

Allogen stamcelletransplantasjon hos voksne med akutt lymfoblastisk leukemi

Sammendrag

Bakgrunn. Resultatene etter behandling med kjemoterapi ved akutt lymfoblastisk leukemi hos voksne i Norge er fullt på høyde med det som oppnås internasjonalt, men bør likevel bli bedre. Allogen stamcelletransplantasjon er en behandling som kan bidra til dette. Den er aktuell for pasienter opp til 60 år.

Materiale og metode. I 20-årsperioden 1985–2005 gjennomgikk 61 pasienter (38 menn og 23 kvinner) allogen stamcelletransplantasjon pga. akutt lymfoblastisk leukemi ved Rikshospitalet. 19 ble transplantert i første remisjon, de resterende 42 ble transplantert i et senere sykdomsstadium.

Resultater. Ved utgangen av 2006 var totalt 26 pasienter i live – 21 uten sykdom og fem med sykdom. Median overlevelse var 1,5 år. Residiv av leukemien var den viktigste årsaken til terapivikt (38%), men transplantasjonsrelatert mortalitet (25%) var også et betydelig problem ved denne behandlingen.

Fortolkning. Resultatene etter allogen stamcelletransplantasjon for høyrisiko akutt lymfoblastisk leukemi ved Rikshospitalet samsvarer godt med internasjonale erfaringer. Allogen stamcelletransplantasjon er et kurativt behandlingstilbud til pasienter med akutt lymfoblastisk leukemi der annen behandling har små muligheter til å lykkes. Flere bør få tilbud om allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon enn det som var praksis i den aktuelle 20-årsperioden.

Yngvar Fløisand
Lorentz Brinch
Ingunn Dybedal
Tobias Gedde-Dahl
Dag Heldal
Pål André Holme
Seksjon for blodsykdommer
Medisinsk avdeling

Torstein Egeland
Immunologisk institutt
Rikshospitalet

Geir E. Tjønnfjord
geir.tjonnfjord@rikshospitalet.no
Seksjon for blodsykdommer
Medisinsk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo
og
Fakultetsdivisjon Rikshospitalet
Universitetet i Oslo

Behandlingsresultatene hos barn med akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) er svært gode. Den sykdomsfrie langtidsoverlevelsen ligger på 75–80% etter kjemoterapi (1). Resultatene hos voksne med sykdommen er langt fra så gode. I store multisenterstudier rapporteres det om sykdomsfri langtidsoverlevelse i størrelsesorden 30–40% etter kjemoterapi (2–5). Vi har nylig rapportert en sykdomsfri langtidsoverlevelse på 50% hos voksne behandlet ved Rikshospitalet (6).

Akutt lymfoblastisk leukemi er en heterogen sykdomsgruppe med biologiske og prognostiske undergrupper definert ved immunfenotype, cytogenetiske og/eller molekylærgenetiske aberrasjoner. Hovedgrunnen til at behandlingresultatene er dårligere hos voksne enn hos barn, er høyere forekomst av undergrupper forbundet med dårlig prognose (høyrisiko-ALL), så som t(9;22)(q34;q11)/BCR/ABL, t(4;11)(q21;q23), andre aberrasjoner som involverer 11q23, kompleks karyotype (fem eller flere cytogenetiske avvik), pro-B-ALL og pro-T-ALL. Sykdomsfri langtidsoverlevelse etter kjemoterapi alene ved akutt lymfoblastisk leukemi med t(9;22)(q34;q11) (Philadelphia-kromosompositiv (Ph⁺) sykdom) er på under 10%, uavhengig av alder (7). Philadelphia-kromosompositiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph⁺-ALL) utgjør 20–25% av tilfellene hos voksne under 60 år, men under 5% av tilfellene hos barn.

