

Akutt lymfatisk leukemi hos barn i Norge 1992–2000

Sammendrag

Bakgrunn. Akutt lymfatisk leukemi er den kreftformen som hyppigst opptrer hos barn. Sjansen for å overleve sykdommen har økt sterkt de siste 40 årene.

Materiale og metode. Studien omfatter alle barn som fikk diagnosen akutt lymfatisk leukemi i Norge før fylte 15 år i perioden 1992–2000 (N = 301). De er fulgt opp til 1.1. 2005.

Resultater. I gjennomsnitt ble det påvist 33 nye tilfeller per år (variasjon 24–40 årlig), med en topp i aldersgruppen 2–5 år. Fire av seks spedbarn med sykdommen og alle de fire barna med moden B-celleleukemi lever. Av de gjenværende 291 døde to før behandling kunne startes. 289 er blitt behandlet etter den fellesnordiske NOPHO-ALL 1992-protokollen. Ett barn døde før remisjon ble oppnådd. Alle de resterende oppnådde remisjon av sykdommen (99,7%). 55 barn (19%) fikk residiv. Bestråling mot hjernen som ledd i sentralnervesystemprofylakse ble kun gitt til om lag 10%. Sannsynligheten for hendelsesfri overlevelse (p-EFS) for gruppen på 289 barn var 76% ti år etter at diagnosen ble stilt, og 244 av de 289 (84%) var i live ved oppfølgingen 4–13 år etter diagnose-tidspunktet.

Fortolkning. Resultatene er gode også sammenliknet med erfaringer internasjonalt.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Svein Kolmannskog*

svein.kolmannskog@ntnu.no
Barne- og ungdomsklinikken
Institutt for laboratoriemedisin,
barne- og kvinnesykdommer
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Trond Flægstad

Barneavdelingen
Universitetssykehuset Nord Norge
og
Universitetet i Tromsø

Jon Helgestad*

Barneklirikken
Haukeland Universitetssykehus

Marit Hellebostad

Barnemedisinsk avdeling
Barnesenteret
Ullevål universitetssykehus

Bernward Zeller

Anders Glomstein
Barneklirikken
Rikshospitalet

* Nåværende adresser:

S. Kolmannskog, Haematology Oncology & Stem Cell Transplant Unit, Royal Children's Hospital, Brisbane QLD 4029, Australia

J. Helgestad, Børneafdelingen, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-9100 Aalborg

Akutt leukemi er den vanligste maligne sykdom hos barn, og sykdommen utgjør om lag 35% av barnekrefttilfellene (1, 2). Akutt lymfatisk leukemi dominerer, med rundt 85% av leukemifellene (1). For få tiår siden var sykdommen hundre prosent dødelig. Sjansen for helbredelse har økt de siste 40 årene (1–9).

Nordisk Forening for Pediatrisk Hematologi og Onkologi (NOPHO) har siden 1992 hatt felles behandlingsprotokoller for alle barn med akutt lymfatisk leukemi i alderen 1–15 i hele Norden (5). Behandlingen har gitt resultater som er sammenliknbare med resultatene til store europeiske og amerikanske grupper (7–9). Vi ønsker å presentere behandlingsresultatene for de norske barna med sykdommen som er inkludert i det nordiske materialet.

Materiale og metode

Alle under 15 år som fikk diagnosen akutt lymfatisk leukemi i Norge i niårsperioden 1992–2000 er inkludert i studien. Data for alle barna er blitt innrapportert til en sentral nordisk database (det gjelder dødsfall og tilbakefall av sykdommen samt hvor tilbakefallet forekom – i beinmarg, i sentralnervesystemet, i testikler, andre lokalisasjoner

eller kombinerte residiver). For barn under ett år har man ikke fulgt ensartede behandlingsprotokoller, og barn med moden B-celleleukemi er behandlet etter protokoller for non-Hodgkins lymfom. Barna ble fulgt opp til 1.1. 2005.

Risikogrupper og diagnose

Barna ble ved diagnose-tidspunktet inndelt etter prognostiske faktorer i forskjellige behandlingsintensitetsgrupper. Detaljene for inndelingen er oppsummert i tabell 1.

Utredningen foregikk ved et av Norges fem barneonkologiske sentre etter diverse analyser av pasientenes blod, beinmarg og spinalvæske.

Behandling

Alle barn utenom dem som tilhørte spesielle grupper har fått kjemoterapi etter den fellesnordiske behandlingsprotokollen NOPHO-ALL 1992. Detaljene i behandlingen av de ulike risikogrupperne er tidligere publisert (7–9).

