



Børnecancerfonden *informerer*

akut lymfoblastær leukæmi

børne | cancer | fonden

akut lymfoblastær leukæmi

Fra de danske børnekræftafdelinger i Aalborg, Århus, Odense og Rigshospitalet, september 2009

FOREKOMST

Akut leukæmi (blodkræft) er den almindeligste kræftform hos børn. Sygdommen, der hvert år rammer 40-50 børn i Danmark, er dermed ansvarlig for næsten en tredjedel af alle kræfttilfælde hos børn. Der er to hovedtyper af akut leukæmi:

- akut lymfoblastær leukæmi (ALL), hvor leukæmicellen er en umoden lymfocelle (lymfoblast), og
- akut myeloblastær leukæmi (AML), hvor leukæmicellen er en umoden myeloidcelle (myeloblast).

ALL udgør ca. 85% af leukæmitilfældene hos børn. Sygdommen kan ramme børn i alle aldersklasser, men forekommer oftest i alderen 2-6 år. Den er lidt hyppigere hos drenge end hos piger.

Årsagen til sygdommen er ikke kendt. Kraftig radioaktiv bestråling (Hiroshima, Tjernobyl) kan fremkalde leukæmi, men ellers er ydre påvirkninger uden betydning. Børn med visse medfødte sygdomme i arveanlæggene (f.eks. børn med Downs syndrom) har øget risiko for at udvikle leukæmi, men sygdommen er i øvrigt ikke arvelig. Leukæmi er heller ikke smitsom. Søskende til børn med leukæmi har således ikke højere risiko for at få leukæmi end andre børn.

BIOLOGI

Ved leukæmi vokser de ondartede celler "uhæmmet" i knoglemarven, fortrænger den normale knoglemarv og fremkalder dermed symptomer på knoglemarvssvigt.

Den normale knoglemarv producerer tre typer blodceller:

- røde blodlegemer (erythrocytter), som har til opgave at transportere ilt rundt i kroppen,
- hvide blodlegemer (leukocytter, blandt andre neutrofile), som bekæmper bakterier og
- blodplader (trombocytter), som stopper blødning. Herudover findes der i knoglemarv og i lymfevæv en anden slags hvide blodlegemer:
- lymfeceller (lymfocytter), som kan bekæmpe bakterier og virus bl.a. ved at producere antistoffer.

Hvis knoglemarven fortrænges, bliver de typiske symptomer:

- blodmangel (lav hæmoglobin, anæmi) med bleghed og træthed.
- tendens til bakterielle infektioner med feber.

- blødningstendens, især i form af blå mærker og røde punktformede blødninger (petekker) i huden. Undertiden også slimhindeblødning fra næse, mund eller tarm.

Det er sjældent, at leukæmien fortrænger lymfecellerne (lymfocytterne), men de kan blive påvirkede under den langvarige kemoterapi.

Væksten af leukæmi i knoglerne kan bevirke smerter og knogleforandringer. Fra knoglemarven vil leukæmicellerne spredes til blodet og derfra slå sig ned i lymfeknuder og andre organer (milt, lever, testikler). I enkelte tilfælde kan sygdommen også vise sig i centralnervesystemet (CNS-leukæmi). Uanset om der er tydelige tegn til udbredning, må det altid antages, at leukæmi har bredt sig til hele kroppen og ikke kun findes i knoglemarven.

SYGDOMSTEGN

Symptomerne på ALL kan udvikle sig gradvist over flere måneder, men ofte i løbet af blot nogle få uger. Typisk bliver barnet blegt og træt, pirreligt, får dårlig appetit med vægttab, der kommer feberepisoder, og der indtræder hudblødninger. Knoglesmerter eller gigtlignende smerter i et eller flere led kan forekomme, især i benene, undertiden som det første symptom på sygdommen. I sjældne tilfælde opstår der meningitis-lignende symptomer pga. leukæmi i hjernebinderne.

På diagnosetidspunktet er de fleste børn alment påvirkede med symptomer på knoglemarvssvigt, og der er ofte forstørrelse af lymfeknuder, lever eller milt. I en blodprøve vil der være påvirkning af hæmoglobin og af antallet af hvide blodlegemer og blodplader.

