

Anders Kreuger, med dr, docent, överläkare, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala
Gunilla Berglund, med dr, docent, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg
Stanislaw Garwicz, professor, Universitetssjukhuset i Lund
Lotta Mellander, professor, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg
Stefan Söderhäll, med dr, överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus Stockholm
Lars Åhström, m h c, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm
Göran Gustafsson, med dr, docent, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm.

Akut lymfatisk leukemi hos barn i Sverige 1968–2001

Markant förbättring av överlevnaden tack vare framgångsrik behandling

II Akut lymfatisk leukemi (ALL) innebär en okontrollerad bildning av lymfoblaster som sprider sig i blodbanorna och hämmar och förstör bildningen av normala blodkroppar. Lymfoblasterna ger också upphov till lokala symtom och besvär där de ansamlas i kroppen, t ex i lymfkörtlar, lever, mjälte och centrala nervsystemet.

ALL utgör en grupp av leukemiskjukdomar som kan uppträda i alla åldrar. Hos barn och ungdomar i åldern 0–18 år är leukemi den vanligaste formen av cancer, och 85 procent av leukemifallen är just ALL. Behandlingen av barnen med ALL har utvecklats med stor framgång. Långtidsöverlevnaden efter behandlingen har sedan slutet av 1960-talet sålunda ökat från någon enstaka procent till idag mer än 80 procent. Vi vill beskriva utvecklingen under denna tid för vården av barn med ALL i Sverige. Det är tio år sedan de svenska behandlingsresultaten för barn med ALL senast redovisades i Läkartidningen, varför vi nu finner det angeläget att redovisa aktuella erfarenheter [1,2].

Sammanfattat



Utvecklingen av behandlingen av akut lymfatisk leukemi hos barn har inneburit en markant förbättring av överlevnaden, från någon procent under 1960-talet till idag mer än 80 procent av de insjuknade.

Här ges en översikt av utvecklingen inom området i Sverige under denna tidsperiod. Förändringar av diagnostik och behandling genom åren belyses, och betydelsen av en god omvårdnad betonas.

De förbättrade resultaten har till stor del berott på ett kontinuerligt samarbete mellan alla Sveriges barnkliniker, den svenska barnleukemigruppen och internationella arbetsgrupper.

Medlemmar i Svenska barnleukemigruppen

Jonas Abrahamsson, Göteborg
Mikael Behrendtz, Linköping
Anders Castor, Lund
Erik Forestier, Umeå
Britt-Marie Frost, Uppsala
Jesper Heldrup, Lund
Mats Heyman, Stockholm
Britt-Marie Holmqvist, Linköping
Göran Gustafsson, Stockholm
Gudmar Lönnerholm, Uppsala
Mirka Pinkava, Göteborg
Gunnar Skeppner, Örebro
Margareta Stenmarker, Jönköping
Stefan Söderhäll, Stockholm

Historik

Svenska barnleukemigruppen (SBLG) bildades 1967 på initiativ av dåvarande Uppsala-professorn Bo Vahlqvist. I denna arbetsgrupp har alltsedan dess funnits representanter inom pediatriken från landets samtliga regioner. Syftet var att man härigenom skulle få en fullständig överblick och kartläggning av barn med leukemi i Sverige. I första hand gällde detta ALL som är den vanligaste leukemiformen hos barn. Genom SBLG skulle man få möjlighet till enhetlig diagnostik, behandling och uppföljning av de sjuka.

Detta samarbete innebar en ökad trygghet för alla berörda, såväl de sjuka barnen och deras familjer som de behandlande enheterna inom sjukvården. Samordningen har också inneburit möjligheter till vetenskaplig utvärdering av patientmaterialen och behandlingarna, vilket i sin tur varit en absolut förutsättning för utveckling och förbättring av vården.

SBLGs första behandlingsprogram kom 1968, och sedan tidigt 1970-tal har alla barnkliniker i Sverige varit anslutna

ANNONS

ANNONS

till SBLGs behandlingsrekommendationer och väsentligen följt dem. Behandlingarna utvärderas årligen. SBLG sammanträder med jämna mellanrum, och på basen av egna och naturligtvis också internationella erfarenheter förändras programmen.

