



# Hematologiska maligniteter

MAGNUS BJÖRKHOLM, KAROLINSKA SJUKHUSET, STOCKHOLM

## INLEDNING

Hematologiska maligniteter inkluderar lymfom, akuta och kroniska leukemier, myelom och övriga kroniska myeloproliferativa sjukdomar (polycyt-emia vera, essentiell trombocytemi, myelofibros) samt myelodysplastiska syndrom. De hematologiska maligniteterna utgör ca 8% av nydiagnostiserade cancerfall, dvs ca 40 patienter/100 000 individer insjuknar årligen. Diagnostik och terapi vid dessa tillstånd är ofta högspecialiserad, varför patienterna åtminstone primärt bör omhändertas av eller i samråd med specialist inom hematologi/hematologisk onkologi.

Cytostatikabehandling är fortfarande hörnstenen i behandlingen, radioterapi används ofta för patienter med lymfom med begränsad sjukdomsutbredning samt mer utbrett i ett palliativt behandlingsskede. Behandling med monoklonala antikroppar, interferoner och andra bioteknologiska preparat får en allt större användning. Terapin vid akuta leukemier och lymfom är oftast kurativt syftande, medan den vanligtvis är palliativ vid majoriteten av kroniska myelo- och lymfoproliferativa tillstånd. Cytostatikabehandling i högdos (idag mer sällan kombinerat med helkroppsbestrålning) följt av olika former av stamcellstransplantation ingår i den terapeutiska arsenalen. Denna terapiform är aktuell hos individer < 60–65 år med akut leukemi, kronisk myeloisk leukemi, lymfom och myelom.

Cytostatikabehandling är förenad med såväl tidiga som sena biverkningar. Myelosuppression med blödningar och infektioner dominerar

varför transfusioner och infektionsbekämpning är centrala element i behandlingen. Introduktionen av framför allt myelopoetiska tillväxtfaktorer har ökat säkerheten vid såväl högdos- som konventionell cytostatikabehandling.

## *Sjukdomarnas förekomst*

De hematologiska maligniteterna utgör ca 8% av nydiagnostiserade cancerfall, dvs ca 40 patienter/100 000 individer insjuknar årligen (se Tabell 1, s 247). Män drabbas något oftare än kvinnor. Till de hematologiska maligniteterna räknas: lymfom (non-Hodgkin lymfom, Hodgkins lymfom), akuta och kroniska leukemier, myelom och övriga kroniska myeloproliferativa sjukdomar (polycyt-emia vera, essentiell trombocytemi, myelofibros) samt myelodysplastiska syndrom.

Incidensen av non-Hodgkin lymfom är högst och denna tumörgrupp tillhör dem som stadigt ökar. Hodgkins lymfom är relativt ovanligt men är en av de vanligaste tumörtyperna hos individer mellan 15 och 25 år. Bland akuta leukemier dominerar akut myeloisk leukemi (AML) över akut lymfatisk leukemi (ALL), medan förhållandet är omvänt vid de kroniska leukemiformerna. Akut lymfatisk leukemi är den vanligaste blodtumörsjukdomen hos barn och unga vuxna.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL), myelom, kroniska myeloproliferativa sjukdomar och myelodysplastiska syndrom (MDS) ökar med stigande ålder och sjukdomarna drabbar relativt sällan individer < 40 år.



Tabell 1. Incidens av hematologiska maligniteter

Sjukdom	Antal fall/100 000/år
Non-Hodgkin lymfom	15
Hodgkins lymfom	2
Kronisk lymfatisk leukemi	4
Myelom	4
Myelodysplastiskt syndrom	4
Akut myeloisk leukemi	4
Akut lymfatisk leukemi	1
Polycytemia vera	1–2
Essentiell trombocytemi, myelofibros	1–2
Kronisk myeloisk leukemi	1

### *Etiologi och patogenes*

Etiologin är okänd vid de flesta maligna blodsjukdomarna. Vid de primära immunbrist-sjukdomarna, hos patienter som står på immunsuppressiv behandling efter organtransplantation, vid reumatoid artrit och hos HIV-infekterade individer finns en ökad risk för non-Hodgkin lymfom. Det är tänkbart att en virusetiologi föreligger vid många av dessa tillstånd. Epstein-Barr virus kan möjligen uppfattas som en bidragande faktor vid Burkitt lymfom och vissa Hodgkinfall. Den kroniska inflammation som ses i ventrikelslemhinnan i samband med *Helicobacter pylori*-infektion bidrar också till uppkomsten av en viss sorts ventrikellymfom.

Joniserande strålning och vissa kemiska agens, som bensen, disponerar för utveckling av såväl akut som kronisk myeloisk leukemi (KML). Det är också väl känt att patienter som behandlats med alkylerande och andra cytostatika har en ökad risk för leukemiutveckling.

Vid många av de hematologiska maligniteterna identifieras olika kromosomabnormiteter, varav vissa är relativt specifika, t ex den så kallade Philadelphia-kromosomen ( $Ph^+$ ; förkortad kromosom 22) vid kronisk myeloisk leukemi. Kromosomala och molekyलगenetiska avvikelser är i många fall av betydelse för diagnostik, prognos och uppföljning.

### *Symtom och diagnostik*

En ökande andel av patienter diagnostiseras utan några egentliga symtom, dvs sjukdomen upptäcks i samband med rutinblodprovtagning, lungröntgen etc. Detta gäller framför allt patienter med kroniska lymfo- och myeloproliferativa sjukdomar. Lymfkörtelförstoring (oftast inom halsregionen) är det vanligaste debutsymtomet vid såväl non-Hodgkin som Hodgkins lymfom. Symtom från extranodal tumör är inte ovanliga och allmänsymtom i form av feber, nattsvevtningar samt oförklarad vikt-förlust ses hos 30–40% av lymfompatienter.

