lymfatisk leukemi. Median overlevelse er da 3–6 måneder.

Diagnose

Alle pasientene har leukocytose, oftest $100\text{--}300 \cdot 10^9/\text{l}$. I tidlig fase kan det bare være lett venstreforskyvning i blodutstryket, men vanligvis sees metamyelocytter, myelocytter og enkelte promyelocytter og myeloblaste. Forandringene i blodutstryket er vanligvis diagnostiske. Konsentrasjonen av basofile granulocytter er nesten alltid økt og utgjør ofte 3–5 % av leukocytene. Prosent blaster og eosinofile og basofile granulocytter i perifert blod skal registreres.

Beinmargen er hypercellulær og dominert av venstreforskjøvet myelopoese. Vanligvis vil det være < 5 % blaster i kronisk fase. Milten størrelse vurderes klinisk og registreres (cm under kostalbuen).

Beinmarg og perifert blod skal sendes til kromosomanalyse så snart som mulig. Ved klinisk typisk kronisk myelogen leukemi med basofili, men normal karyotype, skal det gjøres molekylærgenetisk undersøkelse på hybridgenet BCR-ABL med andre teknikker (polymerasekjedereaksjon (PCR) eller fluorescerende in situ-hybridisering (FISH)).

Hos pasienter yngre enn 60 år som kan være aktuelle for allogen stamcelletransplantasjon, sendes blodprøve til vevstyping fra pasient, søsken, foreldre og i spesielle tilfeller fra barn, så snart antall leukocytter er redusert til ca. $25 \cdot 10^9/\text{l}$.

Risikofaktorer

Alder, klinisk milstørrelse, antall basofile og eosinofile granulocytter i perifert blod, blodplatekonsentrasjonen og prosent myeloblaste i perifert blod og beinmarg har prognostisk betydning. Beregning av risikoprofil etter Hasford (3) (tab 1) ved hjelp av disse faktorene skiller godt mellom pasienter med lav, intermediær og høy risiko, og vi anbefaler at beregningen utføres for alle pasienter med nyoppdaget kronisk myelogen leukemi. Kromosomdefekter i tillegg til philadelphiakromosomet er forbundet med dårligere prognose.

Behandling

Strategi

Behandling bør startes når diagnosen er sikker, selv om pasienten ikke har symptomer.

Ved nydiagnostisert kronisk myelogen leukemi bør en velinformert lege i samråd med pasienten legge opp en individuell behandlingsplan. Vurderingene er vanskelige og bør gjøres ved eller i samråd med region-sykehus.

Den primære oppgave er å identifisere de pasienter som kan transplanteres med akseptabel transplantasjonsrelatert dødelighet og sykkelighet. Dødeligheten ved allogen stamcelletransplantasjon øker med alder og er størst ved bruk av ubeslektet giver. Denne risiko må veies opp mot prognosen ved medikamentell behandling (4).

Pasienter som ikke er aktuelle for allogen stamcelletransplantasjon, bør behandles med sikte på å oppnå cytogenetisk respons

og forlenget overlevelse. Det innebærer start av interferonbehandling, med overgang til imatinib ved manglende cytogenetisk respons eller uakseptable bivirkninger av interferon. Hydroksyurea brukes initialt for å redusere leukemicellemassen, og som hovedbehandling når behandlingsmålet ikke lenger er cytogenetisk respons eller helbredelse (5).

Hydroksyureabehandling

Når diagnosen ansees som sikker, starter man hos alle med hydroksyurea 30–40 mg/kg/døgn justert opp eller ned til nærmeste 500 mg (2–4 g/døgn). Når leukocyttene er $< 20 \cdot 10^9/l$, reduseres hydroksyureadosen til 20 mg/kg/dag. Videre dosering bestemmes individuelt. Vanligvis må behandlingen gjennomføres kontinuerlig, med en gjennomsnittlig vedlikeholdsdose på 1,0–1,5 g daglig. Uten at det er formelt bevist, er det mye som tyder på at verdien for hvite blodceller bør holdes på $2-5 \cdot 10^9/l$. Kontroll anbefales 1–2 ganger per uke i begynnelsen av behandlingen, senere med 2–4 ukers mellomrom. Etter doseendring bør blodverdiene kontrolleres etter en uke. De fleste pasientene har lite bivirkninger av hydroksyurea.

Ramme 1

Definisjoner

Kronisk fase er betegnelse på stabil sykdom med tilnærmet normal allmenntilstand og normale blodverdier.

Akselerert fase er en kortvarig overgangsfase mellom kronisk fase og blastkrise. En eller flere av følgende faktorer er til stede: økende leukocytose, trombocytose eller splenomegali til tross for behandling, $> 10\%$ blaster i blod eller beinmarg, $> 20\%$ basofile granulocytter i blod, trombopeni $< 100 \cdot 10^9/l$ som ikke skyldes behandling, eller ekstramedullær sykdom. Nye kromosomforandringer kan oppstå.