UNDERSØGELSER

Ofte kan man få en næsten sikker diagnose ved påvisning af leukæmiceller i blodet, men diagnosen skal altid bekræftes ved en knoglemarvsundersøgelse. Marvprøven suges ud fra hoftebenskammen og samtidig tages prøve af

rygmarvsvæsken (spinalvæsken) ved punktur i lænderyggen (lumbalpunktur). Disse undersøgelser foregår i fuld bedøvelse. Før man tager prøven fra lænderyggen skal man være sikker på det drejer sig om leukæmi, da man umiddelbart efter prøvetagningen, giver kemoterapi ind i spinalvæsken, for at beskytte centralnervesystemet mod leukæmiceller.

Leukæmicellerne i knoglemarven undersøges og karakteriseres ved hjælp af en række forskellige metoder:

- Leukæmicellernes udseende studeres i mikroskop; ofte kan man skelne lymfoblaster fra andre typer leukæmiceller.
- Der undersøges for specielle æggehvideproteiner (proteiner) på cellernes overflade (immunmarkører), som er karakteristiske for forskellige undertyper af lymfoblaster (umodne B-celler, modne B-celler og T-celler). Sådanne karakteristiske ændringer anvendes senere i behandlingsforløbet til at spore små mængder af resterende leukæmiceller (MRD = Minimal Residual Disease = restsygdom).
- Cellerne dyrkes i vækstmedium med henblik på kromosomundersøgelse, som ofte viser karakteristiske ændringer af kromosomernes antal eller udseende.
- Med gendiagnostiske metoder fastlægges specifikke ændringer i cellernes DNA-streng. Sådanne karakteristiske ændringer kan anvendes senere i behandlingsforløbet til at spore små mængder af resterende leukæmiceller ved T-ALL. (MRD = restsygdom).

Rygmarvsvæsken undersøges for indhold af leukæmiceller ved celledælling og mikroskopi.

Herudover foretages forskellige billeddiagnostiske undersøgelser. Der tages altid et røntgenbillede af hjerte og lunger for at se, om der er leukæmiansamling i brisselen (thymus) eller i lymfeknuder i brysthulen (ses blandt andet ved T-celle leukæmi). I nogle tilfælde foretages supplerende billeddiagnostiske undersøgelser.

BEHANDLING

Leukæmi behandles med cellegifte (kemoterapi). Der benyttes samme behandlingsprotokoller i alle de fem nordiske lande. De fleste børn med ALL behandles ifølge en protokol der hedder NOPHO ALL-2008, som i det følgende beskrives i hovedtræk. Børn, som får ALL i første leveår og børn med moden B-celle ALL samt Ph+-ALL, behandles efter særlige protokoller, som ikke beskrives her.

I de fleste tilfælde kan cellegiftbehandlingen påbegyndes så snart, diagnosen er stillet, og leukæmien er typebestemt. Hvis der er infektion, som ikke er under kontrol, eller hvis lever- eller nyrefunktion er påvirket, kan det være nødvendigt først at bruge et par døgn på at stabilisere tilstanden.

Den indledende behandling varer 4 uger og er stort set ens for alle børnene. Behandlingen omfatter en kombination af forskellige cellegifte (gives som indsprøjtninger) samt binyrebarkhormon (tabletter eller indsprøjtninger). Effekten af behandlingen kontrolleres ved knoglemarvsundersøgelse efter 2 og 4 ugers behandling. Efter 4 ugers behandling måles restsygdom i knoglemarven. Afhængigt af dette svar placeres man i en af de 3 behandlingsgrupper (Standard Risiko (SR), Intermediær Risiko (IR) eller Høj Risiko (HR)). Næsten alle børn vil efter fire ugers behandling være bragt i remission, dvs. en tilstand, hvor der ikke er symptomer på sygdommen, og hvor der ikke er mikroskopisk synlige leukæmiceller i knoglemarv eller andre steder i kroppen.