Sedan 1981 finns det också ett väl utvecklat nordiskt samarbete inom barnonkologin för alla de fem nordiska länderna genom den Nordiska föreningen för pediatrik hematologi och onkologi (NOPHO). Härigenom har man sett till att samma utredning och behandling har kunnat erbjudas för många olika slags cancer hos barn.

Sedan 1992 finns således ett nordiskt helt enhetligt program för utredning och behandling av barn med ALL. Redovisningen av de nordiska patientmaterialen för ALL hos barn har rönt internationell uppmärksamhet och uppskattning därför att de innefattar alla insjuknade, med lång uppföljning och med värderbara resultat i olika patientgrupper [3–6]. Såväl det svenska som det nordiska samarbetet har givit en naturlig grund för vetenskapligt utvecklingsarbete, såväl kliniskt som laboratoriemässigt.

Förekomst

Under tidsperioden 1968–2001 insjuknade i Sverige 2 065 barn före 15 års ålder med diagnosen ALL (1 127 pojkar (55 procent) och 938 flickor (45 procent), vilket motsvarar 60–65 nya fall årligen. Incidensen i patientmaterialet i Sverige är 3,9 barn per 100 000 barn och år och har inneburit endast små variationer utan signifikanta förändringar under de gångna 34 åren. Det gäller såväl för materialet i sin helhet som för pojkar och flickor och för enskilda åldersgrupper. Under hela denna period föreligger också en konstant ålderstopp i åldern 2–4 år för såväl pojkar som flickor (Figur 1). Denna ålderstopp har varit helt konstant under de senaste 20 åren [7].

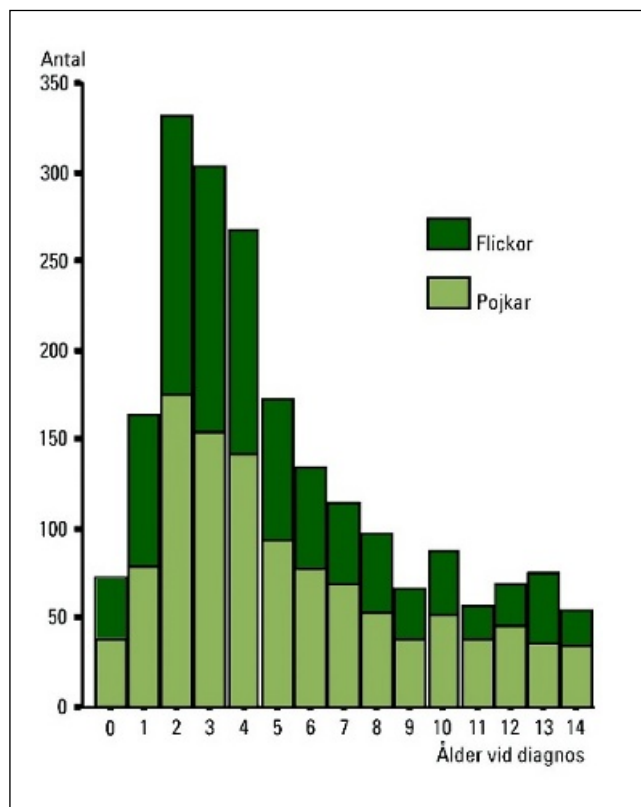
Diagnostik

Diagnosen ALL kan i de flesta fall fastställas med en benmärgsundersökning. Provet tas efter en längre eller kortare tids besvär hos patienterna bland vilka den kliniska bilden kan vara mycket varierande. Man fann tidigt att den kliniska bilden vid diagnos tillsammans med den hematologiska utvärderingen relaterade till prognosen. Det går alltså att vid diagnostillfället karakterisera sjukdomen som standardrisk-, intermediärisk- eller högrisk-ALL. Detta är av stor betydelse, då man genom att anpassa behandlingen till riskgrupperingen med intensivare behandling för högre riskgrupper kunnat förbättra behandlingsresultaten (Fakta 1).