Det har nylig vært fremlagt data som indikerer bedre prognose hos eldre tenåringer med akutt lymfoblastisk leukemi når de blir behandlet etter barneprotokoller (7). Barneprotokollene det har vært vist, til kjennetegnes av høyere behandlingsintensitet enn pro-

tokollene som benyttes for voksne. Behandlingsresultatene for eldre tenåringer ved Rikshospitalet tilsvarer resultatene ved bruk av barneprotokoller (6), og forklaringen er nok at protokollen som benyttes, er svært lik disse. Behovet for alternative behandlingsmodaliteter, både som del av primærbehandlingen og som del av residivbehandlingen, er derfor vesentlig større hos voksne enn hos barn med akutt lymfoblastisk leukemi.

Allogen stamcelletransplantasjon er et slikt behandlingstilbud, og dette har i flere år vært en del av det etablerte tilbudet ved akutt lymfoblastisk leukemi for både voksne og barn (7). Pasienter med kjemosensitivt residiv (dvs. pasienter med residiv som kan bringes i ny remisjon ved kjemoterapi) har vært betraktet som kandidater for allogen stamcelletransplantasjon helt siden 1985, da vi etablerte et program for dette i Norge. Fra begynnelsen av 1990-årene ble pasienter med høyrisiko-ALL betraktet som kandidater for allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon. Til å begynne med ble høyrisikosykdom definert som Philadelphia-kromosompositiv akutt lymfoblastisk leukemi, men etter hvert er begrepet utvidet betydelig (tab 1) (8). Formålet med denne artikkelen er å presentere resultatene ved allogen stamcelletransplantasjon ved akutt lymfoblastisk leukemi i det norske transplantasjonsprogrammet.

Materiale og metode

Pasienter

Alle voksne pasienter (dvs. > 15 år) med akutt lymfoblastisk leukemi som ble akseptert for allogen stamcelletransplantasjon i henhold til det norske transplantasjonsprogrammet, som gjennomgikk kondisjonering og fikk infundert allogene stamceller i perioden 1985 til utgangen av 2005 er inkludert i studien. En pasient døde i forbindelse med

Hovedbudskap

- Allogen stamcelletransplantasjon er et etablert behandlingstilbud for pasienter med akutt lymfoblastisk leukemi
- Allogen stamcelletransplantasjon kan helbrede dem som har svært dårlig prognose ved kjemoterapi
- Allogen stamcelletransplantasjon bør tilbys et større utvalg pasienter med sykdommen

Tabell 1 Kriterier som identifiserer høyrisiko-ALL i det norske handlingsprogrammet for akutt lymfoblastisk leukemi/lymfom (8)

Kliniske variabler	
Sen remisjon ¹	
Tegn til minimal restsykdom ² fire og/eller 12 måneder etter start av behandling	
Lymfocytose (spesielt ved B-linjesykdom)	
Cytogenetiske/molekylærgenetiske variabler	
t(9;22)(q34;q11) eller påvisning av BCR/ABL-fusjonstranskript	
t(4;11)(q21;q23)	
Andre aberrasjoner som involverer 11q23	
Kompleks karyotype	
Hypodiploid karyotype	
Immunfenotypiske variabler (EGIL-klassifikasjonen)	
Pro-B-ALL	
Pro-T-ALL	
¹ Ikke remisjon ved oppstart av annen del av induksjonsbehandlingen eller > 5% blaster i beinmarg aspirat fire uker etter start av induksjonsbehandlingen	
² Minimal restsykdom påvist ved væskestrømscytometri og/eller molekylærgenetisk undersøkelse	

kondisjoneringen før transplantasjonen og ble derfor ekskludert fra materialet.

