



Børnecancerfonden *informerer*

spædbarns ALL

*Akut Lymfoblastær Leukæmi
hos børn under 1 år*

børne | cancer | fonden

Spædbarns ALL

– Akut Lymfoblastær Leukæmi
hos børn under 1 år

Fra de danske børnekraftafdelinger i Aalborg, Århus, Odense og København, november 2019.

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:

- 01.** Akut lymfoblastær leukæmi (ALL), hvor leukæmicellen er en umoden lymfecelle (lymfoblast).
- 02.** Akut myeloblastær leukæmi (AML), hvor leukæmicellen er en umoden myeloidcelle (myeloblast).

ALL udgør ca. 85 procent af leukæmitilfældene hos børn. Sygdommen kan ramme børn i alle aldersklasser, men forekommer oftest hos børn i alderen to til seks år. Den er lidt hyppigere hos drenge end hos piger.

ALL hos børn under et år (herefter kaldet spædbarns ALL) er meget sjælden. Der forekommer kun nul til to tilfælde per år i Danmark. Årsagen til sygdommen er ikke kendt. Sygdommen er ikke arvelig og heller ikke smitsom.

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.
- 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 blandt andet ved at producere antistoffer.

Hvis knoglemarven fortrænges, bliver de typiske symptomer:

- Blodmangel (lav blodprocent, anæmi) med blegthed 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 behandling (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 på spredning, må det altid antages, at leukæmi har bredt sig til hele kroppen og ikke kun findes i knoglemarven.

SYGDOMSTEGN

Spædbarns ALL kan i sjældne tilfælde være til stede fra fødslen, men oftest vil symptomerne på spædbarns ALL udvikle sig gradvist over nogle få uger indenfor barnets første leveår. Typisk bliver barnet blegt og træt, pirreligt, får dårlig appetit med vægtstagnation eller vægttab, der optræder feberepisoder og eventuelt hudblødninger. I nogle tilfælde opstår der meningitis-lignende symptomer på grund af leukæmi i hjernehinderne.

På diagnosetidspunktet er de fleste børn alment påvirkede med symptomer på knoglemarvssvigt, og der er ofte forstørrelse af lymfeknuder, lever eller milt. En blodprøve vil vise påvirkning af blodprocenten og blodpladerne og ofte et højt antal hvide blodlegemer.

UNDERSØGELSER

Ofte kan man få en næsten sikker diagnose ved påvisning af leukæmiceller i blodet, men diagnosen skal som regel bekræftes ved en knoglemarvsunder-

søgelse. 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 (MRD = restsygdom).

Rygmarvsvæsken undersøges for indhold af leukæmiceller ved celletælling og mikroskopi.

Herudover foretages forskellige billeddiagnostiske undersøgelser. Der tages altid et røntgenbillede af hjerte og lunger for at se, om der er leukæmi i bristen (thymus) eller i lymfeknuder i brysthulen. I nogle tilfælde foretages supplerende billeddiagnostiske undersøgelser.

BEHANDLING

Spædbarns ALL behandles med cellegifte (kemoterapi). Behandlingen foretages i henhold til en international behandlingsprotokol, der hedder Interfant-06. Denne behandlingsprotokol benyttes i hele Norden og i det meste af Europa.

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.

Behandlingen omfatter kombinationer af cellegifte, der er velkendte fra behandlingen af leukæmi hos større børn. I det første halve år af behandlingen gives cellegifte i meget høj intensitet, hvorefter der skiftes til en mindre intensiv vedligeholdelsesbehandling. Den samlede behandlingstid er to år.

Børn med spædbarns ALL, hvor der i leukæmicellerne forekommer en særlig forandring i arvematerialet, et såkaldt MLL-rearrangement (mixed lineage leukemia), har en dårligere helbredsprognose end patienter uden fund af denne

forandring. Denne forandring ses hos ca. 75 procent af patienterne og er hyppigst hos spædbørn med et meget højt antal hvide blodlegemer. Patienter med spædbarnsleukæmi inddeles derfor på basis af risikofaktorer i tre grupper: Lavrisiko, hvor der ikke findes MLL-forandringer i leukæmicellerne. Højrisiko, hvor MLL-forandringerne er til stede og barnet er under seks måneder gammelt på diagnosetidspunktet og antallet af hvide blodlegemer er større end 300 x 10⁹/l. Mediumrisiko, i alle andre tilfælde end de ovennævnte. Inddelingen i risikogrupper finder sted indenfor de første behandlingsuger.

Den indledende behandling varer fem uger og består af en uges forfase med binyrebarkhormon efterfulgt af fire ugers behandling med kemoterapi og binyrebarkhormon. Kemoterapien (forskellige cellegifte) gives som indsprøjtninger i et kateter i et stort blodkar og binyrebarkhormon som mixtur eller indsprøjtninger. Effekten af behandlingen kontrolleres ved knoglemarvsundersøgelse efter to og fem ugers behandling.

