



**“Vuxna tålde behandlingen
i princip lika bra som barn
och tonåringar.”**



AKUT LYMFATISK LEUKEMI – är vuxna stora barn?

Intressanta resultat av gemensamma behandlingsprotokoll

Det finns mycket att vinna på ett väl utvecklat samarbete mellan barnonkologer och vuxnhematologer. Det gäller inte minst behandlingen av ALL, akut lymfatisk leukemi, där det nu finns intressanta resultat från sju års användning av gemensamma behandlingsprotokoll. Docent **Helene Hallböök**, överläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, sammanfattar bakgrund och lärdomar utifrån den utvärdering som presenterades som "late breaking abstract" på EHA i Köpenhamn i juni 2016.

Akut lymfatisk leukemi (ALL) är en sjukdom som har högst incidens i barnåren, men som drabbar patienter i alla åldrar. I Sverige insjuknar cirka 50 vuxna patienter varje år och behandlas enligt nationella behandlingsrekommendationer från Svenska Vuxen ALL-gruppen.

Behandlingen har på senare år fokuserats på två huvudgrupper, Philadelphia (Ph)-positiv och Ph-negativ ALL, där Ph-positiv ALL huvudsakligen finns hos vuxna, kännetecknas av förekomst av onc-genen BCR-ABL och där behandlingsresultaten klart förbättrats med tillägg av tyrosinkinasiinhibitorer.

För Ph-negativ ALL har däremot inga nya läkemedel tillkommit som är registrerade för användande i primärbehandlingen. Behandlingsresultaten har både i Sverige och internationellt varit sämre för vuxna än för barn, detta trots att fler vuxna patienter genomgått allogen stamcellstransplantation.



Överläkare Helene Hallböök förordar ett nära samarbete mellan vuxnehematologer och barnonkologer, här i en avstämning med sjuksköterskan Erika Bodin på den gemensamma arbetsplatsen på Akademiska sjukhuset i Uppsala.

tion. Man har spekulerat i om det beror på sjukdomens biologi, val av behandlingsprotokoll, farmakokinetik eller behandlande klinik och läkare.

FLERA JÄMFÖRANDE STUDIER

Under 2000-talet gjordes både i Sverige och internationellt flera jämförande studier mellan tonåringar och unga vuxna som behandlats antingen på barn- eller vuxenklinik och därmed också med olika behandlingsprotokoll^{1, 2}. En slående skillnad kunde ses i flera av studierna och i Sverige var 5 års sjukdomsfri överlevnad 66 procent för barn mellan 10 och 18 år jämfört med 42 procent för patienter mellan 15 och 25 år. Detta blev starten för ett samarbete mellan barnonkologer i Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) och vuxnehematologer i Sverige, Danmark, Finland, Norge, Estland och Litauen.

Sedan 2009 har vi behandlat patienter mellan 1 och 45 år med Ph-negativ ALL på både barnonkologiska och vuxnehematologiska kliniker enligt ett enhetligt behandlingsprotokoll (NOPHO 2008) och rapporterat både behandlingsresultat och toxicitet i en gemensam databas. Protokollet har tre riskgrupper med olika behandlingsintensitet (standard, intermediär och högrisk +/- allogent stamcellstransplantation) och behandlingen styrs till stor del av behandlingsvar i form av analys av minimal residual disease (MRD). Det innebär analys av be-

”Den långa och intensiva behandlingen och dess biverkningar ställer stora krav inte bara på sjukvården, utan är även krävande för patienterna och deras familjer.”

handlingsvar vid två tidpunkter, dag 29 och 79. I övrigt vägs immunfenotyp (T- eller B-ALL), leukocyter vid diagnos och cytogenetik in vid riskgrupperingen. Behandlingen har varit helt uniform för de olika riskgrupperna, oavsett patientens ålder, med undantag för maxdos av vincristine (2,5 mg för barn och 2 mg för vuxna) samt möjlighet att välja att genomföra en allogent stamcellstransplantation vid förekomst av den genetiska avvikelserna MLL hos vuxna patienter även då gott behandlingsvar fått av cytotostatikaterapin.

Har då en enhetlig behandling gett lika goda resultat i alla åldersgrupper? Analys visade att det var vanligare att barn mellan 1 och 10 år erhöll behandling enligt standardriskprotokollet, de svarade i högre grad mycket bra på

den första delen av behandlingen och hade, som tidigare visats, högre frekvens av "godrisk" cytogenetiska förändringar såsom hyperdiploidi och t(12,21).

