

Behandlingsresultat för barn med akut lymfatisk leukemi 1973–1985 – en översikt

Svenska barnleukemigruppen redovisar här behandlingsresultaten för 726 barn som under åren 1973–1985 fått diagnosen akut lymfatisk leukemi. En markant förbättring har skett innebärande att andelen överlevande barn utan återfall under denna tid höjts från 23 till 56 procent i hela materialet. De viktigaste prognostiska kriterierna har i fallande ordning varit antalet vita blodkroppar i blodet vid diagnosen, barnets kön samt barnets ålder. Behandlingen har efter tre års recidivfrihet kunnat utsättas hos 49 procent av barnen. Mot bakgrund av egna och internationella erfarenheter diskuteras vissa förändringar i behandlingsprogrammet.

I Svenska barnleukemigruppen ingår förutom författarna följande läkare: Karl Martin Lundmark, Eskilstuna, Gunilla Berglund, Ildiko Marky, Lotta Melander, Göteborg, Per Bolme, Huddinge, Anders Berg, Karlstad, Johnny Ludvigsson, Mikael Stjernfeldt, Linköping, Lars Holmberg, Stanislaw Garwicz, Thomas Wiebe, Lund, Rolf Ljung, Malmö, Anders Dohlwitz, Nyköping, Olle Björk, Salah Hayder, Lars Åhström, Göran Elinder, Stockholm, Erik Forestier, Sundsvall, Bengt-Allan Adrian, Yngve Wahlkvist, Umeå, Åke Jakobson, Gudmar Lönnerholm, Uppsala, Lars Wranne, Örebro.

Svenska barnleukemigruppen (SBLG) rapporterade i Läkartidningen 1979 behandlingsresultatet gällande akut lymfatisk leukemi hos barn i Sverige [1].

Det kan nu vara motiverat att ge en översikt över de aktuella behandlingsresultaten, dels för att utvärdera de förändringar i behandlingen som skett genom åren, dels därför att den utökade observationstiden är den viktigaste förutsättningen för en riktig bedömning av behandlingsresultaten.

De årliga inventeringarna och bearbetningarna av resultaten inom Svenska barnleukemigruppen innebär en 100-procentig rapportering av behandlingsresultaten vid akut lymfatisk leukemi hos barn.

Patientmaterialet är således nationellt komplett, oselekerat och omfattar samtliga barn som insjuknat under perioden januari 1973–januari 1985.

Tyngdpunkten i redovisningen utgörs av den senaste fem-årsperioden. Redovisningen bygger på barnens status vid inventeringen i januari 1986.

Behandlingsstrategi

Behandlingen är indelad i tre steg. Inicialt ges under ca sex veckor en induktionsbehandling, som sedan 1978 alltid består av tre olika cytostatika (Prednisolon, Oncovin och Adriamycin).

Därefter följer en konsolideringsfas med CNS-profylax, antingen i form av CNS-bestrålning eller i vissa fall (sedan 1980) av metotrexat (Methotrexate) intravenöst i kraftig dos (intermediärdos metotrexat), följt av folinsyra (Leucovorin) enligt Moë [2].

Vidare har metotrexat givits i sex-åtta intratekala injektioner.

Slutligen ges en underhållsbehandling i form av merkaptopurin (Purinethol)/metotrexat per os.

Vid högriskfall (se nedan) har dessutom givits sk återkommande stötdoser med cytostatika intravenöst under första behandlingsåret.

Efter 3 år utsätts behandlingen förutsatt att recidiv ej inträffat.

Resultat och diskussion

Överlevnad

Induktionsbehandlingen som givits har genom åren i stort sett oförändrat inneburit att ca 95 procent av barnen uppnått en första komplett remission. Denna fas av behandlingen är den mest komplikations- och riskfyllda. Ca 1/3 av barnen har då drabbats av sepsistillstånd där den vanligaste påvisade bakterien varit stafylokocker. Vid högrisk-leukemi har sepsisorsaken ibland varit gramnegativa bakterier (Tabell I).

Ca 5 procent av barnen avlider alltså under induktionen, framför allt på grund av sepsis/blödning, men frekvensen har varit relativt konstant trots en intensivare cytotatikerapi genom åren. Detta får anses bero på en förbättrad vård med större erfarenhet av cytotatikantering vid de behandlande klinikerna, en bättre beredskap att behandla infektioner och blödningar, samt förbättrad nutrition av patienterna.