Kriterierna för riskgruppering har alltså från början varit kliniska fynd vid diagnosen, såsom tumörbördan (antalet blaster i blodet, mjältens storlek m m) och eventuellt CNS-engagemang. Med åren har sedan immunologiska och cytogenetiska laboriefynd visats ha viktig prognostisk betydelse och påverkat riskgrupperingen. Således är t ex förekomsten av T-cellsleukemi eller Philadelphia-kromosomen i den maligna cellklonen viktiga högriskkriterier. Det initiala terapivaret under första behandlingsmånaden är också en utslagsgivande prognosfaktor, och ett dåligt eller sent terapi-svar innebär att patienten överförs till en högre riskgrupp.

Behandling

Terapin vid ALL under 1960-talet var kortison och cytostatika med enbart ett preparat åt gången. Med detta uppnåddes remission i många fall. Remission definierades då som att blastantalet var normalt, dvs under 5 procent i benmärgen och att det inte fanns tecken till ökad blastförekomst någon annanstans i kroppen. Men remissionerna var ofta kortvariga, och recidiv inträffade förr eller senare för de flesta och ofta med lokalisering i CNS. Detta faktum inspirerade Donald



Figur 1. Ålders- och könsfördelning vid diagnos av ALL hos barn i Sverige 1968–2001.

Fakta 1

Kriterier för god prognos vid diagnos av ALL

- Ålder: 1–(2)–10 år
- B-LPK mindre än $10 \times 10^9/l$
- Ej stor tumörbörda
- Ej CNS- eller testisengagemang
- Ej T-cellsleukemi
- Ej specificerade translokationer, t ex t(9;22)(q34;q11)
- God respons på initial terapi

Pinkel i Memphis i USA att vid den inledande behandlingen också ge profylaktisk behandling mot CNS-recidiv genom att ge strålbehandling mot CNS, dvs hjärnan och den förlängda mörgen. Härigenom uppkom långtidsremissioner som i flera fall resulterade i att terapin kunde sättas ut, utan att recidiv uppkom. År 1972 kunde alltså Pinkel och medarbetare visa att ALL hos barn gick att bota med intensiv behandling där avsikten varit att slå ut alla maligna celler, så kallad »total therapy« [8].

Indelad i tre faser

Behandlingen har sedan dess delats in i tre faser. Först kom *induktionsfasen*, som varade fyra till sex veckor och då man sökte uppnå remission enligt rådande kriterier. Därefter följde *konsolideringsfasen*, som också varade cirka sex veckor då man förstärkte remissionen med den riktade behandlingen

mot CNS, ofta något oegentligt kallad CNS-profylax. Slutligen följde *underhållsfasen*, som varade i sammanlagt tre år efter diagnosen, och då man med tablettbehandling med cytostatika försökte bibehålla remissionen. Under denna fas gavs ibland kompletterande och återkommande intravenösa stöddoser med cytostatika för att intensifiera behandlingen. Därefter satte man ut terapin, förutsatt att det inte fanns några tecken till kvarvarande sjukdom.

Genom åren har dessa faser i behandlingen förändrats och utvecklats [3]. Syftet har hela tiden varit att förbättra överlevnaden. Således har fler cytostatika kommit att användas; ofta i kombination med varandra och i allt högre doser så att terapin intensifierats. Genom införandet av antracyclinpreparat (doxorubicin m fl) i induktionsfasen förbättrades resultaten avsevärt redan under 1970-talet. För att minska de biverkningar som strålbehandlingen mot CNS riskerade att medföra har man med tiden hos de flesta barnen kunnat ersätta strålbehandlingen med metotrexat i spinalvätskan samt i högdos intravenöst, detta dock under förutsättning att direkt CNS-engagemang inte förelåg [9, 10]. Med denna högdosbehandling med metotrexat har också risken för recidiv i testiklarna hos pojkar avsevärt minskats.

Sammanfattningsvis kan man om utvecklingen av cytostatikaterapin säga att intensifieringen har ingripit i alla faser av behandlingen.

Detta har skett på olika sätt i de olika riskgrupperna, med ökande doser av cytostatika och med återkommande pulser av cytostatika i såväl konsoliderings- som underhållsfaserna. Grunden för dessa förändringar har varit önskan att förbättra överlevnaden samt att ta tillvara såväl SBLGs och NOPHOs egna erfarenheter som andra internationella arbetsgruppers resultat.