Forutsetningen for å bli akseptert som

Tabell 2 Pretransplantasjonskarakteristika hos 61 pasienter med akutt lymfoblastisk leukemi 1985–2005

	Antall	Andel (%)
Alder (år)		
Median	29	
Spredning	16–58	
Kjønn		
Menn	38	62
Kvinner	23	38
Årsaker til transplantasjon i 1. remisjon		
t(9;22)(q34;q11)	14	23
t(4;11)(q21;q23)	3	5
Andre 11q23-aberrasjoner	1	2
Kompleks karyotype	2	3
Sykdomsstatus ved transplantasjonen		
1. remisjon	19	31
2. remisjon	28	46
Senere remisjon	4	7
Residiv	10	16
Donor		
Familiegiver	38	62
Ubeslektet giver	23	38
Stamcellekilde		
Beinmarg	46	75
Blod	15	25

kandidat for allogen stamcelletransplantasjon var, i tillegg til sykdomsstatus, alder under 60 år, HLA-identisk stamcellegiver (beslektet eller ubeslektet) og ingen alvorlig komorbiditet.

Kondisjonering og profylakse mot transplantat-mot-vert-sykdom

Beinmargsodeleggende behandling (myeloablative kondisjonering) med kombinasjonen busulfan (16 mg/kg) og cyklofosfamid (120 mg/kg) ble gitt til alle unntatt to, som ble kondisjonert med helkroppsbestråling (12 Gy) og cyklofosfamid (120 mg/kg). En pasient, kondisjonert med busulfan og cyklofosfamid, fikk i tillegg behandling med antitymocytglobulin (ATG) som ledd i en klinisk studie.

Profylakse mot transplantat-mot-vert-sykdom (graft-versus-host disease; GvHD) besto i ciklosporin fra dag -1 (transplantasjonsdagen er dag 0) og lavdose metotreksat dag +1, +3, +6 og +11.

Transplantasjon

Pasientene ble transplantert med stamceller fra beinmarg eller fra blod. Beinmarg ble aspirert fra begge hoftekammer hos donor, overført til infusjonsposer og infundert intravenøst til resipienten så snart som mulig – minimum $2,0 \cdot 10^8$ kjerneholdige celler/kg resipientvekt. I de tilfellene det ble benyttet stamceller fra blod, ble donor behandlet med granulocytstimulerende faktor (G-CSF; Neupogen) i 4–5 dager før leukafere. Unntaksvis var det nødvendig å gjennomføre leukafere over to dager for å sikre et tilstrekkelig antall CD34-positive celler til transplantasjonen (9). Leukafereproduktet ble overført til en infusjonspose og infundert intravenøst så snart som mulig – minimum $2,0 \cdot 10^6$ CD34-positive celler/kg resipientvekt.

Transplantat-mot-vert-sykdom

Akutt transplantat-mot-vert-sykdom ble gradert fra 0 til 4 i henhold til standardiserte kriterier (10). Forekomst av kronisk sykdom ble undersøkt hos alle som levde mer enn 100 dager fra transplantasjonstidspunktet og ble betegnet som «begrenset» eller «utbredt» på bakgrunn av standardkriterier (11).

Statistikk

Statistiske beregninger ble utført med SPSS versjon 12 for Windows. Overlevelsesanalyser ble utført etter Kaplan-Meier-metoden. En p-verdi < 0,05 ble ansett som signifikant.

Resultater

Pasienter og pasientkarakteristika

I studieperioden gjennomgikk 61 pasienter allogen stamcelletransplantasjon pga. akutt lymfoblastisk leukemi. Pretransplantasjonskarakteristika fremgår av tabell 2. 41 pasienter (67%) ble transplantert i annen remisjon eller senere. Det viste seg at ni av disse hadde begynnende residiv da de kom til trans-

plantasjon, men vi valgte å gå videre med transplantasjonen uten å indusere ny remisjon med kjemoterapi. 20 pasienter var akseptert for transplantasjon i første remisjon, men en av dem hadde tegn til begynnende residiv da hun kom til transplantasjon. Totalt ble ti pasienter transplantert i begynnende residiv. Philadelphia-kromosompositiv akutt lymfoblastisk leukemi var den vanligste årsaken til transplantasjon i første remisjon, og 14 pasienter ble transplantert i første remisjon pga. dette (tab 2).