Konsoliderings- respektive underhållsbehandlingarna är mindre riskabla för patienterna och har i allmänhet kunnat genomföras utan större komplikationer, men trots detta har 3–4 procent av barnen avlidit i dessa behandlingsfaser. Det har då oftast varit på grund av infektioner framför allt orsakade av virus och *Pneumocystis carinii*.

Överlevnadskurvor har konstruerats enligt Kaplan–Meier [3] och de visar under ett fortlöpande tidsförlopp den sk eventfree survival. Detta är ett nytt begrepp definierat vid en internationell konferens i Rom 1985 [4]. Det skall ersätta det tidigare använda CCR (kontinuerlig komplett remission). Begreppet har tillkommit för att göra rapporteringarna av behandlingsresultat internationellt

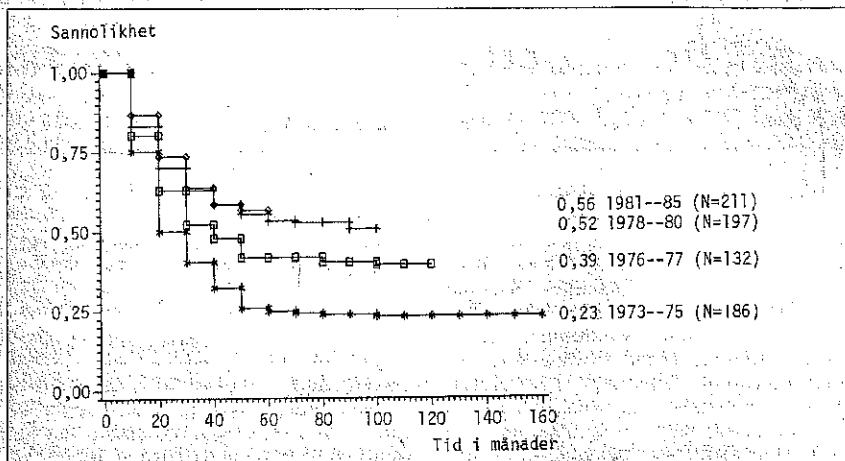
Tabell I. Utredning av 76 fall (36 procent) av sepsis i induktionsfasen hos 211 barn med akut lymfatisk leukemi under åren 1981–1984.

Agens	Antal	Därav fall med dödlig utgång
Stafylokocker	32	4
Okänt agens	23	3
E. coli	6	
Beta-streptokocker	6	
Varicellae-zoster	3	
Pseudomonas	2	
Klebsiella	1	
Candida albicans	1	1
Enterobacter	1	
Pneumocystis carinii	1	
Totalt	76	8

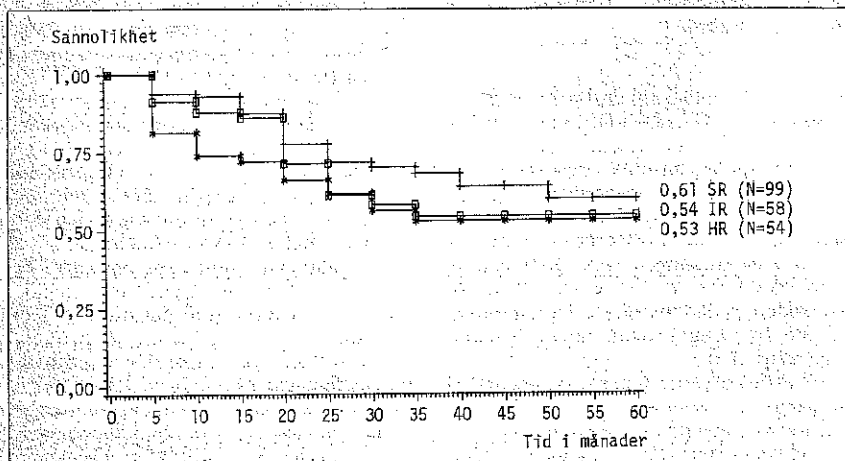
Författare

GÖRAN GUSTAFSSON
överläkare, barnkliniken, Östersunds sjukhus, Östersund.