De barn som haft ALL med uttalad högriskbild eller som fått relativt tidiga recidiv i sin sjukdom har sedan mitten av 1980-talet, efter ytterligare intensiv cytostatikabehandling, behandlats med transplantation av stamceller. Dessa har kunnat vara antingen egna stamceller (autolog transplantation) eller celler från en besläktad eller obesläktad donator (allogen stamcellstransplantation). Stamcellerna har erhållits från benmärgen eller från det perifera blodet.

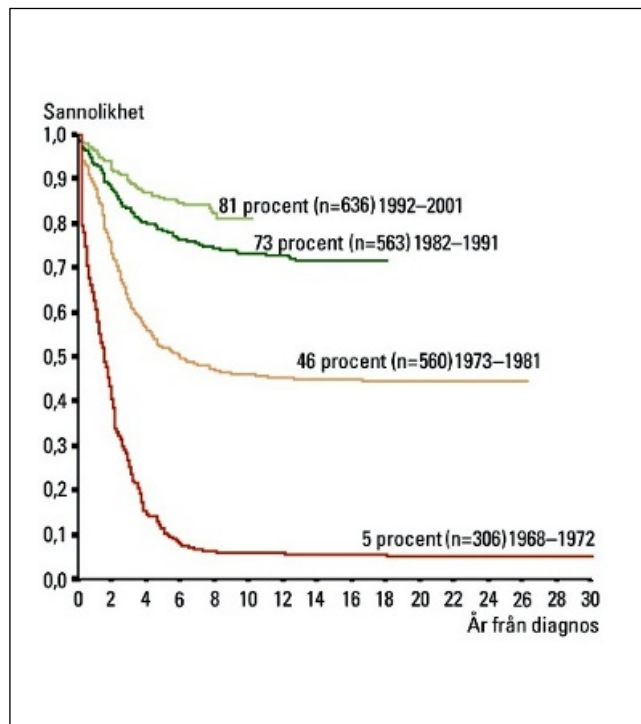
II Resultat

Figur 2 visar överlevnad av barn med ALL i Sverige, diagnostiserade under fyra olika tidsperioder, från 1968 till 2001. Den speglar utvecklingen från det första gemensamma nationella SBLG-programmet 1968 till det första gemensamma heltäckande nordiska NOPHO-programmet 1992 [1, 3, 5].

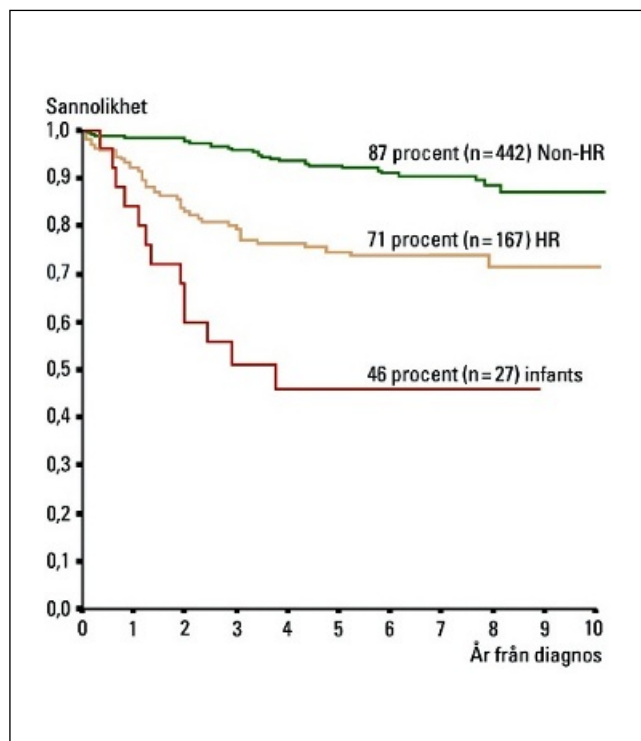
Figur 3 ger en bild av överlevnaden för svenska barn med ALL som följt det gemensamma nordiska behandlingsprogrammet från 1992. Här är materialet indelat i olika riskgrupper. Barn under 1 år (infants) är en riskgrupp, som utgör 4 procent av materialet. De barn som haft högriskkriterier vid diagnostillfället (HR) utgör 26 procent av materialet, och barn som saknat dessa kriterier vid diagnostillfället (Non-HR) utgör 70 procent av materialet.