Ved **blastkrise** utgjør blaster og promyelocytter minst 30 % av cellene i perifert blod eller beinmarg. Pasienten får allmennsymptomer som uttalt tretthet, nattesvette, feber og vekttap.

Hematologisk respons forutsetter Hb > 11 g/100 ml, normalt antall leukocyter med $< 5\%$ metamyelocytter og stavkjernede nøytrofile granulocytter, ingen myeloblaster i perifert blod, normalt blodplatetall og ikke-palpabel milt.

Cytogenetisk respons kan være komplett (100 % philadelphiakromosomnegative metafaser), partiell ($> 65\%$ negative metafaser) eller liten ($> 35\%$ negative metafaser). Begrepet «major» cytogenetisk respons omfatter både komplett og partiell respons. For å bruke begrepet *molekylær remisjon* kreves PCR-negativitet.

Tabell 1 Beregning av risikoprofil ved kronisk myelogen leukemi i henhold til Hasford og medarbeidere (3)

Prognostisk faktor	Skåre
Alder	$\times 0,666$ (alder = 0 når < 50 , ellers: alder = 1)
Miltstørrelse (cm under kostalbuen)	$\times 0,042$
Blaster i perifert blod (%)	$\times 0,0584$
Eosinofile granulocytter i perifert blod (%)	$\times 0,0413$
Basofile granulocytter i perifert blod (%)	$\times 0,2039$ (basofile = 0 når basofile granulocytter $< 3\%$, ellers: basofile = 1)
Blodplatetall i perifert blod	$\times 1,0956$ (platetall = 0 når platetall $< 1\,500$, ellers: plater = 1)
Summen av enkeltfaktorene multipliseres med 1 000. Skåre ≤ 780 = lav risiko, > 780 og $\leq 1\,480$ = middels risiko, $> 1\,480$ = høy risiko	

Kvalme, brekninger og diaré er imidlertid vanlig ved doser over 2 g/dag. Allergiske utsløtt, aftøse munnsår og hudulcerasjoner forekommer. Makrocytose og megaloblastisk marg er vanlig. Det anbefales å gi allopurinol og oppmuntre til rikelig væskeinntak i den perioden da leukocyttnivået synker raskt.

Allogen stamcelletransplantasjon

Ved bruk av familiedonor kan man regne med helbredelse av ca. 70 % av yngre pasienter som transplanteres i første kroniske fase. Ved bruk av ubeslektet donor er den prosedyrerelaterte dødelighet klart høyere enn med familiegiver. Ca. 50 % av yngre pasienter som transplanteres med ubeslektet, HLA A, B og DRB1-identisk giver helbredes (4). Tekstruten viser våre nåværende retningslinjer for allogen stamcelletransplantasjon ved kronisk myelogen leukemi.

Interferonbehandling

De som er aktuelle for interferonbehandling, er pasienter i alderen 60–75 år, pasienter under 60 år der allogen stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt, samt pasienter der det søkes etter ubeslektet stamcellegiver. Interferon gir i randomiserte studier ca. halvannet års forlenget overlevelse sammenliknet med hydroksyurea (7). Såkalt «major» cytogenetisk respons er assosiert med økt overlevelse og oppnås hos 10–30 % i ulike materialer med interferon, sammenliknet med 0–5 % ved behandling med hydroksyurea (8). Pasienter som ikke oppnår cytogenetisk respons med interferon, har ingen dokumentert nytte av behandlingen. Vurdering av cytogenetisk respons er derfor nødvendig. Uten hematologisk respons kommer det ingen cytogenetisk respons, og cytogenetisk undersøkelse er overflødig. Pasienter tilhørende gruppene med lav eller middels risiko (Hasford-skåre) profitterer mest på interferonbehandling.

Vi anbefaler å starte med hydroksyurea alene hos alle pasienter. Når leukocyttkonsentrasjonen har falt til $< 20 \cdot 10^9/l$, kan man starte med interferon f.eks. 3 mill IE subkutan daglig i 3–7 dager mens hydroksyureadosen trappes ned, deretter gi 5–6 mill IE

daglig i 3–7 dager, og deretter øke til 5 mill IE/m² daglig hvis det er nødvendig. Målet er å holde leukocyttkonsentrasjonen på $2-5 \cdot 10^9/l$. Hydroksyurea forsøkes seponert. Interferondosen reduseres hvis leukocytverdiene faller til $< 2 \cdot 10^9/l$ eller blodplateverdiene til $< 50 \cdot 10^9/l$. Et alternativ til denne doseringsmåten er å gi lavdose interferon (2 mill IE/dag), kombinert med hydroksyurea når det er nødvendig for å holde

Ramme 2

Pasienter med familiedonor

For pasienter $< 50-60$ år anbefales allogen stamcelletransplantasjon, helst innen ett år. For pasienter i aldersgruppen 45–59 år med lav risiko (Hasford-skåre) kan man overveie å starte med interferon, med eventuell overgang til imatinib, som primær behandling. Ved manglende cytogenetisk respons etter 6–12 måneder bør transplantasjon likevel overveies.