Sentralnervesystemprofylakse har bestått i høydoser av metotreksat intravenøst og metotreksat intraspinalt, dessuten høydose cytarabin i de høyeste risikogrupperne. Kun ekstrahøyrisikogruppen har fått bestråling mot hjernen (18 Gy) som ledd i sentralnervesystemprofylakse.

Standardrisikogruppen ble behandlet i 2,5 år, for de andre grupperne varte behandlingen i totalt to år fra diagnose-tidspunktet.

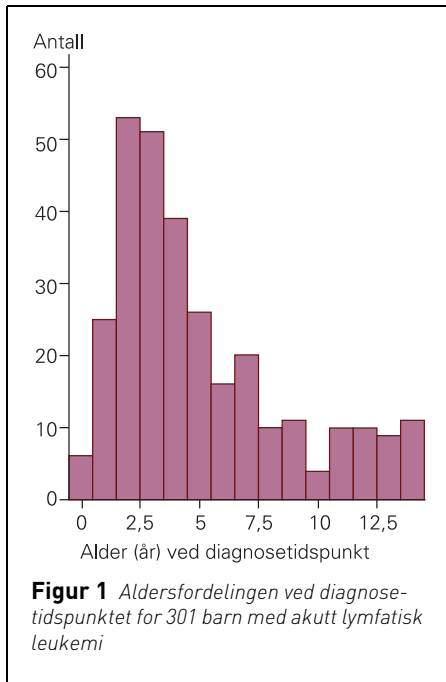
Allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) med familiegiver i første remisjon ble anbefalt kun ved spesielle høyrisikokriterier, slik som ved Philadelphia-kromosompositiv akutt lymfatisk leukemi (t(9;22)) og ved t(4;11). Allogen stamcelletransplantasjon ble kun utført ved Barneklirikken, Rikshospitalet.

Statistiske metoder

SPSS 12.0 for Windows ble brukt i de statistiske analysene. Overlevelseskurver for sannsynligheten for hendelsesfri overlevelse

Hovedbudskap

- Akutt lymfatisk leukemi er den hyppigst forekommende kreftform blant barn
- Sjansen for å overleve sykdommen har økt sterkt de siste 40 år
- Norske behandlingsresultater er gode



(event-free survival, p-EFS) og samlet overlevelse (overall survival, p-OS) ble konstruert ved hjelp av Kaplan-Meiers metode. De forskjellige risikogrupperne ble sammenliknet med hverandre for signifikante forskjeller ved å bruke logranktest (10). Signifikansgrenser for p-verdier ble satt til 0,05 i alle testene. Hendelser (events) i analyseringen av hendelsesfri overlevelse inkluderer:

ikke oppnådd remisjon, dødsfall i remisjon og residiv av sykdommen.

Resultater

I perioden 1992–2000 fikk 301 barn under 15 år diagnosen akutt lymfatisk leukemi i Norge. Det utgjør gjennomsnittlig 33 nye tilfeller årlig (variasjon 24–40 per år). Ved oppfølgingstidspunktet 1.1. 2005 var observasjonstiden etter diagnosetidspunktet 4–13 år. Aldersfordelingen viser en insidenstopp i alderen 2–5 år, som illustrert i figur 1. Seks barn var under ett år ved diagnosetidspunktet, og 58 % av barna var under fem år. Det var 53 % gutter.

Om lag 8 % hadde T-celleleukemi, fire hadde moden B-celleleukemi, de resterende hadde immunfenotyper tilsvarende tidlige stadier i B-cellerekken.

Kun åtte av barna (3 %) hadde sentralnervesystemleukemi. Hos tre gutter var det affeksjon av testiklene ved diagnosetidspunktet. Tre barn hadde Downs syndrom. Pasientene ble delt inn i de fire risikogrupperne og i en spesiell gruppe. Knapt 70 % tilhørte de to laveste risikogrupperne (e-tab 2).

Behandlingsresultater

Spesielle grupper. Av de seks spedbarna lever fire i første remisjon etter en observasjonstid på 7–12 år fra diagnosetidspunktet. To døde etter residiv. Alle de fire barna med moden B-celleleukemi lever etter en observasjonstid på 5–9 år etter diagnosetidspunktet, tre i første remisjon og en i annen remisjon.