Remissionsfrekvensen har genomgående varit hög, även i de tidigare programmen, men har successivt ökat genom åren och är idag 98 procent. Det är få barn som avlidit i remission (t ex sepsis), idag är siffran ca 2 procent.

Recidivfrekvensen har minskat genom åren och är 22 procent för de barn som under åren 1992–2001 insjuknat i ALL. Av dessa recidiv inträffar 46 procent under pågående behandling och 54 procent efter avslutad behandling. Recidiven är i infants-gruppen 48 procent, i HR-gruppen 30 procent och i Non-HR-gruppen 15 procent. Av dessa recidiv i de olika grupperna inträffar *efter utsatt terapi* 38 procent i infants-



Figur 2. Överlevnad för barn med ALL i Sverige diagnostiserade 1968–2001.



Figur 3. Överlevnad i olika riskgrupper för barn med ALL i Sverige diagnostiserade 1992–2001.

gruppen, 38 procent i HR-gruppen och 69 procent i Non-HR-gruppen.

II Diskussion

Observationstiden för barn med ALL i Sverige är tillräckligt lång för att man skall kunna betrakta resultaten som stabila.

ANNONS

ANNONS

Det handlar alltså om oselekterade nationellt kompletta patientmaterial som noggrant följts och där man haft årlig uppföljning av patienterna genom kontakt med och rapportering från de behandlande barnklinikerna.

Incidensen är oförändrad genom åren, såväl för gruppen som helhet som för fördelningen mellan pojkar och flickor eller olika åldersgrupper. Detta är av intresse med hänsyn till diskussionen om olika miljöfaktors eventuella betydelse för uppkomsten av leukemi hos barn [7]. Man har också gjort regelbundna analyser för att försöka spåra eventuella ökning av leukemiförekomst, så kallade kluster, geografiskt eller tidsmässigt, utan att lyckas påvisa några konstanta sådana [11].

De cytostatika som använts hade funnits jämförelsevis länge på marknaden och hade från början under flera år använts som singelterapi vid leukemibehandling utan annan än övergående effekt. Man lärde sig så småningom att hantera dem, att dosera och kombinera dem. SBLG har därvid i första hand utnyttjat internationella erfarenheter [12].

Särskilt betydelsefull blev naturligtvis Pinkels metod att ge profylaktisk behandling mot CNS-infiltrat [8]. Hans princip tillämpades också från tidigt 1970-tal i Sverige med påtagligt positiv effekt, dvs med långvariga remissioner hos de flesta och till bot för ca 30 procent av patienterna.

För att minska negativa effekter av strålbehandling mot CNS har denna så småningom för alltför många patienter kommit att ersättas av metotrexat intratekalt och i högdos intravenöst, utan att möjligheten till bot minskades. Därvid har man följt den internationella utvecklingen på området, inte minst Peter Johan Moes erfarenheter i Norge [9, 10].

Den intensifiering av cytostatikamedicineringen som under åren successivt genomförts i alla faser av behandlingen har ställt stora krav på de behandlande vårdheterna. Av största betydelse har härvid varit samarbetet inom SBLG och senare också NOPHO. Centraliseringen av handläggningen till de större barnklinikerna har varit nödvändig. Härigenom har man kunnat ta tillvara erfarenheter i diagnostik och terapi och tillhandahålla den kompetens och jourkapacitet som krävs i den alltmer krävande behandling av ALL som utvecklingen fört med sig.

Ökade kunskaper och ökade resurser

En förutsättning för att den intensifierade terapin för ALL-sjukdomarna skulle kunna genomföras har varit en förbättrad omvårdnad av barnen. Detta har kommit till stånd genom ökade kunskaper och resurser för infektionsbehandling, transfusioner, smärtbehandling och nutritionsproblem där moderna antiemetika spelat en mycket viktig roll. Information och stöd till familjerna socialt och psykologiskt har också förbättrats under dessa år, och härvid har de olika barncancerföreningarna och Barncancerfonden varit mycket behjälpliga.