Pasienter uten familiedonor

For pasienter $< 35-40$ år med middels eller høy Hasford-skåre og optimal genomisk identisk ubeslektet donor anbefales allogen stamcelletransplantasjon etter innledende behandling med hydroksyurea og interferon. Også for pasienter $< 35-40$ år med lav risiko etter Hasford-skalaen er allogen stamcelletransplantasjon aktuelt ved manglende cytogenetisk respons på interferon eller imatinib etter 6–12 måneder, dersom optimal donor finnes.

For pasienter 40–54 år anbefales interferon, eventuelt imatinib ved interferonintoleranse, som primærbehandling. Ved manglende cytogenetisk respons på interferon eller imatinib etter 6–12 måneder startes søk etter ubeslektet donor. For pasienter med høy Hasford-skåre uten familiedonor startes alltid søk, fordi disse pasientene har dårlig prognose også ved cytogenetisk respons på interferon (6).

leukocyttallet på $2-5 \cdot 10^9/l$ (9). Ved behandlingens start anbefales ukentlig kontroll til hematologisk respons er oppnådd. Senere er kontroll hver 2.–4. uke tilstrekkelig.

Bivirkningene kan være uttalte og inkluderer feber, frysninger, anoreksi og muskelsmerter. Disse influensaliknende bivirkningene avtar oftest etter hvert. Det anbefales å sette interferon om kvelden, og ta 0,5–1,0 g paracetamol en halv time i forveien. De viktigste langtidsbivirkningene av interferon er tørr hud, asteni og svekket kognitiv funksjon. Eldre er spesielt utsatt for langtidsbivirkninger i form av asteni og depresjon. Depresjon og søvnløshet kan behandles med antidepressiver gitt om kvelden.

Ved manglende hematologisk respons etter seks måneders interferonbehandling bør behandlingen avbrytes. Kromosomanalyse bør gjøres første gang etter seks måneders interferonbehandling, og deretter 1–2 ganger per år så lenge pasienten fortsetter med interferon. Ved utilfredsstillende cytogenetisk respons (dårligere enn liten cytogenetisk respons etter 12 måneder eller dårligere enn partiell respons etter 24 måneders interferonbehandling) avbrytes behandlingen. Ved partiell cytogenetisk respons eller bedre etter to år fortsettes behandlingen, men avsluttes hvis den cytogenetiske respons går tapt. Ved stabil komplett cytogenetisk respons i minst to år kan interferonbehandlingen vurderes avsluttet.

Behandling med dosering 5 mill IE daglig koster omtrent 170 000 kroner per år. Det må søkes trygdekontoen for hver enkelt pasient om forskrivning på blåresept.

Tyrosinkinasehemmere

Fusjonsproteinene bcr-abl er en aktiv tyrosinkinase som kan fosforilere en rekke substrater involvert i leukemicellens vekst, differensiering og apoptose. Det er syntetisert flere relativt spesifikke småmolekylære tyrosinkinasehemmere, som griper direkte inn i sykdommens patogenese. Den best utprøvde er imatinib (Glivec), som kan gi hematologisk respons hos 90 % og «major» cytogenetisk respons hos 50 % av interferonintolerante pasienter i kronisk fase (10). En interimanalyse med kort observasjonstid viser at imatinib brukt som primærbehandling gir 97 % overlevelse og cytogenetisk respons hos 68 % det første året, med bedre resultater enn interferon kombinert med cytarabin (11). Vi vet imidlertid ikke om totaloverlevelsen på lang sikt er bedre enn ved annen behandling, og langtids toksisiteten er ukjent.

Hematologisk respons oppnås også hos drøyt 50 % av pasientene i akselerert fase og hos ca. 25 % ved blastkrise (12, 13). Cytogenetisk respons sees også, men sjelden komplett, og den varer i så fall bare i noen måneder. Pasienter i akselerert fase kan leve i over ett år (13), mens pasienter i blastkrise bare lever i få måneder.

Imatinib er registrert i Norge fra 1. februar 2002 til behandling i kronisk fase etter mislykket behandling med alfainterferon, i akselerert fase eller i blastkrise. Anbefalt dose er 400 mg/dag i kronisk fase og 600 mg/dag ved akselerert fase eller blastkrise. Tablettene tas til maten, for å forebygge kvalme. Det ser ut til å være relativt beskjedne bivirkninger. De viktigste er kvalme, muskelkramper, myalgi, artralgi, utslett, ødem og myelosuppresjon. Både hematologisk og cytogenetisk respons kommer raskere enn ved behandling med interferon.