Vid kronisk myeloisk leukemi är de vanligaste symtomen relativt okarakteristiska, t ex allmän sjukdomskänsla, trötthet, svaghet, nattsvevtningar, viktnedgång samt feber. Expansionen av den leukemiska processen i benmärgen vid akuta leukemier leder till granulocytopeni, trombocytopeni samt anemi, vilket i sin tur orsakar luftvägsinfektioner, blödningar i hud och slemhinnor samt anemisyntom.

Symtomatologin vid myelom är mycket varierande. En del patienter är utan symtom, andra har okarakteristisk trötthet, aptitlöshet och viktminskning. Skelettsmärter är också ett vanligt symtom och symtom sekundära till hyperkalcemi är inte ovanliga hos myelompatienter.

Mjältförstoring i samband med hematologiska maligniteter är vanlig och kan leda till fyllnadskänsla i buken och i enstaka fall ses mjältinfarkt. Mer sällan sjuknar patienter med blodcancersjukdom i akut hemolys (kronisk lymfatisk leukemi, lymfom) eller symtom relaterade till leukostas pga höga LPK-värden, t ex priapism vid kronisk myeloisk leukemi.

Diagnostiken av blodtumörsjukdomar bygger på cytologisk och histopatologisk undersökning av tumörvävnad (blod, benmärg, lymfoid vävnad, extranodal tumör). Den morfologiska undersökningen kompletteras ofta med histokemi, analys av olika cellyteantigen (CD; cluster of differentiation), kromosom- och molekyलगenetiska undersökningar. Vid monoklonala



gammopatier som myelom och Waldenströms makroglobulinemi är karakterisering och storleksbestämning av M-komponenten i plasma och urin central. Vid lymfom och myelom görs en noggrann värdering av sjukdomens utbredning (stadieindelning) med hjälp av konventionell röntgen, datortomografi, ultraljud m fl. Stadieindelningen utgör bas för den fortsatta behandlingen och är viktig för att jämföra terapieresultat mellan olika patientserier.

Inför en eventuell *allogen* stamcellstransplantation krävs kompletterande undersökning i form av vävnadstypning av såväl donator som recipient (HLA-typning). Även vid *autolog* stamcellstransplantation görs flödescytometrisk analys för att värdera mängden och renheten av skördade stamceller (CD 34<sup>+</sup>-celler).

## *Antitumoral medel, hematopoetiska tillväxtfaktorer, infektionsbekämpande medel*

### *Antitumoral medel*

Eftersom de flesta hematologiska maligniteter kan anses vara generaliserade (med benmärgsengagemang) vid diagnos har cytostatika en central plats i den terapeutiska arsenalen. Huvudprincipen för cytostatikabehandling är att utnyttja olikheter mellan normala celler och cancerceller för att nå en selektiv skada på tumörcellen. Emellertid är ofta förhållandet mellan toxisk och terapeutisk dos (terapeutiskt index) lågt. Cytostatikas verkningsmekanismer redovisas översiktligt i Tabell 2, s 249. Vid kurativt syftande terapi ges ofta väl beprövade kombinationer av cytostatika intravenöst, medan i många fall palliativ behandling med fördel kan ges peroralt med enstaka preparat. Bland annat för att undvika utveckling av cytostatikaresistens hos tumörcellerna är det viktigt att flera preparat kombineras och att adekvata doser administreras enligt en given tidsplan.

Vid cytostatikabehandling ses såväl akuta biverkningar som seneffekter. Infektioner och blödningar, sekundära till benmärgstoxiciteten, är bland de allvarligaste akuta biverkningarna. Illamående och kräkningar kan idag relativt väl förebyggas med bl a 5 HT<sub>3</sub>-receptorantagonister och kortikosteroider. Bland övriga akuta biverkningar märks håravfall, oro-gastro-intestinala besvär samt neurologiska symtom (vinkaalkaloider). Bland seneffekter av cytostatika märks sterilitet, utveckling av sekundära maligniteter (framför allt akut myeloisk leukemi men även andra tumörformer) samt hjärt- och lungpåverkan.

Cytostatikabehandling kan i vissa situationer kombineras med strålterapi eller bioteknologiska preparat, t ex monoklonala antikroppar, interferon alfa och tretinoin (A-vitaminanalog). Anagrelid är ett kinazolinderivat som saknar generell cytostatisk effekt men hämmar utmognaden av megakaryocyter, vilket utnyttjas vid behandling av trombocytemi. Medlet har vasodilatoriska egenskaper och kan ge biverkningar i form av huvudvärk, hjärtklappning, diarré och andra gastrointestinala besvär samt ödem. Imatinibmesylat är en nyligen introducerad tyrokinashämmare som specifikt hämmar tumörceller vid kronisk myeloisk leukemi. Preparatet tolereras huvudsakligen väl, men biverkningar i form av illamående, muskelkramper och ödem förekommer.

Interferon alfa har speciella biverkningar, som influensaliknande symtom i form av feber, trötthet, myalgi, huvudvärk, frossa, alopeci, anorexi, illamående och ibland yrsel. Även leukopeni och trombocytopeni kan ses. De humaniserade monoklonala antikropparna rituximab och alemtuzumab är förenade med infusionsrelaterade reaktioner, vanligen i form av feber, frossa och illamående. Risken för utveckling av opportunistiska infektioner med det senare preparatet är påtaglig.