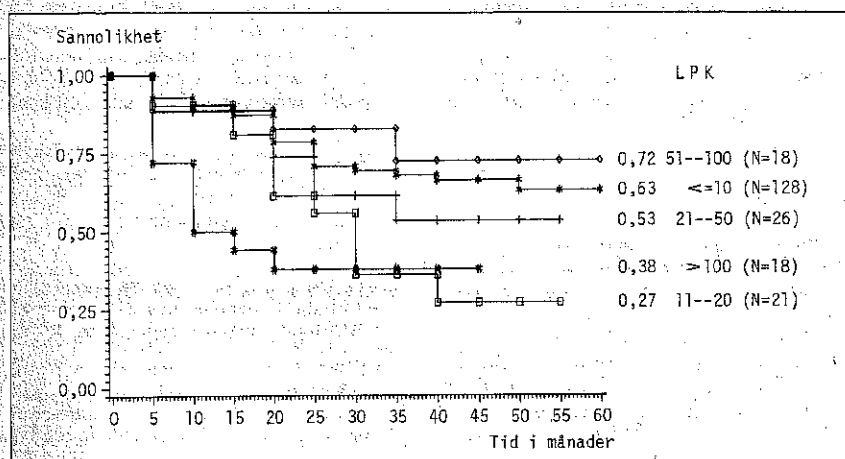
ANDERS KREUGER
docent, biträdande överläkare, barnmedicinska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.



Figur 1. Överlevnad utan återfall (eventfree survival) i hela materialet, 726 barn, som diagnostiserades under tiden januari 1973–januari 1985. Indelning efter diagnosår. Status i januari 1986.



Figur 2. Överlevnad utan återfall hos barn diagnostiserade under tiden januari 1981–januari 1985, indelning efter riskgrupp. Status i januari 1986. SR = standardrisk, IR = intermediär-risk, HR = högrisk.



Figur 3. Överlevnad utan återfall hos barn diagnostiserade under tiden januari 1981–januari 1985, indelning efter antalet vita blodkroppar i blodet $\times 10^9/l$ vid diagnosen (LPK = leukocyter, partikelkoncentration). Status i januari 1986.

enhetliga och därigenom möjliggöra korrekta jämförelser av olika patientmaterial. EFS – överlevnad utan återfall – utgör en skattning av andelen barn som överlever i komplett kontinuerlig remission i relation till det totala antalet barn med dia-

gnosen akut lymfatisk leukemi. Figur 1 visar överlevnaden utan återfall för barn som insjuknat under åren 1973–1985. I jämförelse med Svenska barnleukemigruppens tidigare överlevnadskurvor [1, 5] framgår nu tydligt att det efter 40–

50 månader inträder platåer i kurvorna, vilket innebär att man med stor säkerhet kan ange hur stor andel av barnen som kan betraktas som botade. En märkligt förbättring har skett – överlevnaden utan återfall har ökat från 23 till 56 procent under tidsperioden 1973–1985 (Figur 1).

Någon avsevärd förbättring av prognosen har således inte skett sedan 1978. Från 1980 gavs till standardrisk- och intermediär-riskbarn ingen profylaktisk CNS-bestrålning utan i stället metotrexat-infusion (intermediär dos) [2]. Detta ledde inte till den förväntade prognosförbättringen utan överlevnaden för dessa grupper har blivit relativt oförändrad.

Till en del förklaras detta av en ökning av isolerade CNS-recidiv. Av standardriskbarnen som fick CNS-bestrålning i slutet av 1970-talet drabbades 2 procent av isolerade CNS-recidiv och 6 procent av kombinerade CNS- och benmärgsrecidiv. Motsvarande siffror vid intermediär-dos av metotrexat utan CNS-bestrålning var 8 respektive 10 procent.

Prognostiska faktorer

Man vet i dag att vissa kriterier, kliniska och laboratoriemässiga, som kan ställas på patienten vid diagnos, innebär en ökad risk för recidiv. De s k högriskkriterier som använts av Svenska barnleukemigruppen genom åren är följande:

- Mediastinal förstoring
- CNS-leukemi
- B-LPK (leukocyter, partikelkoncentration): >20 respektive $>50 \times 10^9/l$
- Ålder: <2 respektive ≥ 10 år
- B-cells- eller T-cellsleukemi