Donor- og transplantattype

Hos 38 pasienter (62%) ble det benyttet en familiedonor. Ved ti av disse transplantasjonene ble det benyttet en haploidentisk familiegiver (sju foreldre, to barn, en onkel) med 0–1 antigens forskjell i HLA-A, HLA-B eller HLA-DR på den ikke-delte haplotypen, mens det ved de øvrige 28 transplantasjonene med familiegiver ble benyttet en HLA-identisk søskendonor. Hos 23 pasienter ble det benyttet en ubeslektet donor med 10/10 eller 9/10 allelisk identitet på HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 og HLA-DQB1.

46 pasienter ble transplantert med stamceller fra beinmarg og 15 med stamceller fra blod.

Totaloverlevelse og sykdomsfri overlevelse

Per 31.12. 2006 var 26 pasienter (43%) i live, og 21 var i live uten leukemi (35%) (fig 1a). Median overlevelse var 1,5 år. Det var ingen signifikant forskjell i overlevelse ut fra om det var brukt familiedonor (45%) eller ubeslektet donor (39%) ved transplantasjonen (fig 1c). Det kan synes som om de som ble transplantert i første remisjon, har bedre prognose enn de som er transplantert senere i sykdomsforløpet – totaloverlevelsen var henholdsvis 52% og 20% (p = 0,06) (fig 1b).

14 pasienter ble transplantert i første remisjon pga. Philadelphia-kromosompositiv akutt lymfoblastisk leukemi, og sju var i live uten tegn til sykdom per 31.12. 2006. Ti pasienter ble transplantert i residiv, og fire var i live uten tegn til leukemi ved samme tidspunkt.

Årsaker til død

Den transplantasjonsrelaterte mortaliteten (død som følge av transplantat-mot-vert-sykdom, infeksjon, veno-okklusiv sykdom og avvisning (non-engraftment)) var 25%, men den viktigste grunnen til terapivikt var residiv av leukemien. Totalt fikk 23 pasienter (38%) residiv. De fleste med residiv etter transplantasjonen døde etter kort tid pga. sykdomsprogrediering, men hos fire oppnådde vi langvarige remisjoner med relativt enkel kjemoterapi i kombinasjon med donorlymfocytinfusjoner. Dette dreide seg uten unntak om sene residiver, dvs. mer enn to år etter transplantasjonen. Residiv var den hyppigste årsaken til død hos pasienter som ble transplantert med familiegiver (67%),

etter transplantasjon med ubeslektet giver var transplantasjonsrelaterte komplikasjoner den viktigste dødsårsaken (fig 2).

45 % av dem som ble transplantert med familiegiver fikk residiv av akutt lymfoblastisk leukemi etterpå, mens bare 26 % av dem med ubeslektet giver fikk residiv.