Næsten alle børn vil efter fem ugers behandling være bragt i remission, det vil sige i en tilstand, hvor der ikke er symptomer på sygdommen, og hvor der ikke er mikroskopisk synlige leukæmiceller i knoglemarv eller andre steder i kroppen.

Selv om sygdommen tilsyneladende er væk, resterer der skjulte celler (minimal restsygdom = MRD), som skal udryddes ved fortsat cellegiftbehandling for at undgå tilbagefald (recidiv). Det er nødvendigt at give langvarig behandling, og den samlede behandlingsvarighed er to år. MRD niveauet måles igen efter ca. to en halv og fire måneders behandling. Hvis MRD niveauet efter fire måneders behandling ikke er faldet tilstrækkeligt, vil en intensivering af behandlingen i form af en knoglemarvstransplantation komme på tale.

Behandlingen består (ud over forfasen) af tre behandlingsfaser:

- 01.** Induktionsbehandlingen, som skal tilvejebringe remission (fjerne leukæmicellerne).
- 02.** Konsolidering, der består af tre til fire behandlingsblokke, og som skal fastholde (konsolidere) den opnåede remission.
- 03.** Vedligeholdelsesbehandlingen, en tabletbehandling med cellegifte, som skal bevare remissionen og udrydde restsygdom.

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.

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

BIVIRKNINGER TIL BEHANDLINGEN

Behandlingen af spædbarns ALL er intensiv og belastende for barnet og familien. Kemoterapien har en lang række hyppige og akutte bivirkninger. Den væsentligste er hæmningen af de raske celler i knoglemarven, hvilket betyder et lavt antal blodceller og dermed risiko for infektioner, blodmangel og blødninger.

Barnet skal derfor straks indlægges, hvis der i behandlingsperioden kommer feber. Andre hyppige og generende bivirkninger er slimhindepåvirkning samt hårtab.

De allerfleste bivirkninger er forbigående og forsvinder i løbet af nogle uger efter, at behandlingen med det lægemiddel, der var årsag til bivirkningen, er afsluttet. Bivirkninger til behandlingen vil i øvrigt blive gennemgået af personalet i forbindelse med diagnosesamtalen og i forbindelse med start på de enkelte behandlingsblokke i løbet af behandlingen.

PROGNOSE

Spædbørn med ALL har generelt en dårligere chance for at blive helbredt end børn, der er over et år på diagnostidspunktet. For at forbedre behandlingen af denne sjældne alvorlige sygdom er der via et internationalt samarbejde udviklet en behandlingsprotokol for spædbørn med leukæmi. Alle børn med spædbarnsleukæmi i Danmark og Norden er siden 2006 behandlet i henhold til behandlingsprotokollen Interfant-06.

Spædbørn med ALL i lavrisikogruppen har en god prognose, som er på højde med ALL hos børn over et år. Spædbørn med ALL i medium- og højrisikogrupperne har ikke så god en prognose som de øvrige. Dette skyldes formentligt, at de er mere behandlingsresistente. Der arbejdes på at forbedre prognosen for spædbørn med ALL gennem et tæt internationalt samarbejde.

De danske børnekræftafdelinger deltager i det nordiske og internationale samarbejde om behandling af børn med spædbarns ALL, hvor deltagelse i randomiserede behandlingsforsøg ("lodtrækningsforsøg") kan være med til at forbedre prognosen.

Tilbagefald (recidiv) kan vise sig under behandlingen, hyppigst i vedligeholdelsesfasen, men kan også indtræde efter, at behandlingen er ophørt. De fleste tilbagefald sker i det første år efter behandlingsophør. Det er sjældent, at der kommer tilbagefald mere end fem år efter, at sygdommen blev konstateret.

Der findes fem måder, behandlingen kan svigte:

01. Død under induktionen (ca. 4 procent)
02. ALL der ikke reagerer på behandlingen (resistens) (ca. 4 procent)
03. Tilbagefald (recidiv) (25-40 procent)
04. Død af bivirkninger til behandlingen trods god effekt af denne (død i remission) (ca. 5-7 procent)
05. Senere kræft af anden type (1-2 procent)
Børn, der udvikler recidiv, må som regel behandles med stamcelletransplantation, hvis det forinden er muligt at bringe leukæmien under kontrol. Det er som regel muligt at finde en stamcelledonor med passende vævstype.

børne | cancer | fonden

Børnecancerfonden
Vester Farimagsgade 1, 3.
1606 København V

t: 3555 4833

m: kontakt@boernecancerfonden.dk

w: boernecancerfonden.dk