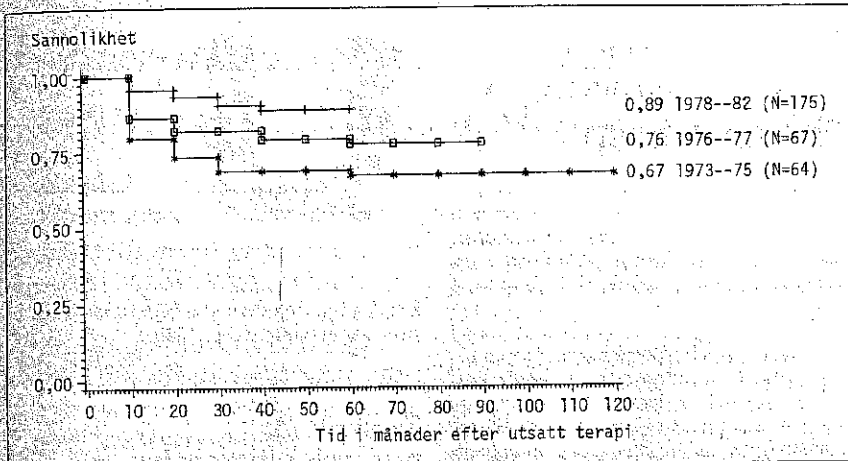
Om något av dessa kriterier förelåg vid diagnos anses barnet ha haft akut lymfatisk leukemi av högrisk- eller intermediär-riskyp. Behandlingen har rättats därefter, dvs man har givit dessa barn intensivare cytostatikabehandling än vad standardriskbarnen fått.

Figur 2 visar överlevnaden utan återfall för barn insjuknade under åren 1981–1985, varav framgår att 61 procent av standardriskbarnen och 53–54 procent av intermediär- och högriskbarnen botas med nuvarande behandlingsprogram.

För att utvärdera de enskilda högriskkriteriernas betydelse har man vid upprepade tillfällen under åren utfört multipel regressionsanalys av patientmaterialet och därvid kunnat visa att betydelsen av de prognostiska kriterierna i avtagande ordning varit antalet vita blodkroppar, barnets kön, och barnets ålder.

Vid närmare analys av antalet vita blodkroppar i blodet vid diagnos (Figur 3) har man funnit att de prognostiskt mest ogynnsamma värdena utgjorts av två från varandra uppenbarligen helt skilda grupper. Den ena gruppen utgjordes av patienter där värdet varit högt, $>100 \times 10^9/l$, medan i den andra gruppen värdet varit lågt, $11–20 \times 10^9/l$.

Dessa resultat kan inte förklaras med att barn i sistnämnda grupp har andra högriskfaktorer eftersom prognosen varit lika dålig i samtliga riskgrupper som haft dessa värden. Vi har ännu inte funnit någon förklaring till dessa fynd, men vi har dragit konsekvenserna genom att ändra gränsen för standardrisk av akut lymfatisk leukemi till $<10 \times 10^9/l$ (se för övrigt nedan).



Figur 4. Överlevnad utan återfall hos 306 barn med utsatt terapi i första remission, diagnostiserade under tiden januari 1973–december 1982, indelning efter diagnosår. Status i januari 1986.

Stora förväntningar ställdes från början på de s k immunologiska markörerna som prognostisk faktor vid akut lymfatisk leukemi, som såhunda med dessa markörer klassas som B-cells-, T-cells- och non-T-cells akut lymfatisk leukemi. Detta har visat sig berättigat vad beträffar den ovanliga B-cells-varianten (1–3 procent), som för övrigt nästan alltid är identisk med den s k L3-formen enligt FAB-klassifikationen (den fransk-amerikansk-brittiska klassifikationen av akuta leukemier) [6]. Denna leukemi-typ är ofta förenad med avsevärd förstoring av lever, mjälte och lymfkörtlar och har dålig prognos. Klassificeringen i T-respektive non-T-cellsleukemier har hittills inte visat sig tillföra den prognostiska bedömningen något väsentligt nytt.

Vissa T-cellsleukemier som ej är kombinerade med andra högriskkriterier har alltså visat sig ha samma prognos som non-T-cellsleukemier.

Ytterligare subklassificering av leukemierna med immunologiska ytmärkörer kan möjligen visa sig värdefull i framtiden. De senaste årens oerhört snabba utveckling inom genetik har också visat att kromosomanalys har stort värde vid klassificering och prognosbedömning av akut lymfatisk leukemi [7].

Utsatt terapi

Under senare år har terapin kunnat utsättas hos ca 50 procent av barnen. Fram till 1 januari 1986 hade terapin utsatts hos 306 av de 617 barn (49 procent) som diagnostiserats före 1 januari 1983.