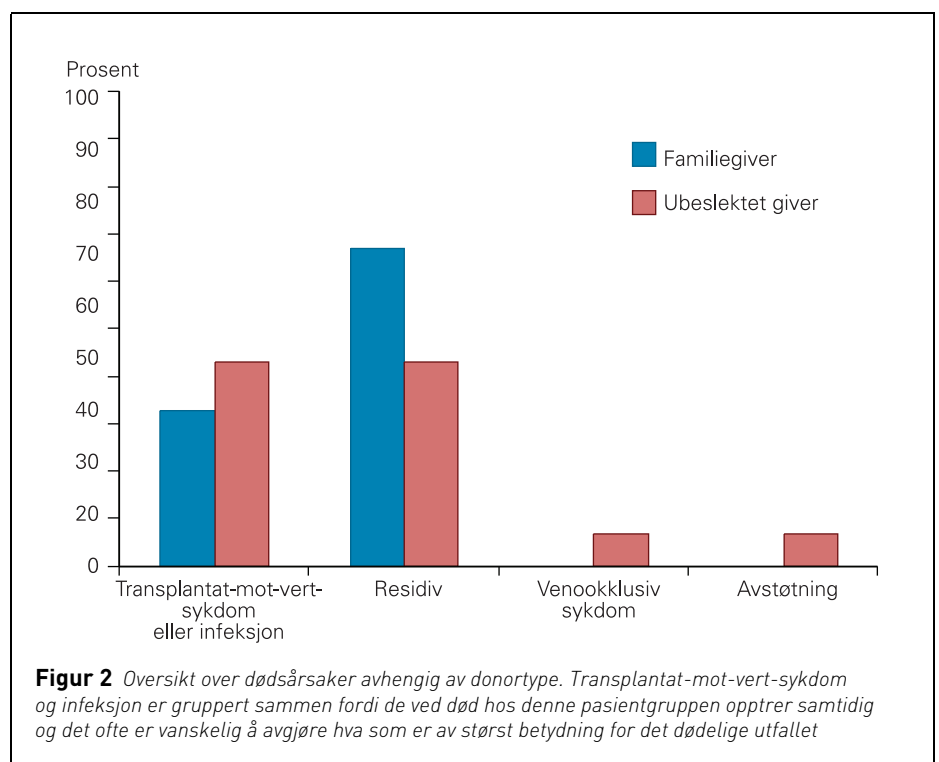
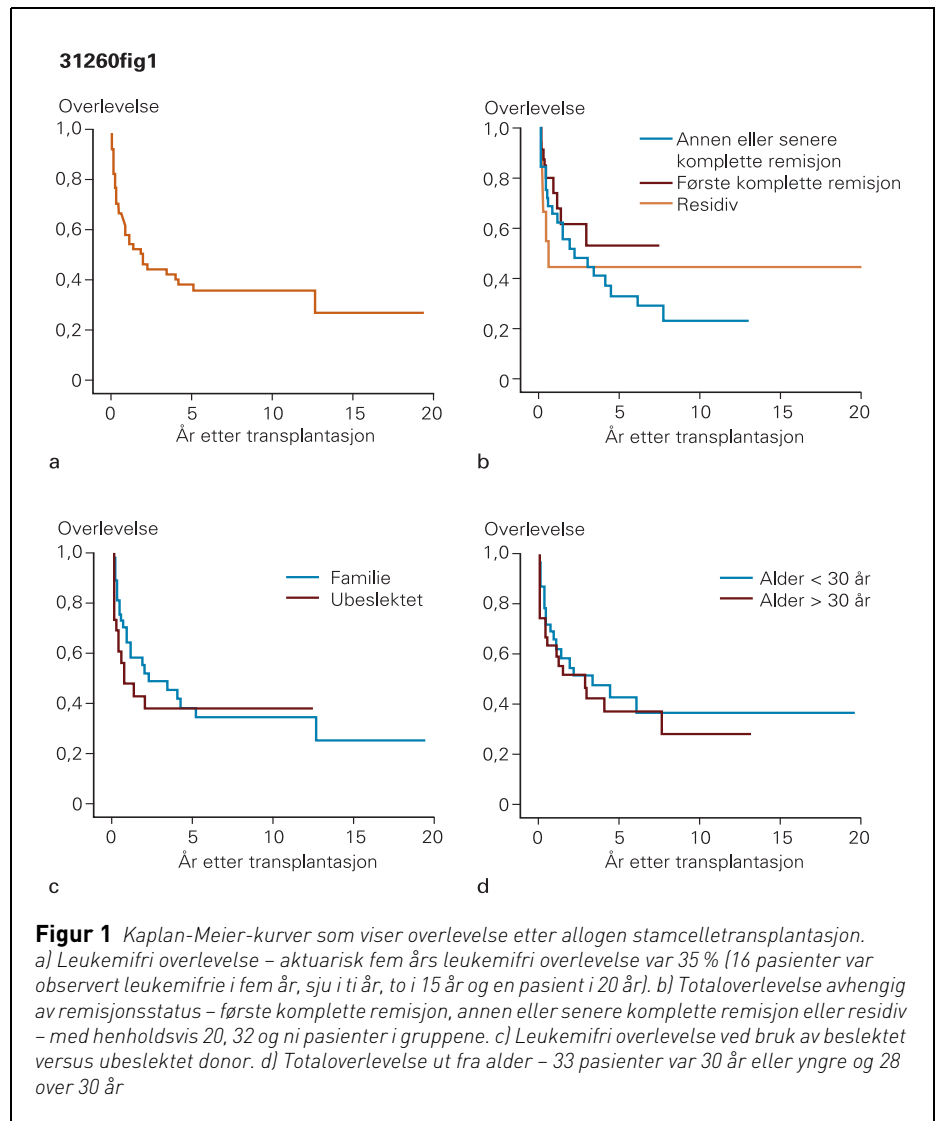
Transplantat-mot-vert-sykdom