TÅLDE BEHANDLINGEN LIKA BRA

Vuxna var överrepresenterade i grupperna som erhöll högriskbehandling (samt högrisk med efterföljande stamcellstransplantation); 1-9 år 12%, 10-17 år 27% och 18-45 år 36%. Högre frekvens av T-ALL samt en specifik cytogenetisk avvikelse (MLL) samt högre MRD efter 29 dagars behandling identifierades som bakomliggande orsaker³. Vuxna tålde behandlingen i princip lika bra som barn och tonåringar. Det var inte fler som avled under behandlingens första del, och frekvensen av biverkningar var ungefär likvärdig mellan olika åldrar med undantag för ökad frekvens av trombos och osteonekros med ökande ålder (med start redan i tonåren)⁴. Den misstanke som tidigare framförts, att vuxnehematologer inte varit nog strikta med att hålla tidsplaner för behandlingen, kunde inte bekräftas. Det var inte någon skillnad med vilket tidsintervall som behandlingen gavs mellan de olika delarna av protokollet, undantaget ett av tre högriskblock där vuxna behövde något fler dagar före start av nästa kur⁴.

Nu när protokollet använts för vuxna patienter i cirka 7 år har en utvärdering av långtidsresultaten gjorts och de presenterades som "late breaking abstract" på EHA i Köpenhamn i juni 2016. Mer än 1 500 patienter har behandlats varav drygt 200 vuxna patienter mellan 18 och 45 år. Huvudbudskapet var att behandlingsresultaten i princip var likvärdiga för barn och vuxna inom varje riskgrupp, men som tidigare nämnts kommer fler vuxna att behöva behandling enligt de högre riskgrupperna⁵. Resultaten är under slutbearbetning och kommer inom kort att presenteras i sin helhet i artikelform.

KRÄVANDE BEHANDLING FÖR PATIENTERNA

Vad har vi då lärt oss under dessa år? Behandlingen av Philadelphia-negativ ALL är lång, oftast 2,5 år, och behandling ges i princip varje vecka under denna period. I och med införandet av NOPHO 2008 i Sverige har mer asparaginase, högdos metotrexate samt längre behandlingstider med högdos steroider införts i behandlingen för vuxna patienter. Den långa och intensiva behandlingen och dess biverkningar ställer stora krav inte bara på sjukvården, utan är även krävande för patienterna och deras familjer. Resultaten från studierna talar starkt för att sjukdomens biologi förändras i olika åldrar och påverkar behandlingssvar även då ett enhetligt protokoll ges. Farmakokinetik framstår som ett intressant forskningsområde, där studier pågår. Behandlande klinik verkar inte vara avgörande för att protokoll följs på ett adekvat sätt.

Även om riskgruppering och karaktär av sjukdomen förändras successivt med åren är det betydligt mindre skillnad mellan tonåringarna och de yngre vuxna än mellan barn <10 år och vuxna. Även biverkningsprofilen är likartad mellan dessa åldersgrupper. Det talar för att vi har mycket att vinna på ett fortsatt samarbete mellan barnonkologer och vuxnehematologer. Behandlingen av barn med ALL har gjort stora framsteg genom klokt och intensivt användande av samma läkemedel som funnits tillgängliga de sista cirka 40 åren och mycket goda behandlingsresultat har uppnåtts. För att kunna komma vi-



Behandlingen av akut lymfatisk leukemi är ofta lång och krävande för både patienter och anhöriga.

dare i behandlingen för patienter med mer svårbehandlad sjukdom finns förhoppning att de nya läkemedel som utvecklats för B-ALL samt immunterapi inkluderande CAR-T-celler, som i nuläget endast kan användas efter recidiv och i studier, även ska kunna ingå i primärterapi i framtiden.

REFERENSER

1. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(5):774-80.
2. Hallbook H, Gustafsson G, Smedmyr B, Soderhall S, Heyman M. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer*. 2006;107(7):1551-61.
3. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Bernell P, Griskevicius L, Hallbook H, et al. Risk group assignment differs for children and adults 1-45 yr with acute lymphoblastic leukemia treated by the NOPHO ALL-2008 protocol. *European journal of haematology*. 2013;90(5):404-12.
4. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griskevicius L, Hallbook H, Heyman M, et al. Toxicity profile and treatment delays in NOPHO ALL2008-comparing adults and children with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *European journal of haematology*. 2016;96(2):160-9.
5. Toft N BH, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, Wirenfeldt Klausen T et al. Adults and children (1-45 years) with Ph-negative ALL have almost identical outcome in risk-stratified analysis of NOPHO ALL2008. EHA abstract. 2016;EHA-4098. *Haematologica*, 101: 35-35

HELENE HALLBÖÖK, ÖVERLÄKARE OCH DOCENT,
SEKTIONEN FÖR HEMATOLOGI, AKADEMISKA SJUKHuset,
HELENE.HALLBOOK@MEDSCI.UU.SE
FOTOGRAF: BJÖRN LEIJON