Talidomid är aktivt vid framför allt myelom. Verkningsmekanismen är inte klarlagd och preparatet är förenat med biverkningar bl a i form



av trötthet, förstoppling samt polyneuropati. Behandling med radiofosfor ( $^{32}\text{P}$ ) brukar inte ge akuta biverkningar men uttalad, ibland långvarig, trombocytopeni kan ses.

### *Hematopoetiska tillväxtfaktorer*

Under 90-talet har hematopoetiska tillväxtfaktorer såsom granulocyt- och granulocyt-makrofag-kolonistimulerande faktorer (G-CSF; filgrastim, lenograstim respektive GM-CSF; molgramostim) introducerats i behandlingen av patienter med maligna blodsjukdomar.

Hos patienter vilka erhållit myelosuppressiv kemoterapi leder behandling med dessa medel till en snabbare återhämtning av antalet vita blodkroppar och en minskning av feber/infektioner under neutropeni. Användning av G- och GM-CSF ger bättre möjlighet att genomföra tänkt behandling utan att fördröja den samma eller reducera doserna. För att mobilisera hematopoetiska stamceller, såväl i den *autologa* som *allogena* situationen, används även framför allt G-CSF med eller utan cytostatikatillegg.

Erytropoietin kan förbättra livskvaliteten hos patienter med kronisk symtomgivande anemi (orsakad av tumör och/eller cytostatikabehandling).

### *Infektionsbekämpande medel*

Neutropeni och immunbrister sekundära till sjukdomen eller dess behandling leder till opportunistiska infektioner, ibland av ovanlig typ. Detta ställer krav på stor sakkunskap vad avser såväl diagnostik som speciell infektionsprofylax och behandling hos den vårdande enheten. Infektionspanoramat inkluderar såväl bakteriella och virala infektioner som svampinfektioner. Patienter som genomgått *allogen* stamcellstransplantation, myelompatienter efter högdosterapi, patienter med extremt långa neutropeniperioder samt patienter med annan samtidig immunbristsjukdom, t ex HIV, tillhör högriskgrupperna.

**Tabell 2. Cytostatika och övriga antitumorala medel vid behandling av hematologiska maligniteter**

Substanser	Preparat
<b>Alkylerande substanser</b>	
Busulfan	Myleran
Carmustin	BICNU (licenspreparat)
Cyklofosfamid	Sendoxan
Dakarbazin	DTIC, Dacarbazine Medac
Ifosfamid	Holoxan
Klorambucil	Leukeran
Kvävesenapsgas	Mustine (licenspreparat)
Lomustin	Lomustine Medac
Melfalan	Alkeran
Tiotepa	Thiotepa
<b>Antimetaboliter</b>	
Cytarabin	Arabine, Cytarabine Pharmacia, Cytosar
Fludarabin	Fludara
Gemcitabin	Gemzar
Kladribin	Leustatin
Merkaptopurin	Puri-nethol
Metotrexat	Emthexat, Methotrexate Pharmacia, Methotrexate Wyeth Lederle
Tioguanin	Lanvis
<b>Cytostatiska antibiotika</b>	
Bleomycin	Bleomycin Asta Medica
Daunorubicin	Cerubidin
Doxorubicin	Adriamycin, Doxorubicin Nycomed, Doxorubicin Pharmalink
Epirubicin	Farformubicin
Idarubicin	Zavedos
Mitoxantron	Novantrone
<b>Mitoshämmare</b>	
Etoposid	Eposin, Etopofos, Exitop, Vepesid
Teniposid	Vumon (licenspreparat)
Vinblastin	Velbe
Vindesin	Eldisine
Vinkristin	Oncovin, Vincristine Pharmacia, Vincristine Faulding
<b>Övriga</b>	
Amsakrin	Amekrin
Hydroxikarbamid (hydroxiurea)	Hydrea, Hydroxyurea Medac
L-Asparaginas	Erwinase
Prokarbazin	Natulan (licenspreparat)
Radiofosfor ( $^{32}\text{P}$ )	
<b>Immunsuppressiva</b>	
Azatioprin	Azatioprin NM Pharma, Imurel
<b>Icke-cytostatika</b>	
Alemtuzumab	MabCampath
Anagrelid	Agrylin (licenspreparat)
Interferon alfa	Interferon Alfanative, IntronA, Roferon-A
Imatinib	Glivec
Rituximab	Mabthera
Talidomid	Talidomid (licenspreparat)
Tretinoin	Vesanoid (licenspreparat)



## Maligna lymfom inklusive kronisk lymfatisk leukemi

Behandlingen vid maligna lymfom baseras huvudsakligen på sjukdomens utbredning (kliniskt stadium) och patientens ålder. Prognosen för äldre patienter (> 60 år) är generellt sämre än för yngre, vilket till stor del beror på en minskad tolerans av terapi. Patienter med begränsad Hodgkins lymfom (stadium I–IIA) utan vissa riskfaktorer ges idag antingen strålbehandling eller kortvarig cytostatikabehandling följt av lokal strålbehandling. Vid mer spridd sjukdom (stadium IIB–IV) ges oftast fulldos cytostatika eventuellt med efterföljande lokal strålbehandling mot tidigare stora tumörer. Vanligtvis ges 6–8 cykler av ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin).

BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prednison, prokarbazin) är en mer intensiv regim som introducerats nyligen och den har givit mycket goda behandlingresultat. Denna regim kan övervägas hos yngre individer med avancerad sjukdom. ABVD har visat bättre effekt än tidigare förhärskande MOPP-regim och ABVD innebär även en lägre risk för sekundära maligniteter och bestående infertilitet. Hos äldre patienter kan CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) prövas då denna regim tolereras relativt väl och har en god antitumöreffekt.