Hos 26 pasienter (43 %) ble slik sykdom diagnostisert, og 22 av dem hadde behandlingstrengende transplantat-mot-vert-sykdom (grad 2–4) (tab 3). Kronisk tilstand ble påvist hos 21 (34 %), og seks av dem hadde omfattende sykdom (tab 3). Transplantat-mot-vert-sykdom forekom hyppigst etter transplantasjon med ubeslektet giver, og i denne pasientgruppen var dette i like stor grad som residiv årsak til død (fig 2).

Diskusjon

Allogen stamcelletransplantasjon er internasjonalt akseptert som den foretrukne behandlingen hos voksne ved akutt lymfoblastisk leukemi i annen remisjon og ved høyrisiko-ALL i første remisjon dersom en HLA-identisk donor er tilgjengelig (7, 12). Det norske handlingsprogrammet for akutt lymfoblastisk leukemi/lymfom og det norske stamcelletransplantasjonsprogrammet er i tråd med denne konsensus (8). Vi presenterer resultatene etter allogen stamcelletransplantasjon hos 61 pasienter i alderen 16–58 år, og vi rapporterer en fem års estimert leukemifri overlevelse på 35 %. Dette er resultater som samsvarer godt med internasjonale erfaringer (7).

De fleste av våre pasienter ble transplantert senere enn første remisjon (hovedsakelig i annen remisjon). Det er entydige holdepunkter for at pasienter med høyrisiko-ALL bør transplanteres i første remisjon fremfor senere i sykdomsforløpet (13, 14). Det er nærliggende å tolke våre resultater i samme retning – 50 % langtidsoverlevelse etter transplantasjon i første remisjon og 20 % overlevelse etter transplantasjon i senere remisjon. Det er dessuten holdepunkter for at de beste resultatene etter allogen stamcelletransplantasjon ved Philadelphia-positiv akutt lymfoblastisk leukemi i første remisjon oppnås hos dem som har minst restsykdom ved transplantasjonstidspunktet. Forhåpentligvis vil kombinasjonsbehandling med imatinib-mesylat bidra til at disse pasientene har mindre restsykdom ved transplantasjonen enn de har hvis de bare har fått konvensjonell kjemoterapi (8). Det norske handlingsprogrammet for akutt lymfoblastisk leukemi/lymfom gir klare føringer for hva som skal betraktes som høyrisiko-ALL. I tråd med internasjonale retningslinjer anbefales transplantasjon i første remisjon hos disse pasientene (8). Dette innebærer at flere voksne med akutt lymfoblastisk leukemi bør tilbys transplantasjon i første remisjon enn det som har vært praksis i studieperioden. Bedret overlevelse etter allogen stamcelletransplantasjon sammenliknet med kjemo-



Tabell 3 Transplantat-mot-vert-sykdom hos 61 pasienter transplantert for akutt lymfoblastisk leukemi 1985–2005

	Antall	Andel (%)
Akutt transplantat-mot-vert-sykdom; totalt	26	43
Grad 1	4	15
Grad 2	11	42
Grad 3	8	31
Grad 4	3	12
Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom; totalt	21	34
Begrenset	15	71
Utbredt	6	29

terapi er entydig vist for Philadelphia-positiv sykdom, men det er klare indikasjoner på at dette også har gyldighet ved akutt lymfoblastisk leukemi med andre høyriskokriterier (4, 7, 13–15).