Av dessa 306 barn har 50 fått recidiv efter utsatt behandling. Recidivfrekvensen efter utsatt terapi låg i början av 1970-talet på ca 25 procent men har de senaste sex–sju åren minskat till 10 procent, troligen på grund av den intensivare initiala induktionsbehandling som givits. Recidiv inträffar nästan uteslutande de två första åren efter det att behandlingen utsatts (Figur 4), men enstaka senare recidiv förekommer också.

Recidiv

Med nuvarande behandling kommer ca 30–40 procent av barnen att drabbas av recidiv, antingen under pågående eller ef-

ter utsatt terapi (Figurerna 1 och 2). I drygt 70 procent av dessa recidiv är benmärgen engagerad, ca 20 procent utgörs av isolerade CNS-recidiv, och drygt 5 procent av andra isolerade recidiv, oftast i testis.

Prognosen efter ett recidiv är mycket dålig med endast 10–15 procent långtidsöverlevande med nuvarande behandling, vilket nyligen beskrivits för det svenska materialet [8].

Allmänna synpunkter

Våra erfarenheter av behandling av akut lymfatisk leukemi under de senaste 15 åren har alltså ökat vår kunskap om denna komplexa sjukdomsgrupp. I periodens början behandlades alla barn lika. Man fann dock snart vid retrospektiva studier att vissa s k högriskkriterier kunde identifieras, vilka innebar sämre prognos. Detta ledde till mer differentierad behandling.

De s k högrisk-leukemierna har ofta ett mer elakartat förlopp med tendens till tidiga recidiv, men de barn som fortfarande befinner sig i remission efter två–tre år har snarast mindre risk för recidiv än barn med standardriskleukemi. Den senare leukemitypen innebär bättre prognos men det finns i den gruppen tendens till fler sena recidiv, upp till fyra–fem år efter diagnos. Återfall därefter förekommer men är sällsynta.

De få, mycket sena recidiven (5–6 år efter diagnos) utgör troligen en sammansatt grupp. Vissa av dem är säkerligen äkta recidiv där en kvarvarande »leukemiklon» av ökad anledning aktiverats till ett återfall av sjukdomen.

Andra leukemirecidiv, liksom eventuella sekundära maligniteter, är kanske snarare nyinsjuknande i leukemin. Denna grupp kan möjligen komma att öka om cytostatikabehandlingen och strålterapi intensifieras.

I detta material har hittills sju sannolikt sekundära maligniteter efter akut lymfatisk leukemi diagnostiserats, nämligen en histiocytos, ett basaliom, en CNS-tumör samt tre fall av akut myeloisk leukemi.

Ett barn utvecklade två år efter leuk-

emi-diagnosen Mb Hodgkin som framgångsrikt behandlades. Fem år senare diagnostiserades ett rabdomyosarkom hos samma patient. Ett annat barn slutligen utvecklade leukemi tre år efter behandlingen av Mb Hodgkin.

Dessa siffror överensstämmer med erfarenheter från USA, där riskerna för sekundära maligniteter skattats till <5 procent av de botade barnen [9].

En noggrann, långvarig uppföljning av barn med akut lymfatisk leukemi är nödvändig för att vi så bra som möjligt skall kunna utvärdera sena följder av behandlingen eller grundsjukdomen. Härvid kan kromosomundersökning på benmärg visa sig värdefull om den görs såväl vid diagnos som vid utsättande av behandling, samt vid recidiv, eftersom vissa kromosomstörningar i grund är förenliga med sekundära maligniteter [10].

Strategi för framtiden

Vi vet idag att ca 50 procent av högriskleukemierna och drygt 60 procent av standardriskleukemierna botas med den behandling som ges (Figur 2). Vidare vet vi att prognosen för barn som fått recidiv drastiskt försämras. Med nuvarande riskkriterier kan många presumtiva recidivfall tyvärr icke identifieras redan vid diagnosen.

Om prognosen skall förbättras för hela gruppen måste enligt nuvarande synsätt således behandlingen intensifieras ytterligare. Erfarenheter från framför allt Västtyskland visar att intensivare cytostatikabehandling [11] har givit något bättre resultat än våra egna nuvarande.

En intensifiering av behandlingen kommer dock att innebära en medveten överbehandling av de 50–60 procent av barnen som i dag botas med nuvarande regimen, eftersom dessa barn inte kan särskiljas från övriga vid diagnos.