Samarbetet inom barnonkologin har alltså varit av stort värde. De återkommande möten som ägt rum i arbetsgrupper inom SBLG och NOPHO har gjort det möjligt att följa den medicinska utvecklingen på området och förbättra handläggningen därefter. Sammanställningen av de egna erfarenheterna, såväl diagnostiska som terapeutiska, har vidare resulterat i ett flertal internationellt uppmärksammade vetenskapliga rapporter från arbetsgrupperna [5, 6] och dessutom ett antal viktiga avhandlingsarbeten.

Läkare och sjuksköterskor från landets barnkliniker har med bidrag från Barncancerfonden fått möjlighet att arbeta vid landets barnonkologiska centra. Den personliga känndomen mellan läkare och sjukvårdspersonal har blivit mycket viktig för samarbetet mellan centra och barnkliniker. Detta har gjort det möjligt att ge en ökande del av vården så nära

hemmet som möjligt, angeläget med hänsyn till den långa tid som behandling av ALL innebär.

Vad som inte visas i överlevnadskurvor av olika slag är de sena komplikationer som drabbat patienterna till följd av ALL-sjukdomen eller dess behandling. Dessa så kallade late effects kan innebära nya tumörer, försämrad utveckling, tillväxt och fertilitet samt påverkan på olika kroppsorgan. Den förbättrade överlevnad som under de senaste decennierna uppnåtts vid behandlingen av barn med ALL är slående och uppfattas av många som sensationell. Det finns många faktorer som bidrar till den utvecklingen och till att dessa resultat kunnat erhållas.

Kliniska kontroller av stor betydelse

Uppföljningen av barn som behandlats för ALL har stor betydelse. Dessa kliniska kontroller innebär dels uppspårande av recidiv eller nya tumörsjukdomar, dels kartläggning av biverkningar som orsakats av den tidigare givna behandlingen. Kontrollerna är alltså av stor betydelse för den enskilda patienten. Uppföljningen och den medicinska kartläggningen av det fortsatta livsödet för barn som tidigare haft leukemi ger oss möjlighet till nya medicinska kunskaper. Det handlar nämligen nu om en kategori patienter som tidigare ej funnits, och där man har möjlighet att spåra patogenetiska mekanismer som kan förklara varför just dessa människor under sin barndom drabbades av cancer. Denna uppföljning kan också ge oss ett underlag för att identifiera somatiska och psykosociala effekter av cancer och cancerbehandling i barn- och ungdomsåren, en kunskap som är av värde för att man skall kunna utveckla de framtida behandlingsprotokollen.

II Sammanfattning och framåtblickar

Sammanfattningsvis kan sägas att utvecklingen av behandlingen av ALL-sjukdomarna varit synnerligen framgångsrik under de senaste decennierna. Idag botas mer än 80 procent av barnen. Nyckelordet har hittills varit samarbete. Det internationella samarbetet inom barnonkologin har också utvecklats, vilket är nödvändigt för att man skall kunna få tillräckligt stora patientmaterial som går att utvärdera. Sedan några år deltar således de nordiska länderna i ett stort internationellt behandlingsprogram för behandling av ALL hos spädbarn (infant) (Interfant 99). I dagarna påbörjas också ett sam-europeiskt behandlingsprogram för behandling av ALL hos barn med Philadelphia-kromosom (Ph+ALL) i de maligna cellerna.

Många frågor återstår dock att lösa. Orsaken eller orsakerna till ALL är ännu ej identifierade. Man kan förmoda att någon form av infektiöst agens har betydelse för ALL-sjukdomens uppkomst, kanske då för en individ som tillfälligt är speciellt känslig för just detta eller dessa agens.

Diagnostiken av ALL, inklusive en noggrann karakterisering av leukemicellerna, har blivit viktig för individualisering av behandlingen. Utvecklingen har givit oss möjlighet att identifiera genetiska förändringar som kan förklara speciella egenskaper hos leukemicellerna. En del av denna kunskap har lett till specifika läkemedel, t ex imatinib, som är hämmare av det kinas som är aktivt i den förändrade celcykelreglering som finns i Ph+ALL.