Selvom sygdommen tilsyneladende er væk, resterer der skjulte celler (minimal restsygdom = MRD), som skal udryddes ved fortsat cellegiftbehandling for at undgå tilbagefald (recidiv). MRD niveauet måles efter ca. 1

og 3 måneders behandling. Det er nødvendigt at give langvarig behandling, og den samlede behandlingsvarighed er 2½ år.

Behandlingens intensitet skal tage højde for, at det kan være vanskeligt at udrydde restsygdom. Man kender efterhånden en række af de faktorer, som har betydning. Børnene bliver derfor behandlet med forskellig intensitet afhængig af antal hvide blodlegemer (leukocyttal), leukæmicellernes egen-skaber og effekten af de første 4 ugers behandling.

- De børn, som har leukæmi med færre end 100 mia. leukocytter/L ved sygdomsstart og som reagerer godt på behandlingen, får kemoterapi efter Standard Risiko (SR) protokollen. Behandlingsvarigheden er 2 ½ år. Denne gruppe udgør ca. halvdelen af alle børn med ALL.
- De børn, som har ugunstige sygdomsfaktorer - leukocyttal over 100 mia./L, T-celle leukæmi, visse kromosomforandringer i leukæmicellerne – og har vist dårlig effekt af startbehandlingen, skal behandles efter Høj Risiko protokollen (HR). Behandlingens varighed er 2½ år. Denne gruppe udgør ca. 10 % af alle børn og unge med ALL.
- I enkelte tilfælde stiles mod knoglemarvstransplantation efter 5-8 måneders HR kemoterapi hos børn og unge der ikke har reageret tilfredsstillende på kemoterapien. Denne gruppe udgør under 5 % af alle børn og unge med ALL.
- De resterende 35 % af børn og unge med ALL skal behandles efter Intermediær Risiko protokollen (IR). Behandlingens varighed er 2½ år.

Standardbehandlingen (SR protokollen), som kan anvendes til over halvdelen af børnene, forløber i 4 faser:

- Induktionsbehandlingen, som skal tilvejebringe (inducere) remission (fjerne leukæmicellerne).
- Konsolidering, som skal befæste (konsolidere) den opnåede remission.
- En reinduktionsbehandling, som på mange måder minder om startinduktions behandlingen. Skal reducere mængden af restsygdom.
- CNS-konsolidering med højdosis Metotrexat kure, hvor cellegiften trænger ind i centralnervesystemet.
- Vedligeholdelse, en tabletbehandling med cellegifte, som skal bevare remissionen og udrydde restsygdom. Under første del af vedligeholdelsen gives en serie mere intensive kure med 4 ugers mellemrum. Den sidste del af vedligeholdelsen er dog udelukkende tablet behandling med cellegifte.

Sideløbende med og indbygget i behandlingsfaserne gives:

- CNS-profylakse (forebyggelse af tilbagefald i CNS) med indgift af cellegift i rygmarvsvæsken. Dette sker ved lumbalpunktur under bedøvelse.

Ved Intermediær behandling (IR protokollen) indskydes et ekstra reinduktions modul i forløbet:

- Reinduktion som ved SR, men som er lidt mere intensiv, kommer 2 gange i forløbet, og skal reducere mængden af restsygdom.

- Herudover er IR behandlingen som SR men med en del mere behandling ind i Centralnervesystemet i løbet af vedligeholdelsesbehandlingen.

Ved Høj Risiko behandling (HR protokollen) behandles ikke vedvarende som i SR og IR protokollerne men i intensive kemoblokke.

- Induktionsbehandling som ved SR, som skal tilvejebringe (inducere) remission (fjerne leukæmicellerne), men med et kraftigere virkende binyrebarkhormon (Dexamethason).
- Efter induktionen behandles med 9 intensive blokke. Denne del varer ca. 1 år. I hver intensiv blok laves en knoglemarvsundersøgelse med måling af restsygdom for at sikre at behandlingen har den ønskede effekt.
- Efter de 9 intensive blokke kommer en periode med vedligeholdelse som i SR og IR også med indgift af cellegift i rygmarvsvæsken. Dette sker ved lumbalpunktur under bedøvelse.
- Derefter kommer en Reinduktion som skal reducere mængden af restsygdom.
- Den sidste del af behandlingen for HR patienterne er vedligeholdelse bestående af tabletbehandling med cellegifte, som skal bevare remissionen og udrydde restsygdom.
- Der benyttes ikke længere bestråling af børn med ALL i Norden bortset fra i forbindelse med transplantation.
- Enkelte patienter som ikke responderer godt nok på behandlingen vil blive indstillet til knoglemarvstransplantation.