Non-Hodgkin lymfomen indelas i en högmalign grupp (med ett oftast aggressivt förlopp) och en lågmalign grupp (med ett i regel indolent förlopp). Patienter med högmaligna lymfom kan idag botas och behandling med kombinationskemoterapi bör inledas så snabbt som möjligt. Lokaliserade former av högmaligna non-Hodgkin lymfom (stadium I) kan botas med strålterapi. Den mest använda cytostatikakombinationen är den ovan nämnda CHOP-regimen, inte sällan med tillägg av etoposid. Normalt brukar 6–8 cykler ges med 2–3 veckors intervall. Äldre patienter har ibland erhållit CNOP, där doxorubicin i CHOP har bytts ut

### Förkortningar för olika terapiregimer

- ◆ ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin)
- ◆ ABCDV (cytarabin, betametason, cyklofosfamid, daunorubicin, vinkristin)
- ◆ BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prednison, prokarbazin)
- ◆ CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison)
- ◆ CNOP (cyklofosfamid, mitoxantron, vinkristin, prednison)
- ◆ COP (cyklofosfamid, vinkristin och prednisolon)
- ◆ DA (daunorubicin, cytarabin)
- ◆ IA (idarubicin, cytarabin)
- ◆ MEA (mitoxantron, etoposid, cytarabin)
- ◆ MOPP (mustine, vinkristin, prokarbazin, prednisolon)
- ◆ VAD (vinkristin, doxorubicin, dexametason)

mot mitoxantron för att minska håravfall samt potentiell hjärttoxicitet. CNOP kan dock inte rekommenderas då denna regim har visat sig ge sämre behandlingsresultat. Senare studier har visat terapeutiska vinster när CHOP kombineras med den monoklonala antikroppen rituximab.

Lågmaligna lymfom, inklusive kronisk lymfatisk leukemi, är nästan alltid generaliserade vid debuten. Patienterna kan i regel inte botas, men sjukdomen har i allmänhet ett stillsamt förlopp med ibland mycket lång patientöverlevnad. Dessa patienter behandlas i allmänhet endast om de har symtom av sin tumörsjukdom och då med ”singelbehandling” i form av klorambucil (intermittenta kurer eller kontinuerligt), fludarabin eller cladribin. Om patienter inte svarar adekvat på denna behandling eller om sjukdomsförloppet är mer aggressivt och en snabbare antitumöreffekt är önskvärd, kan kombinationsbehandling av typ COP (cyklofosfamid, vinkristin och prednisolon) eller CHOP var 3:e till var 4:e vecka övervägas.

Rituximab kan prövas hos patienter med follikulära och vissa andra lymfom när otillfredsställande resultat erhållits med konventionell terapi. Alemtuzumab, som också är en monoklonal antikropp, kan ges till patienter med

TERAPIREKOMMENDATIONER – *Maligna lymfom och multipelt myelom*

HÖGMALIGNA NON-HODGKIN LYMFOM	• CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) Eventuellt tillägg av rituximab.
LÅGMALIGNA NON-HODGKIN LYMFOM	• Klorambucil/prednison, fludarabin eller kladribin COP/CHOP vid terapisivikt.
HODGKINS LYMFOM	• ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prednison, prokarbazin)
MYELOM	• Intermittent melfalan/prednison VAD (vinkristin, doxorubicin, dexametason) Eventuellt talidomid, interferon alfa.
• Strålbehandling ges i kurativt syfte till lymfompatienter med begränsad sjukdom samt palliativt vid såväl lymfom som myelom. • Högdosterapi med <i>autolog</i> stamcellsåtergivning rekommenderas hos yngre patienter med högmaligna lymfom och Hodgkins lymfom med återfall/inte komplett terapisvar efter full cytostatikabehandling samt hos yngre patienter med multipelt myelom efter induktionsbehandling.	

kronisk lymfatisk leukemi vid terapisivikt. Flera monoklonala antikroppar är under klinisk prövning.

Interferon alfa kan övervägas som tillägg till en doxorubicininnehållande regim vid vissa kliniskt aggressiva follikulära lymfom.

Högdosterapi med *autolog* stamcellsåtergivning rekommenderas till yngre patienter (< 60–65 år) med högmaligna lymfom och Hodgkins lymfom med återfall efter full cytostatikabehandling. Denna behandling kan även övervägas hos patienter som inte nått en komplett remission på primärterapi. Erfarenheterna av *autolog* stamcellstransplantation vid lågmaligna lymfom/kronisk lymfatisk leukemi är begränsade och sådan behandling bör betraktas som experimentell. *Allogen* benmärgstransplantation har hittills en begränsad plats i lymfombehandlingen.

#### *Biverkningar vid lymfombehandling*

Myelosuppression är den dominerande bieffekten vid cytostatikabehandling av lymfom. Såväl BEACOPP- som ABVD- och CHOP-regimerna är ofta förenade med illamående och kräkningar, håravfall och slemhinnepåverkan.

Dosberoende hjärttoxicitet förekommer i samband med doxorubicin och neurologiska biverkningar som parestesier är vanliga vid behandling med vinkristin. Fludarabin och kladribin har speciella biverkningsmönster, bl a en långvarig sänkning av hjälpar-T-celler och därmed en ökad risk för opportunistiska infektioner. Incidensen av sekundär leukemi/myelodysplastiskt syndrom är relativt hög efter såväl CHOP- som BEACOPP-terapi.