Risikogrupperne. Av de 291 barna i alderen 1–15 år uten moden B-celleleukemi døde to før behandling ble startet. De hadde ikke fått behandling etter NOPHO-ALL 92-protokollen. Dermed er det 289 barn med i undersøkelsen for å vurdere behandlingsprotokollens effekt. Det kliniske forløpet hos disse pasientene er vist i e-tabell 3.

Remisjon. Ett barn døde før oppnådd remisjon (betegnes induksjonssvikt, skyldes enten resistent sykdom eller dødsfall av andre årsaker). Barnet døde pga. tyflitt (betennelse i tarmveggen i området rundt coecum) etter 11 dagers behandling. Hele 288 av de 289 barna (99,7%) oppnådde remisjon.

Dødsfall under pågående behandling. Sju barn som var i første remisjon, døde under behandlingen – fem av infeksjoner, ett av komplikasjoner etter stamcelletransplantasjon og ett i leversvikt. Ingen døde i første remisjon etter avsluttet behandling.

Tilbakefall av sykdommen

55 av de 289 barna (19 %) fikk tilbakefall av sykdommen. Dette forekom hos 13 % av pasientene i standardrisiko- og intermedierisikogrupperne. 32 % i høyrisikogruppen og 45 % i ekstrahøyrisikogruppen fikk tilbakefall.

De fleste tilbakefallene oppsto i beinmargen, enten isolert eller i kombinasjon med andre steder. Seks barn fikk residiv i sentralnervesystemet. Kun én gutt fikk testisresidiv. I tillegg fikk fire en annen kreftsykdom.

Av de 55 barna som fikk tilbakefall, oppnådde de fleste ny remisjon. 30 barn fikk tilbakefall på ny, de aller fleste i beinmargen. 33 av de 55 barna (60 %) døde – sju av 13 i standardrisikogruppen, seks av 14 i intermedierisikogruppen, 13 av 19 i høyrisikogruppen og sju av ni i ekstrahøyrisikogruppen (e-tab 3).

Tidspunktet for tilbakefall var forskjellig i de ulike risikogrupperne (fig 2). I de to laveste risikogrupperne var det få som fikk tilbakefall under pågående behandling, de fleste tilbakefallene kom i løpet av de to første årene etter seponert behandling.

I de høyeste risikogrupperne kom om lag halvdelen av tilbakefallene under behandlingen. I ekstrahøyrisikogruppen ble det ikke sett residiv etter mer enn ett år etter avsluttet behandling.

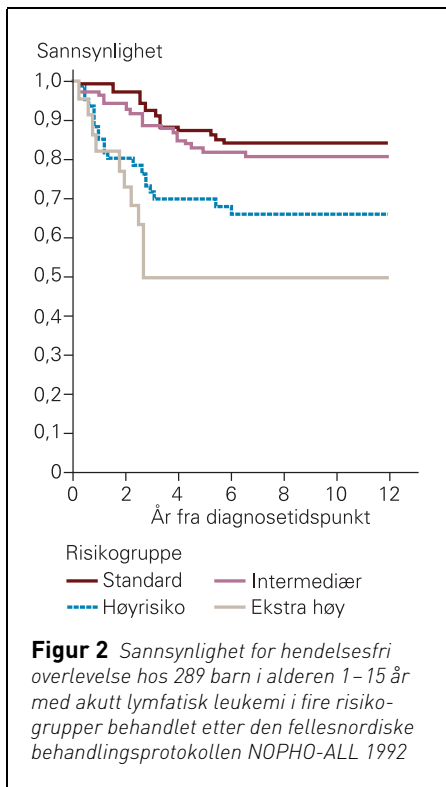
Stamcelletransplantasjon

Fem barn ble stamcelletransplantert med vevsforlikelig familiegiver mens de var i første remisjon, 4–9 måneder etter at diagnosen var stilt. Alle de fem fikk likevel beinmargsresidiv 3–23 måneder etter transplantasjonen. Ett barn lever i annen remisjon, men har fortsatt alvorlig transplantatmot-vert-sykdom (graft versus host disease, GVHD) 81 måneder etter transplantasjonen.