Rækkefølgen af behandlingsmoduler og de anvendte cellegifte vil fremgå af de skemaer, som hvert enkelt barn bliver behandlet efter.

BIVIRKNINGER TIL BEHANDLINGEN

Under de første 4 ugers behandling vil ca. hvert tiende barn opleve mere alvorlige bivirkninger. Det kan blandt andet være i form af svære infektioner.

På grund af forskellige behandlingsmoduler i de 3 behandlingsgrupper, er der også forskelle i hyppigheden og typen af bivirkninger som følge af behandlingen. I behandlingsgrupperne SR og IR vil omkring en tredjedel opleve mere alvorlige bivirkninger undervejs. Oftest i form af svære infektioner, betændelse i bugspytkirtlen samt blodpropper. I gruppen HR vil ligeledes en tredjedel opleve mere alvorlige bivirkninger. I denne gruppe er det ligeledes især svære infektioner og derudover blodpropper, alvorlige blødninger og nyreproblemer der er de hyppigste bivirkninger til behandlingen.

PROGNOSE

Cellegifte blev taget i anvendelse til leukæmi behandling omkring 1950. I 1960'erne lykkedes det at helbrede de første børn med ALL. Siden da har intensiv forskning og internationalt samarbejde med randomiserede behandlingsforsøg ("lodtrækningsforsøg") bevirket en markant forbedring af prognosen. Med de behandlinger, der anvendes i dag, bliver mere end 75 % af børnene helbredt. Helbredelseschancen er afhængig af sygdomsfaktorer, den givne behandling og forskellige individuelle forhold. De danske børnekræftafdelinger deltager i det nordiske samarbejde om behandling af børn med ALL. Dette samarbejde blev etableret i 1981, og siden er mere end 4000 børn behandlet efter fælles nordiske protokoller. På grundlag af erfaringerne er protokollerne blevet revideret med mellemrum, og på 20 år er det lykkedes at øge den procentdel af børn, som ikke får tilbagefald, fra ca. 50 % til mere end 75 %. De nuværende resultater er på højde med de bedste resultater i udlandet. Med den ny NOPHO ALL-2008 protokol, som er ændret på en række punkter, håber vi på yderligere forbedring af resultaterne.

Tilbagefald (recidiv) kan undertiden vise sig i vedligeholdelsesfasen, men indtræder som regel først efter, at behandlingen er ophørt. De fleste tilbagefald

sker i det første år efter behandlingsophør, nogle i det andet. Det er sjældent, at der kommer tilbagefald mere end 5 år efter, at sygdommen blev konstateret.

Der findes 5 måder behandlingen kan svigte:

- Død under induktionen (ca. 1%)
- ALL der ikke reagerer på behandlingen (resistens) (1 %)
- Tilbagefald (recidiv) (10-20 %)
- Død af bivirkninger til behandlingen trods god effekt af behandlingen (død i remission) (2-3 %)
- Senere kræft af anden type (1-2 %)

Børn, der får et sent recidiv, kan undertiden helbredes med almindelig kemoterapi, men ved tidligt recidiv er dette sjældent tilstrækkeligt. Derfor kommer knoglemarvstransplantation på tale, såfremt der kan findes en knoglemarvsdonor med passende vævstype. Ca. hvert femte barn har en søskende, som er vævstypeidentisk. Meget sjældent er en af forældrene egnet som donor. Ellers må en ubeslægtet donor søges i donorregistre. Disse er efterhånden blevet så store, at chancerne for at finde en vævstypeidentisk donor er gode.

børne | cancer | fonden

Børnecancerfonden

Dampfærgevej 22

Postboks 847

2100 København Ø

t: 3555 4833

m: kontakt@boernecancerfonden.dk

w: boernecancerfonden.dk