Vissa fall av akut lymfatisk leukemi (B-cellsleukemier, kromosomala translokationer samt sådana med mycket stor tumörmassa initialt) anses ha en så dålig prognos med konventionell cytostatikabehandling att benmärgstransplantation bör övervägas redan vid den första remissionen. För alla övriga leukemibarn bedöms idag cytostatika vara det bästa behandlingsalternativet vid första remission.

I konsekvens med ovanstående resonemang har Svenska barnleukemigruppen beslutat att från och med juli 1986 rekommendera en ny riskgruppering som överför standardriskleukemier med vita blodkroppar i blodet $11-20 \times 10^9/l$ till intermediärriskgruppen, och intensifierar behandlingen för samtliga barn med leukemi.

Den förändrade behandlingen innebär att standardriskbarnen kommer att behandlas som de tidigare intermediärriskbarn, samt att intermediär- och högriskleukemierna kommer att behandlas enligt Riehms protokoll, vilket innebär en något intensivare cytostatikaregim än som hittills tillämpats i Sverige. Dessa förändringar ligger också helt i linje med internationella trender.

Naturligtvis kommer omhändertagandet av barn att ställa ökade resurskrav.

Dels kommer de diagnostiska procedurerna att bli mer krävande med morfologisk diagnostik samt bestämning av immunologiska och cytogenetiska markörer hos leukemicellerna, dels kommer intensifieringen av behandlingen att öka kraven på personella resurser, medicinska erfarenheter och tekniskt kunnande. Detta innebär också att behandlingskostnaderna för barn med akut lymfatisk leukemi måste tillåtas öka.

De nu aktuella behandlingsprogrammen har utarbetats i samarbete med övriga nordiska barnleukemigrupper i syfte att på sikt samordna behandlingen av barn med leukemi i Norden.

A-vitaminbrist kan uppstå i livsmedel till u-landshjälp

Livsmedelshjälpen till katastrofområden kan ha brister, visar apotekare och nutritionist Birgitta Jacks, Stockholm, som undersökt vitamin A-halten i en cerealieblandning som delades ut i Mali.

Katastrofer som beror på extrem torka inträffar ofta i områden där levnadsförhållandena normalt är svåra. Det stora problemet är nästan alltid brist på mat. Hjälporganisationer måste ofta täcka de vulnerabla gruppernas dagliga behov av livsmedel under långa tider även efter det att den akuta katastrofen anses avslutad. I många fall är det ej möjligt att få tag på livsmedel inom det aktuella området och importerade livsmedel kanske inte tillfredsställer näringsbehov med mindre än att de är berikade.

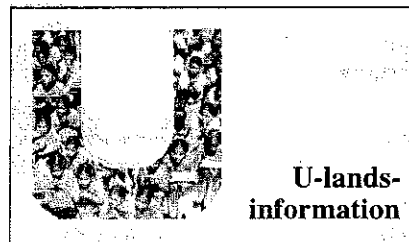
Under den senaste svåra torkan i Mali, Västafrika, bestod stapelfödan, som gavs till nomader och bofasta, av en cerealieblandning av soja och majs. Blandningen var berikad med vitamin A och kalcium. De mängder av denna cerealieblandning som gavs till barn, gravida och ammande beräknades innehålla deras respektive dagliga behov av energi, protein och vitamin A. Vissa ransoner kompletterades med mjölk i form av mjölkpulver.

Nattblindhet

Ett år efter mitt deltagande i den svenska Specialenhetens för katastrofhjälp insats under den akuta fasen av torkkatastrofen återvände jag till samma nomadläger med avsikten att genomföra en kort studie över tvåregkvinnornas och barnens näringsstatus. Vid detta tillfälle befanns 15-20 procent av de ammande kvinnorna lida av nattblindhet med tydlig Bitots fläck i vissa fall. Den främsta orsaken till nattblindheten torde ha varit brister i tillförda livsmedel, kvantitativa eller kvalitativa. Eftersom förhållandena i allmänhet hade förbättrats under året tack vare regn följt av skördar hade ransonererna i livsmedelsprogrammet reducerats.

Från de livsmedel som för tillfället distribuerades valde jag ut två prover, ett från soja-majsblandningen och ett från mjölkpulvret, för analys av A-vitaminaktivitet. Analysresultatet gav vid handen att mjölkpulvret hade behållit den deklarerade mängden vitamin A medan cerealieblandningen hade förlorat sin vitaminaktivitet. Denna brist kan ha flera orsaker som är angelägna att utreda.