17 barn ble stamcelletransplantert med vevsforlikelig familiegiver eller ubeslektet vevsforlikelig giver i annen eller i senere re-

Risikogruppe	Kriterier	
Standard (SR)	Alder 2–< 10 år og ikke høyrisikokriterier	Leukocyter < 10 · 10 ⁹ /l
Intermediær (IR)	Alder 2–< 10 år og ikke høyrisikokriterier	Leukocyter 10–< 50 · 10 ⁹ /l
	eller	
	alder 1–< 2 år eller ≥ 10 år	Leukocyter < 50 · 10 ⁹ /l
Høyrisiko (HR)	Alder ≥ 1 år	og minst et av følgende kriterier: Leukocyter ≥ 50 · 10 ⁹ /l Mediastinal tumor Sentralnervesystem- eller testisleukemi Kromosomtranslokasjoner [9;22], [4;11], [22q-] «Slow responder» ¹ T-celleleukemi uten andre høyrisikokriterier
Ekstra høy (XHR)	Alder ≥ 5 år	og minst et av følgende kriterier: «Lymfomleukemi» ² Sentralnervesystemleukemi «Slow responder» ¹ T-celleleukemi med andre høyrisikokriterier
Spesielle grupper	Spedbarn (< 1 år) Moden B-celleleukemi	

¹ «Slow responder»: Beinmargen viser > 25 % lymfoblaster to uker etter behandlingsstart eller > 5 % lymfoblaster fire uker etter behandlingsstart
² «Lymfomleukemi»: Mediastinaltumor eller glandelpaquet > 3 cm eller milt nedenfor umbilicus samt leukocyter ≥ 50 · 10⁹/l eller Hb > 10 g/100 ml eller T-celleleukemi



Figur 2 Sannsynlighet for hendelsesfri overlevelse hos 289 barn i alderen 1–15 år med akutt lymfatisk leukemi i fire risikogrupper behandlet etter den fellesnordiske behandlingsprotokollen NOPHO-ALL 1992

misjon. Indikasjonene var enten tidlig beinmargresidiv eller gjentatte residiver. Ni av de 17 barna er i live på oppfølgingstidspunktet 18–44 måneder etter transplantasjonen.

Seks barn hadde t(9; 22)-translokasjon. Fire ble stamcelletransplantert i første og en i annen remisjon. To av dem er i live 62 og 81 måneder etter transplantasjonen.

Hendelsesfri overlevelse

Sannsynligheten for hendelsesfri overlevelse (p-EFS) for hele gruppen på 289 barn var 76 % etter ti år. I standardrisiko- og intermediærgruppa var sannsynligheten for hendelsesfri overlevelse etter ti år 84 % og 80 %, i høyrisikogruppa og ekstrahøyrisikogruppa var den henholdsvis 66 % og 50 % (fig 2). Det var ikke noen signifikant forskjell i sannsynlighet for hendelsesfri overlevelse mellom standardrisikogruppa og intermediærgruppa, men det var det mellom gruppene med lavest risiko og høyrisikogruppa.

Langtidsoverlevelse

På oppfølgingstidspunktet levde 244 av de 289 barna (84 %). Sannsynligheten for å være i live etter ti år var 82 %. Hele 222 var i første remisjon, 22 var i annen eller i senere remisjon. Fem av de 22 barna var ved oppfølgingstidspunktet fortsatt under behandling. Sannsynligheten for å være i live etter ti år i de fire risikogrupperne var 89 %, 86 %, 75 % og 57 % (e-fig 3).

Diskusjon

I denne undersøkelsen har vi vist at 84 % av barna med akutt lymfatisk leukemi var i live

4–13 år etter at diagnosen ble stilt, etter å ha blitt behandlet etter en cytostatikaprotokoll hvor kun 10 % har fått bestråling mot hjernen. Over 80 % vil altså nå med moderne behandling bli varig helbredet for en sykdom som tidligere ble regnet som uhelbredelig. Resultatene er ytterligere forbedret sammenliknet med det som ble oppnådd i 1980-årene (5–7). Årsakene til fortsatt fremgang er nylig beskrevet (2).

Det er behandlingen i seg selv som er den mest avgjørende faktor for hvordan det vil gå med pasientene. Det er ytterst viktig å gi «riktig» behandling – dvs. forsøke å unngå overbehandling av dem med god prognose og underbehandling av dem med dårligere. Overbehandling kan gi unødige komplikasjoner og økt fare for senskader, underbehandling vil øke risikoen for å få residiv av sykdommen.

Barna behandles over en lang tidsperiode med farlige cytostatika, og det oppstår en rekke komplikasjoner i løpet av de 2–2,5 årene behandlingen varer. På grunn av langvarige perioder med nøyotropeni er de sterkt infeksjonsutsatt, og de får mange alvorlige infeksjoner. Likevel var det «bare» sju av 289 som døde mens de var i første remisjon, fem av dem av infeksjon. Dette er faktisk et svært lavt tall når man tar hensyn til den intense cytostatikabehandlingen gruppen utsettes for. Vi må ha lov til å si at støttebehandlingen med forebygging og behandling av infeksjoner og andre komplikasjoner har vært veldig bra både i lokale sykehus nær pasientene og i de barneonkologiske enhetene. Samme erfaring har våre samarbeidspartnere i de andre nordiske land (11).