## *Myelom*

Vissa former av myelom progredierar mycket långsamt och behandling är inte nödvändig vid diagnostillfället. Standardbehandling är fortfarande intermittent peroral terapi med melfalan och prednisolon. Kurerna upprepas med 6 veckors intervall och pågår tills patienten uppnår en stabil fas eller progress. Denna behandling är enkel och tolereras väl. Liksom vid lågmaligna lymfom är behandlingen vid myelom palliativ. Allmänsymtom eller skelettsmärter minskar eller försvinner samtidigt som antalet tumörceller i benmärgen och M-komponentens storlek i blod och i urin minskar.



## TERAPIREKOMMENDATIONER – Akut leukemi

*Akut myeloisk leukemi*

- IA, DA (idarubicin eller daunorubicin samt cytarabin)  
MEA (mitoxantron, etoposid, cytarabin)  
följt av konsolideringsbehandling.

*Akut lymfatisk leukemi*

## – VUXNA

- ABCDV (cytarabin, betametason, cyklofosfamid, daunorubicin, vinkristin)  
följt av konsoliderings- och underhållskurer med olika cytostatika.

## – BARN

- Terapin anpassas efter riskgrupp, CNS engagemang m m.  
Lång behandlingstid framför allt för hög- och mycket högriskgrupper.

- Vid remission bör *allogen* (även *autolog*) stamcellstransplantation övervägas hos högriskpatienter < 50–60 år.

Melfalan–prednisolonbehandling kan kombineras med interferon alfa initialt, alternativt kan interferon ges som singelbehandling i stabil fas. Den terapeutiska vinsten av interferontillägg är dock måttlig och behandlingen är förenad med en del biverkningar.

Kliniska studier har visat god effekt av talidomid hos myelompatienter som sviktat på annan terapi och medlet värderas nu hos tidigare obehandlade patienter. Biverkningar i form av trötthet och nervpåverkan efter långtidsbehandling kan bli begränsande.

För yngre patienter (< 60–65 år) är en mer intensiv induktionsbehandling (vinkristin, doxorubicin, dexametason; VAD) följt av *autolog* stamcellstransplantation (möjligen upprepad en gång) det bästa behandlingsalternativet. *Allogen* stamcellstransplantation kan övervägas för selekterade patienter < 50–55 år. Den transplantationsrelaterade morbiditeten och mortaliteten är dock relativt hög.

Lokal strålbehandling mot symtomgivande skelettengagemang, liksom adekvat analgetikaterapi, är viktiga inslag i den understödjande behandlingen.

Bisfosfonater, som hämmar osteoklastaktivitet och därmed benresorption, ges rutinmässigt för att förebygga skelettkomplikationer och de kan även ha en direkt hämmande effekt på myelomceller. Erytropoietinbehandling hjälper en del anemiska patienter i stabil fas.

*Akut leukemi*

Behandlingen syftar till att eliminera den leukemiska klonen utan att förstöra den normala stamcellspolen ur vilken normal hematopoies skall växa fram. En rad olika cytostatikakombinationer används vid akut leukemi och valet är till stora delar beroende på typ av leukemi (myeloisk eller lymfatisk), ålder (barn eller vuxen) samt sjukdomsfas (tidigare obehandlad eller återfall).

Vid s k induktionsbehandling ges intensiv cytostatikabehandling och patienten genomgår en lång period av benmärgshypoplasi, vilken kräver en kvalificerad understödjande behandling. Induktionsbehandling vid akut promyelocytleukemi skiljer sig från den konventionella leukemiterapin då behandling med A-vitaminanalogen tretinoin kan överbrygga leukemicellernas oförmåga att differentiera till mogna granulocyter. De bästa behandlingsresultaten vid denna leukemiform nås genom att kombinera den differentierande terapin med cytostatika.

Majoriteten av patienter < 60 år med akut leukemi når remission, dvs inga objektiva tecken på sjukdom kan påvisas. Emellertid är den största kliniska utmaningen att förhindra sjukdomsåterfall. Vid uppnådd komplett remission ges därför ofta olika kombinationer av cytostatika, s k konsolideringsbehandling under 2–6 månader. För många patienter (framför allt äldre) är behandlingen härmed avslutad, me-



## TERAPIREKOMMENDATIONER – *Myeloproliferativa sjukdomar inklusive myelodysplastiska syndrom*

<i>Polycytemia vera</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Åderlåtning</li> <li>Eventuellt interferon alfa, hydroxikarbamid eller anagrelid hos yngre patienter om trombocytos är huvudproblem. Äldre patienter eventuellt <sup>32</sup>P eller busulfan.</li> </ul>
<i>Essentiell trombocytomi</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benmärgshämmande terapi enligt ovan.</li> </ul>
<i>Myelofibros</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuell behandling. Understödjande.</li> <li>Eventuellt splenektomi, hydroxikarbamid, interferon alfa.</li> <li><i>Allogen</i> stamcellstransplantation bör övervägas hos yngre patienter.</li> </ul>
<i>Kronisk myeloisk leukemi</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon alfa, eventuellt imatinibmesylat i kombination med cytarabin eller hydroxikarbamid.</li> <li>Äldre patienter hydroxikarbamid eller ibland busulfan.</li> <li>Tidig <i>allogen</i> transplantation för patienter &lt; 55 år.</li> </ul>
<i>Myelodysplastiska syndrom</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Understödjande behandling. Lågdos cytarabin vid mer aggressiv form.</li> <li>G-CSF, GM-CSF, erythropoietin.</li> <li>Tidig <i>allogen</i> transplantation (patienter &lt; 55 år) vid aggressiv sjukdom.</li> </ul>

dan för yngre, högdosbehandling med cytostatika och stamcellsstöd kan bli aktuell. Ibland ges mindre intensiv underhållsbehandling under 2–3 år.