Blant våre leukemifrie langtidsoverlevende er det noen som er transplantert senere enn annen remisjon. Dette er i tråd med internasjonale erfaringer – fem års leukemifri overlevelse angis å ligge på 10–15%. Våre resultater kan synes noe bedre enn dette, men risikoen for å overtolke våre data pga. få pasienter er stor.

I vårt materiale var det ingen forskjell i overlevelse enten det ble benyttet familie-giver eller ubeslektet giver. Dette samsvarer med hva andre har rapportert (13, 14). Men valg av stamcellegiver er av betydning for type terapivikt ved allogen transplantasjon. Etter transplantasjon med familiegiver var residiv den viktigste grunnen til terapivikt, mens transplantasjonsrelaterte komplikasjoner var viktigste årsak etter transplantasjon med ubeslektet giver. Dette indikerer at transplantat-versus-leukemi-effekten gir et

viktig bidrag til behandlingsresultatene ved allogen stamcelletransplantasjon også ved akutt lymfoblastisk leukemi (13).

Konklusjon

Våre resultater er i tråd med resultatene fra internasjonale studier, og viser at allogen stamcelletransplantasjon har en plass i behandlingen av akutt lymfoblastisk leukemi hos voksne. Vi mener det er grunn til å vurdere transplantasjon i første remisjon hos en større andel av pasientene. Det er vist at tegn til minimal restsykdom etter induksjonsbehandling og ett år etter behandlingsstart er korrelert med residiv (16). I tråd med dette anbefales det i det norske handlingsprogrammet for akutt lymfoblastisk leukemi/lymfom at de som har tegn til restsykdom etter fire måneder og/eller ett år etter behandlingsstart, bør tilbys allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon dersom en egnet beslektet eller ubeslektet stamcellegiver er tilgjengelig.

Oppgitte interessekonflikter: Tobias Gedde-Dahl har mottatt reisestøtte og honorarer for presentasjon fra Novartis og Bristol-Myers Squibb. De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354: 782–5.
2. Durrant IJ, Prentice HG, Richards SM. Intensification of treatment for adults with acute lymphoblastic leukaemia: results of U.K. Medical Research Council randomized trial UKALL XA. *Br J Haematol* 1997; 99: 84–92.
3. Annino L, Vegna ML, Camera A et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukaemia [ALL]: long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99: 863–71.
4. Thomas X, Boiron JM, Huguet F et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4075–86.
5. Rowe JM, Buck G, Burnett AK et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 106: 3760–7.

6. 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.
7. Rowe JM, Goldstone AH. How I treat acute lymphocytic leukaemia in adults. *Blood* 2007; 110: 2268–75.
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. Heldal D, Brinch L, Tjønnfjord G et al. Donation of stem cells from blood or bone marrow: results of a randomised study of safety and complaints. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 479–86.
10. Glucksberg H, Storb R, Fefer A et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295–304.
11. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL et al. Chronic graft-versus-host disease in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980; 69: 204–17.
12. Urbano-Ispizua A, Schmitz N, de Witte T et al. Allogeneic and autologous transplantation for hematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 639–46.
13. Cornelissen JJ, Carston M, Kollman C et al. Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. *Blood* 2001; 97: 1572–7.
14. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first remission. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2816–25.
15. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of post remission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106: 2657–63.
16. Bruggemann M, Raff T, Flohr T et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107: 1116–23.

Manuskriptet ble mottatt 16.11.2007 og godkjent 6.5.2008. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.