Resultatet visar betydelsen av att kontinuerligt undersöka kvaliteten på livsmedel, som förmedlas via katastrofhjälp. Det är nödvändigt att täcka även det dagliga behovet av essentiella näringsämnen i en katastrofavsätt. Nästa fråga är i vilken utsträckning och under hur lång tid livsmedel skall föras in i ett katastrofområde. Svaret bör vara att tillförseln av livsmedel utifrån bör ha kort duration. Avsikten skall vara att så fort som möjligt skaffa inhemska livsmedel. Hjälpprogrammet



U-lands-information

bör främja de inhemska bönderna bl a genom att erbjuda expert hjälp.

Birgitta Jacks

Tidskrift för mat- och vattenanalys

Food laboratory newsletter är en tidskrift som bör vara av intresse för hälso- och sjukvårdspersonal som har intresse av u-landsfrågor. Den ges ut av statens livsmedelsverk med stöd av Sida och Skogs- och jordbrukets forskningsråd. Den är avsedd att vara ett internationellt forum för förmedling av kunskaper, erfarenheter, referenser och kontakter mellan personer och laboratorier som arbetar med kemiska och mikrobiologiska analyser av livsmedel inklusive dricksvatten. Tidskriften skickas gratis till laboratorier och institutioner i utvecklingsländer. Den kostar i övriga länder 50 svenska kronor (\$20) per 5 nummer.

Litteratur

1. Dohliwiz A, Gustafsson G, Kreuger A. Resultat av behandlingsprogram III för akut lymfoblastleukemi (1973-76). Läkartidningen 1979; 76:3069-72.
2. Moe PJ, Seip M, Finne PH. Intermediate dose of methotrexate (IDM) in childhood acute lymphocytic leukemia in Norway. Acta Paediatr Scand 1981; 70:73-9.
3. Kaplan E, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958; 53:457-81.
4. The Writing Committee of the Rome Conference, 7-8 Oct 1985. Report and Recommendations of the Rome Workshop concerning poor prognosis acute lymphoblastic leukemia in children (personal communication).
5. Gustafsson G, Kreuger A, Dohliwiz A. Acute lymphoblastic leukemia in Swedish children 1973-1978. Acta Paediatr Scand 1981; 70:609-14.
6. Beninet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: Concordance among observers and clinical correlations. Br J Haematol 1981; 47:553-61.
7. Williams DL, Harber J, Murphy SB, et al. Chromosomal translocations play a unique role in influencing prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 1986; 68:205-12.
8. Gustafsson G, Kreuger A. Prognosis after relapse in acute lymphoblastic leukemia in childhood. Pediatric Hematology and Oncology 1986; 3:119-26.
9. Kyle R. Second malignancies associated with chemotherapeutic agents. Semin Oncol 1982; 9:131-42.
10. Yunis J. The chromosomal basis of human neoplasia. Science 1983; 221:227-36.
11. Riehm H, Langermann HJ, Gadner H. The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study. Am J Pediatr Hematol Oncol 1980; 2:299-306.

Diarréforskare söks till Bangladesh

En tjänst som Senior Scientist & Head, Community Medicine Division, vid Diarréforskningscentrumet i Dhaka, Bangladesh, är ledig och kan sökas av läkare med specialisering i Public Health eller klinisk epidemiologi. Erfarenhet av primärhälsövård eller hälsovårdsforskning är en merit.

Tjänsten är »equivalent to a full professor in academia» och innefattar också tjänsten som biträdande direktör på forskningsinstitutionen. Arbetet innebär samordning och ledning av forskning och liknande aktiviteter inom avdelningen för Community Division. Den är en av fyra vetenskapliga avdelningar vid forskningscentrumet. Epidemiologiska studier och utformning och utvärdering av hälsointerventioner på landsbygden och i städerna tillhör avdelningens huvudaktiviteter. Avdelningen har ca 150 medarbetare inklusive forskare och kliniker.

Den som önskar söka tjänsten skall insända detaljerad curriculum vitae och tre referenser till Chief Personnel Officer, International Centre for Diarrhoeal Disease Research, GPO Box 128, Dhaka-2, Bangladesh.

Upplysningar kan också erhållas från professor Yngve Hofvander, Internationella barnhälsovården (ICH), 751 85 Uppsala, tel 018-16 73 91.