Hos vuxna ses en långtidsläkning hos 30–50% av AML- och ALL-patienter med gynnsamma prognostiska faktorer, medan motsvarande siffra hos äldre och patienter med andra riskfaktorer är ca 10–20%. *Allogen* stamcellstransplantation bör övervägas hos riskpatienter < 50–60 år. Cytostatikabehandling (ibland kombinerad med strålterapi) är mest framgångsrik hos barn med ALL och närmare 80% botas. AML hos barn (en femtedel av barnleukemier) har en sämre prognos med 30–50% långtidsläkta.

### *Biverkningar vid behandling av akut leukemi*

Den överskuggande toxiciteten vid all behandling av akut leukemi är långvarig granulocytopeni och trombocytopeni, vilka kräver kvalificerad understödjande vård. Illamående, kräkningar, slemhinnepåverkan och håravfall är andra akuta, men reversibla, bieffekter. Det är viktigt att vara uppmärksam på seneffekter av given behandling (se s 248) hos patienter med botad akut leukemi.

### *Kronisk myeloisk leukemi*

Terapin i den kroniska fasen syftar primärt till att minska antalet Ph<sup>+</sup>-myeloida celler i benmärg och blod och därmed lindra symptom relaterade framför allt till leukocytos, trombocytos och splenomegali. Hydroxikarbamid har ersatt busulfan som förstahandsmedel, pga toxicitetsproblem samt rapporter om bättre terapeutisk effekt. Majoriteten av patienterna når en hematologisk remission med denna behandling. Där emot elimineras inte den maligna klonen, men tiden till s k blasttransformation (akut leukemiutveckling) förlängs.

Interferon alfa har använts vid kronisk myeloisk leukemi sedan snart 20 år och har god effekt i den kroniska fasen. Interferonterapi förefaller ge en ökad överlevnad jämfört med konventionell kemoterapi och ca 20–30% av patienterna visar en tydlig cytogenetisk förbättring. Behandling med interferon alfa kan kombineras med hydroxikarbamid eller framför allt med cytarabin med lovande behandlingsresultat. Äldre patienter har ofta svårt att tolerera de ofta uttalade biverkningarna vid interferonbehandling av KML, varför hydroxi-





karbamid eller ibland busulfanterapi här kan vara att föredra. Såväl hos patienter som sviktat på tidigare behandling med interferon som hos nyinsjuknade patienter har nyligen mycket gynnsamma resultat presenterats med en selektiv tyrokinashämmare, imatinibmesylat. Medlet är godkänt i Sverige och bör komma att inta en viktig plats vid behandling av KML.

Cirka 20% av KML-patienter i kronisk fas är < 50–55 år och har en lämplig syskondonator. Ungefär 70% av transplanterade patienter blir långtidsöverlevare. Till patienter som saknar lämplig syskongivare kan matchade obesläktade givare ofta identifieras genom olika register. Hittills har resultaten med obesläktade givare dock varit något sämre än vid syskontransplantation. *Allogen* stamcellstransplantation bör ske så tidigt som möjligt under den kroniska fasen. Vid KML pågår också kliniska försök med högdosterapi med cytostatika och *autolog* stamcells transplantation.

Resultaten av behandling i accelererad fas och blastkris har hittills varit nedslående; vid konventionell behandling av akut leukemi är svarsfrekvensen ca 20% och medianöverlevnaden ligger på 2–3 månader. Även här har lovande resultat med imatinibmesylat redovisats.

### *Polycytemia vera, essentiell trombocytemi och myelofibros*

Patienter med polycytemia vera behandlas med åderlåtning (venesektion, flebotomi), varvid man bör eftersträva att med tappningar av 400–500 ml venblod så snabbt som möjligt reducera EVF till en nivå < 45%. Hos många patienter kan blodtappning erbjuda fullgod symtomkontroll under många år, ibland livslångt. Benmärghämmande behandling bör övervägas vid kvarstående symtom i kombination med trombocytos, oacceptabel tappningsfrekvens, svåra allmänsymtom och stor symtomgivande mjälte.

Hos yngre patienter bör man undvika cytostatika, pga risken för utveckling av framför allt

en sekundär leukemi. Interferon alfa (som regel 3 milj E 3 gånger/vecka) rekommenderas i första hand. Om interferon alfa inte ger önskad effekt kan hydroxikarbamid prövas. Anagrelid ges främst till yngre patienter där trombocytosen är huvudproblemet.

Äldre patienter som har svårt att fördrå interferon alfa behandlas med hydroxikarbamid eller radioaktivt fosfor ( $^{32}\text{P}$ ). Alkylerande cytostatika har inte längre någon plats i rutinbehandling av polycytemia vera, men hos enskilda patienter kan t ex busulfan möjligen bli aktuellt.

Patienter med essentiell trombocytemi behandlas vid symtom, efter genomgången trombos eller blödningskomplikation (TPK > 600  $\times 10^9/\text{L}$ ) och hos asymtomatisk patient vid TPK > 1000  $\times 10^9/\text{L}$ . Principerna för val av benmärghämmande behandling är desamma som vid polycytemia vera.