Fordi det i øyeblikket bare foreligger publiserte resultater i artikkelform fra fase I- og fase II-studier, må grunnlaget for anbefalinger om bruk av imatinib betraktes som usikkert. Ett års behandling med 400 mg daglig koster ca. 300 000 kroner.

Fertilitet

Dette emnet må tas opp med yngre pasienter. Nedfrysing av sæd på diagnosetidspunktet utføres ved St. Olavs Hospital i Trondheim og ved Rikshospitalet. Allogen stamcelletransplantasjon gir som regel permanent infertilitet. Hydroksyurea gir sannsynligvis ikke permanent nedsettelse av gonadefunksjonen, men må antas å være teratogent. Interferon må brukes med forsiktighet hos fertile menn og kvinner og helst unngås ved graviditet. Ved bruk av imatinib anbefales antikonsepsjon. Nedfrysing av ubefructede egg er ikke tillatt i Norge.

Behandling i akselerert fase

Pasienter med stamcelledonor som av en eller annen grunn ikke er transplantert i kronisk fase av sykdommen, er aktuelle for transplantasjon i akselerert fase. Når akselerert fase oppstår under behandling med hydroksyurea eller interferon, har disse medikamentene antakelig utpilt sin rolle, selv om en doseøkning kan ha forbigående effekt. Videre behandling må individualiseres. Pasienter som ikke tidligere har fått imatinib, bør forsøke dette som det primære medikament i akselerert fase (13). Busulfan (Myleran) 4–8 mg daglig, med dosereduksjon ved tegn til respons, er et alternativ (5).

Behandling av blastkrise

Imatinib bør sannsynligvis være førstevalg ved myeloid blastkrise. De 25–30 % av pasientene som har blaster av lymfoid fenotype, kan profittere på samme type behandling som ved akutt lymfatisk leukemi. Hos pasienter med myeloid fenotype kan det være aktuelt å gi behandling som ved akutt myelogen leukemi, for å forsøke å bringe pasienten tilbake til kronisk fase. Dette gjelder spesielt pasienter som har en aktuell stamcelledonor. For øvrig vil intens cytostatika-behandling bare kunne gi kortvarige remisjoner.

Allogen stamcelletransplantasjon i blastkrise inngår ikke i det norske stamcelletransplantasjonsprogrammet fordi resultatene in-

ternasjonalt er meget dårlige. Pasientene må ha oppnådd ny kronisk fase dersom transplantasjon skal vurderes. Selv da er det stor residivrisiko.

Litteratur

1. Nasjonalt handlingsprogram for kronisk myelogen leukemi. www.legeforeningen.no.
2. Evensen SA, Brinch L, Tjønnfjord G, Wisløff F. Blodsykdommer. Oslo: Universitetsforlaget, 1999: 152–71.
3. Hasford J, Pffirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluijn-Nelemans JC et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 850–8.
4. Goldman JM. Stem cell transplantation for CML: its place in the treatment algorithms – 2001. *Hematology* 2001: 103–12.
5. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK et al. Randomized comparison of busulphan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukaemia: prolongation of survival by hydroxyurea. *Blood* 1993; 82: 398–407.
6. Bonifazi F, de Vivo A, Rosti R, Guilhot F, Guilhot J, Trabacci E et al. Chronic myeloid leukemia and interferon- α : a study of complete cytogenetic responders. *Blood* 2001; 98: 3074–81.
7. Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukaemia: a meta-analysis of seven randomised trials. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1616–20.
8. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Monitoring treatment and survival in chronic myelogenous leukaemia. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1858–68.
9. Shepherd P, Kluijn-Nelemans H, Richards S, Le Cessie S on behalf of the MRC adult leukaemia working party and the HOVON 20 CML group. A randomised comparison of low or high dose IFN- α in newly diagnosed CML patients shows no difference in major cytogenetic response rate or survival between the two groups – results of MRC CML V & HOVON 20 trials. *Blood* 2001; 98: 727.
10. Druker BJ, Talpaz M, Resta D, Peng B, Buchdunger E, Ford JM et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myelogenous leukaemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031–7.
11. Guilhot FO, Brien SG, Druker BJ, Larson RA. Imatinib (STI 571, Glivec) as initial therapy for patients with CML: results of a randomized phase III study versus interferon (IFN) plus cytarabine. *Abstrakt* 0601. *Hematol J* 2002; 3 (suppl 1): 181.
12. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1038–42.
13. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002; 99: 1928–37.