Analys av cytostatikakänslighet [13] och nya känsliga metoder för att kunna spåra upp små mängder kvarvarande maligna celler under behandlingen, så kallad MRD (minimal residual disease), är också faktorer av betydelse för ökad individualisering av terapin. Terapin blir då i framtiden riktad mot just den grundmekanism som är patogenetisk med direkt effekt på sjukdomen och med minsta möjliga biverkningar. Det finns alla skäl att tro att en sådan terapi skall bli möjlig.

För detta talar de framgångar som man hittills haft vid behandlingen av ALL, en sjukdom som man faktiskt länge ansåg obotlig.

*
Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

*
Barncancerfonden har givit ekonomiskt stöd till rapporteringsarbetet.

Referenser

1. Dohlitz A, Gustafsson G, Kreuger A. Resultat av Svenska barnleukemigruppens behandlingsprogram nr III för akut lymfoblastleukemi 1973–1976. *Läkartidningen* 1979;76:3069–72.
2. Gustafsson G, Wranne L; för SBLG. Svenska barnleukemigruppen 25 år: Flertalet barn med akut lymfatisk leukemi botas. *Läkartidningen* 1993;90:2883–6.
3. Gustafsson G, Kreuger A, Clausen N, Garwicz S, Kristinsson J, Lie SO, et al, on behalf of NOPHO. Intensified treatment of acute lymphoblastic childhood leukaemia has improved prognosis, especially in non-high risk patients. The Nordic experience of 2 648 patients diagnosed between 1981 and 1996. *Acta Paediatr* 1998; 87:1151–61.
4. Schrappe M, Camitta B, Pui CH, Eden T, Gaynon P, Gustafsson G, et al. Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000;14:2193–4.
5. Gustafsson G, Schmiegelow K, Forestier E, Clausen N, Glomstein A, Jonmundsson G, et al, on behalf of the Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology (NOPHO). 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.
6. Gatta G, Corazzari I, Magnani C, Peris-Bonet R, Roazzi P, Stiller C, and the Eurocare Working Group. Childhood cancer survival in Europe. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 5:119–27.
7. Hjalgrim LL, Rostgaard K, Schmiegelow K, Soderhall S, Kolmannskog S, Vetteranta K, et al. Age- and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(20):1539–44.
8. Pinkel D, Simone J, Hustu O, Auer RJ. Nine years experience with »total therapy« of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics* 1972; 50:246–51.
9. Moe PJ, Seip M, Finne PH. Intermediate dose methotrexate in childhood acute lymphocytic leukemia. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:73–9.
10. Moe PJ. Recent advances in the management of acute lymphocytic leukaemia. *Eur J Paediatr Haematol Oncol* 1984;1:19–22.
11. Hjalmarsson U, Kulldorff M, Gustafsson G; for SCLG. Risk of acute childhood leukemia in Sweden after the Chernobyl reactor accident. *BMJ* 1994;309:154–7.
12. Riehm H, Gadner H, Henze G, Kornhuber B, Lampert F, Niethammer D, et al. Results and significance of six randomised trials in four consecutive ALL-BFM studies. *Haematology and Blood Transfusion* 1990;33:439–50.
13. Frost BM, Nygren P, Gustafsson G, Forestier E, Jonsson OG, Kanerva J, et al; on behalf of NOPHO. Increased in vitro cellular drug resistance is related to poor outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003; 122(3):376–85.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

This is a survey of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Swedish children from 1968 to 2001. The survival has increased from a few per cent to more than 80 per cent of children with ALL in these national complete patient materials. Changes in diagnosis and treatment are discussed as well as the importance of supportive care. The favorable results can almost certainly be ascribed to continuous cooperation between the Swedish pediatric departments, the Swedish Child Leukemia Group and international working groups.

Anders Kreuger, Gunilla Berglund, Stanislaw Garwicz, Lotta Mellander, Stefan Söderhäll, Lars Ahström, Göran Gustafsson

Correspondence: Anders Kreuger, Akademiska barnsjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden.
(anders.kreuger@kbh.uu.se)