Vid myelofibros måste patientens behandling i högsta grad individualiseras. I den hypercellulära fasen kan sjukdomen hejdas med benmärghämmande behandling i form av hydroxikarbamid eller interferon alfa. Hos den cytopene patienten blir behandlingen i huvudsak konservativ, inbegripande erytrocyttransfusioner. Splenektomi är ett ingrepp som är förenat med betydande risker och ställningstagande till sådan åtgärd bör därför begränsas till hematologer, med stor erfarenhet av denna patientgrupp, i samråd med erfaren kirurg. För yngre patienter med symtomgivande myelofibros bör *allogen* stamcellstransplantation övervägas.

### *Myelodysplastiska syndrom*

Någon tillfredsställande behandling vid myelodysplastiska syndrom (MDS) finns inte idag. Patienter med prognostiskt mer godartade former har lågt blastantal i benmärgen (MDS 1–2) och kan ges understödjande behandling i form av blodtransfusioner vid symtomgivande anemi.



Transfusionsbehandlingen behöver eventuellt kombineras med deferoxamin för att minska järninlagringen. För att söka minska transfusionsbehovet kan behandling med erytropoietin prövas.

Patienter med en mer aggressiv form (MDS 3–5) behandlas ofta med cytostatika i låga doser, t ex cytarabin, alternativt peroralt tioguanin eller etoposid. Även behandling med G-CSF (filgrastim, lenograstim) och GM-CSF (molgramostim) kan prövas hos neutropena patienter med infektioner. En mer intensiv cytostatikabehandling av den typ som ges vid akut leukemi, inklusive *allogen* stamcellstransplantation, kan övervägas hos yngre patienter med MDS typ 4 och 5 där risken för övergång till en akut leukemi är 20–40%. Den sjukdomsfria överlevnaden efter *allogen* stamcellstransplantation ligger kring 40%. Patienter med en T-cellsmedierad myelosuppression har uppvisat positiva svar på behandling med ciklosporin A eller antitymocytglobulin.



## PREPARAT<sup>1</sup>

### Glukokortikoider

#### *Dexametason*

**Decadron** MSD, tabletter 0,5 mg  
**Dexacortol** Organon, tabletter 1,5 mg

#### *Prednisolon*

**Precortalon Aquosum** Organon, injektionssubstans I+II 25 mg  
**Prednisolon Pharmacia** Pharmacia, tabletter 2,5 mg, 5 mg, 10 mg  
**Prednisolon Recip** Recip, tabletter 5 mg

#### *Prednison*

**Deltison** Recip, tabletter 50 mg

#### *Övriga kortikosteroider*

Se kapitlet Kortikosteroider och hypofyshormoner, s 547.

### Cytostatika

#### Alkylerande substanser

##### *Busulfan*

**Myleran** GlaxoSmithKline, tabletter 2 mg

1. Aktuell information om parallellimporterade förpackningar kan fås via apotek.

#### *Cyklofosfamid*

**Sendoxan** Baxter, injektionssubstans 200 mg, 500 mg, 1 g, tabletter 50 mg

#### *Ifosfamid*

**Holoxan** Baxter, injektions- och infusionssubstans 0,5 g, 1 g, 2 g

#### *Klorambucil*

**Leukeran** GlaxoSmithKline, tabletter 2 mg

#### *Lomustin*

**Lomustine Medac** Medac, kapslar 40 mg

#### *Melfalan*

**Alkeran** GlaxoSmithKline, injektionssubstans I+II 50 mg, tabletter 2 mg, 5 mg

#### *Mustinhydroklorid (klormetin, kvävesenapsgas)*

**Mustine** (licenspreparat)

#### *Tiotepa*

**Thiotepa** Meda, injektions- och instillationssubstans 15 mg

### Antimetaboliter

#### *Cytarabin*

**Arabine** Baxter, injektions- och infusionsvätska 100 mg/ml  
**Cytarabine Pharmacia** Pharmacia, injektions- och infusionsvätska 20 mg/ml, 100 mg/ml  
**Cytosar** Pharmacia, pulver till injektionsvätska 500 mg, 1 g, 2 g, pulver och vätska till injektionsvätska 100 mg

#### *Fludarabin*

**Fludara** Schering Nordiska, pulver till injektions- och infusionsvätska 50 mg, tabletter 10 mg

#### *Gemcitabin*

**Gemzar** Lilly, pulver till injektionsvätska 200 mg, 1 g

#### *Hydroxikarbamid (hydroxiurea)*

**Hydrea** Bristol-Myers Squibb, kapslar 500 mg  
**Hydroxyurea Medac** Medac, kapslar 500 mg

#### *Kladribin*

**Leustatin** Janssen-Cilag, infusionskoncentrat 1 mg/ml

#### *Merkaptopurin*

**Puri-nethol** GlaxoSmithKline, tabletter 50 mg

#### *Metotrexat*

**Emthexat** Nycomed, infusionskoncentrat 100 mg/ml, injektionsvätska 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, injektionsvätska och infusionskoncentrat 25 mg/ml, tabletter 2,5 mg  
**Methotrexate Pharmacia** Pharmacia, injektions- och infusionsvätska 25 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska 100 mg/ml  
**Methotrexate Wyeth Lederle** Wyeth Lederle, infusionskoncentrat 100 mg/ml, injektionsvätska 2,5 mg/ml, injektions- och infusionsvätska 25 mg/ml, tabletter 2,5 mg