Ett av målene med protokollen var å forsøke å redusere antall barn som skulle bestråles mot hjernen for å unngå sentralnervesystemleukemi. Moe og medarbeideres undersøkelser i 1980-årene kunne tyde på at dette var mulig (5, 6). Andelen nordiske barn med akutt lymfatisk leukemi som er blitt bestrålt har gått ned fra 60 % i tidsrommet 1986–91 til om lag 10 % med denne protokollen (8). Til tross for utelatelse av bestråling av hjernen hos de fleste av barna fikk kun 2 % (seks av 289) rent tilbakefall i sentralnervesystemet. Hovedproblemet er fortsatt at sykdommen kan komme tilbake i beinmargen. Om lag 20 % fikk tilbakefall, de fleste i beinmargen. Får barna først ett residiv, er sjansen for varig helbredelse sunket betydelig. 60 % av dem som fikk residiv døde.

En ny nordisk protokoll for akutt lymfatisk leukemi har vært i bruk siden 2001 – NOPHO-ALL 2000-protokollen. Den er basert på NOPHO-ALL 1992-protokollen, men i tillegg vil man forbedre det diagnostiske arbeidet ved diagnosetidspunktet, spesielt innen cytogenetikk og immunfenotyping. Et annet mål for respons vil også bli viktig, nemlig undersøkelse av minimal restsykdom (minimal residual disease, MRD). Ved hjelp av molekylærbiologiske metoder

vil leukemicellene bli karakterisert for hver enkelt pasient på diagnosetidspunktet. Man får da et godt redskap for på definerte tidspunkter under behandlingen å kunne måle hvor mange maligne celler som fremdeles er til stede i beinmargen. På den måten kan man finne frem til pasienter med spesielt god prognose, som kanskje kan få redusert behandling, og pasienter der leukemicellene persisterer lenge, noe som eventuelt krever økt behandlingsintensitet. Behandlingen kan derfor bli mer individualisert. Målet er selvsagt at ved bruk av den nye behandlingsprotokollen skal flere enn 80 % overleve sykdommen med færrest mulig senskader.

e-tab 2, e-tab 3, e-fig 3 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

- Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. 5. utg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- Helgestad J, Madsen B. Kreftoverlevelse hos barn. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 2491–2.
- Farber S, Diamond LK, Mercer RD et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin). N Engl J Med 1948; 238: 787–93.
- Pinkel D. Five-year follow up of «total therapy» of childhood lymphocytic leukaemia. JAMA 1971; 216: 648–52.
- Moe PJ, Seip M, Finne PH. Intermediate dose methotrexate in childhood acute lymphocytic leukaemia. Acta Paediatr Scand 1981; 70: 73–9.
- Moe PJ, Seip M, Finne PH et al. Barn med akutt lymfatisk leukemi. Langtidsprognose, en oppfølging av et landsmateriale behandlet med metotretaxostat. Tidsskr Nor Lægeforen 1986; 106: 2621–3.
- Gustafsson G, Kreuger A, Clausen N et al. Intensified treatment of acute childhood lymphoblastic leukaemia has improved prognosis, especially in non-high-risk patients: the Nordic experience of 2684 patients diagnosed between 1981 and 1996. Acta Paediatr 1998; 87: 1151–61.
- Gustafsson G, Schmiegelow K, Forestier E et al. Improving outcome through two decades in childhood ALL in the Nordic countries: the impact of high-dose methotrexate in the reduction of CNS irradiation. Leukemia 2000; 14: 2267–75.
- Saarinne-Pihkala UM, Gustafsson G, Carlsen N et al. Outcome of children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia (HR-ALL): Nordic results on an intensive regimen with restricted central nervous system irradiation. Pediatr Blood Cancer 2004; 42: 8–23.
- Cox DR. Regression models and life tables. J R Stat Soc (B) 1972; 34: 187–220.
- Christensen MS, Heyman M, Möttönen M et al. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992–2001. Br J Haematol 2005; 131: 50–8.

Manuskriptet ble mottatt 25.7. 2006 og godkjent 6.12. 2006. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.