#### *Tioguanin*

**Lanvis** GlaxoSmithKline, tabletter 40 mg

### Cytotoxiska antibiotika

#### *Bleomycin*

**Bleomycin Baxter** Baxter, injektions- och infusionssubstans 15 000 IE

#### *Daunorubicin*

**Cerubidin** Aventis Pharma, pulver till infusionsvätska 20 mg

#### *Doxorubicin*

**Adriamycin** Pharmacia, pulver till injektionsvätska 10 mg, 50 mg, injektionsvätska 2 mg/ml  
**Doxorubicin Nycomed** Nycomed, injektionsvätska 2 mg/ml  
**Doxorubicin Pharmalink** Pharmalink, injektionsvätska 2 mg/ml

**Epirubicin**

**Farriorubicin** Pharmacia, pulver till injektionsvätska 10 mg, 50 mg, injektionsvätska 2 mg/ml

**Idarubicin**

**Zavedos** Pharmacia, pulver till injektionsvätska 5 mg, 10 mg, kapslar 5 mg, 10 mg, 25 mg

**Mitoxantron**

**Novantrone** Wyeth Lederle, infusionskoncentrat 2 mg/ml

**Mitoshämmare****Etoposid**

**Eposin** Nycomed, infusionskoncentrat 20 mg/ml

**Etopofos** Bristol-Myers Squibb, infusionssubstans 100 mg

**Exitop** Baxter, infusionskoncentrat 20 mg/ml, kapslar 25 mg, 50 mg, 100 mg

**Vepesid** Bristol-Myers Squibb, infusionskoncentrat 20 mg/ml, kapslar 50 mg, 100 mg

**Teniposid**

**Vumon** (licenspreparat)

**Vinblastin**

**Velbe** Lilly, pulver till injektionsvätska 10 mg

**Vindesin**

**Eldisine** Lilly, pulver till injektionsvätska 5 mg

**Vinkristin**

**Oncovin** Lilly, injektionsvätska 1 mg/ml

**Vincristine Pharmacia** Pharmacia, injektionsvätska 1 mg/ml

**Vincristine Faulding** Baxter, injektionsvätska 1 mg/ml

**Övriga cytostatika/cytotoxiska medel****Alemtuzumab**

**MabCampath** Schering Nordiska, konc till infusionsvätska 10 mg/ml

**Amsakrin**

**Amekrin** Pfizer, infusionskoncentrat I-II 75 mg/1,5 ml

**L-Asparaginas**

**Erwinase** Ipsen, injektionssubstans 10 000 IE

**Dakarbazin**

**Dacarbazine Medac** Medac, pulver till infusionsvätska 500 mg, 1 000 mg, pulver till injektions- och infusionsvätska 100 mg, 200 mg

**DTIC** Bayer, injektionssubstans 200 mg

**Imatinibmesylat**

**Glivec** Novartis, kapslar 100 mg

**Prokarbazin**

**Natulan** (licenspreparat)

**Rituximab**

**Mabthera** Roche, koncentrat till infusionsvätska 100 mg, 500 mg

**Immunsuppressiva medel****Azatioprin**

**Azatioprin NM Pharma** NM Pharma, tabletter 25 mg, 50 mg

**Imurel** GlaxoSmithKline, tabletter 25 mg, 50 mg

**Immunmodulation/celltillväxt m m****Cytokiner****Filgrastim (G-CSF)**

**Neupogen** Amgen, injektionsvätska 0,3 mg/ml

**Neupogen Novum** Amgen, injektionsvätska 0,6 mg/ml, 0,96 mg/ml

**Lenograstim (G-CSF)**

**Granocyte** Aventis Pharma, injektions substans I-II 13,4 milj IE, 33,6 milj IE = 0,263 mg

**Molgramostim (GM-CSF)**

**Leucomax** Novartis, injektions- och infusionssubstans 300 mikrog, injektionssubstans I-II 150 mikrog, 400 mikrog

**Erytropoietin, interferon****Darbepoetin alfa**

**Aranesp** Amgen, injektionsvätska i förfylld spruta 10 mikrog, 15 mikrog, 20 mikrog, 30 mikrog, 40 mikrog, 50 mikrog, 60 mikrog, 80 mikrog, 100 mikrog, 150 mikrog, 300 mikrog

**Erytropoietin (epoetin)**

**Eprex** Janssen-Cilag, injektionsvätska 2 000 IU/ml, 4 000 IU/ml, 10 000 IU/ml, 40 000 IU/ml

**NeoRecormon** Roche, injektionsvätska 1 000 IE, 2 000 IE, 3 000 IE, 5 000 IE, 6 000 IE, 10 000 IE, 20 000 IE

**NeoRecormon för Reco-Pen** Roche, pulver o vätska till injektionsvätska 10 000 IE, 20 000 IE, 60 000 IE

**NeoRecormon Multidos** Roche, pulver o vätska till injektionsvätska 50 000 IE, 100 000 IE

**Interferon alfa**

**Interferon Alfanative** BioNative, injektionsvätska 6 milj IE/ml

**IntronA** Schering-Plough, injektionsvätska 18, 30, 60 milj IU, pulver och vätska till injektionsvätska 1, 3, 5, 10 milj IU

**Roferon-A** Roche, injektionsvätska 3, 4,5 milj IE/ml, injektionsvätska i förfyllda sprutor 3, 4,5 milj IE/ml

**Övriga läkemedel****Anagrelid**

**Agrylin** (licenspreparat)

**Deferoxamin**

**Desferal** Novartis, pulver till injektions- och infusionsvätska 500 mg

**Talidomid**

**Talidomid** (licenspreparat)

**Tretinoin (all-trans vitamin A-syra)**

**Vesanoid** (licenspreparat)

**Läkemedel vid illamående****5-HT<sub>3</sub>-blockerare, kortikosteroider m fl**

Se kapitlet Palliativ vård, s 739.