

# AKUT MYELOISK LEUKEMI

## Landvinningar och utmaningar vid behandling av vuxna

**Intensifieringen av cytostatikabehandlingen vid akut myeloisk leukemi under senare år har förbättrat prognosen för yngre patienter. Utvecklingen tyder på att perifera hematopoetiska stamceller är på väg att ersätta benmärg vid både autologa och allogena transplantationer. En snabb ökning av antalet benmärgsdonatorer och förbättrad vävnadstypning ökar dessutom möjligheten att finna en obesläktad benmärgsdonator.**

**Återfall i oftast terapiresistent sjukdom är dock fortfarande ett stort problem. Forsök med immunstimulerande behandling och utvärdering av metoder att påverka cytostatikaresistens pågår.**

Uppkomsten av cancer är en flerstegsprocess, och vid leukemi sker en transformation av hematopoetiska stamceller. Olika typer av kromosomtranslokationer och andra kromosomskador är vanliga. Dessa påverkar gener för olika faktorer, exempelvis transkriptionsfaktorer, som reglerar cellens tillväxt och differentiering.

### Epidemiologi

Akut myeloisk leukemi (AML) drabbar knappt 300 personer årligen i Sverige. Män insjuknar något oftare, och den åldersspecifika incidensen visar i likhet med de flesta andra tumörer en exponentiell ökning efter 40 års ålder. Hos de allra flesta patienter med

AML kan man ej finna någon genes till sjukdomen. Accepterade riskfaktorer är exponering för lösningsmedlet bensen och för joniserande strålning samt cytostatikabehandling med så kallade alkylterande medel (t ex melfalan, cyklofosfamid och busulfan). På senare år har även en ökad leukemirisk noterats efter behandling med etoposid, ett cytostatikum som interagerar med topoisomeras II [1]. En ökad AML-utveckling ses tidigare (ca 1–3 år) efter etoposidbehandling än efter behandling med alkylterande medel (5–6 år) och är kopplad till deletioner på kromosom 11 engagerande den s k MLL (mixed lineage leukemia)-genen. Deletion av MLL-genen leder till bristande utmognad av hematopoetiska celler in vitro [2]. Vidare ses en ökad risk för AML vid vissa genetiska eller familjära sjukdomstillstånd såsom Downs syndrom och Fanconis anemi. En ökad leukemirisk har rapporterats inom vissa yrkesgrupper samt efter exponering för olika lösningsmedel, kemikalier, pesticider och elektromagnetisk strålning. Emellertid har dessa studier ofta metodologiska brister och resultaten är inte entydiga [3].

### Symtom och laboratoriefynd

Patienter med AML kan ha olika symtom som leder till kontakt med sjukvården. De flesta av dessa beror på infiltration och expansion av leukemiska celler i benmärgen och, sekundärt till detta, anemi, trombocytopeni och granulocytopeni. En del patienter kan ha haft symtom under några månader i form av trötthet, svaghet och eventuellt subfebrilitet. Många har dock en ganska kort sjukhistoria med infektioner (sårinfektioner, övre luftvägsinfektioner) som första symtom. Trombocytopeni kan ge blödningssymtom i form av hudblödningar, näsblod, slemhinneblödningar och hos kvinnor ökade menstruationsblödningar.

Lymfkörtelförstoring är relativt sällsynt vid AML men förekommer vid akut myelomonocyt- och monocytleukemi. Cirka en tredjedel av patienterna har palpabel mjält- eller leverförstoring vid diagnos. Ömhet i skelettet eller smärtor orsakade av den expanderande benmärgen ses hos en del patienter. Pa-

tienter med leukocytos har oftast en stor andel blaster i perifert blod. Många patienter har dock normalt eller litet antal vita blodkroppar och kan sakna blaster i perifert blod. Oftast ses dock hos dessa patienter en uttalad granulocytopeni.

### Diagnostik

Grundvalen för diagnosen AML är undersökning av benmärgsutstryk och histologiska snitt från »benmärgskula» (aspirationsbiopsi) eller grovnålsbiopsi. AML-fallen indelas baserat på leukemicellernas morfologi i åtta subtyper, French-American-British (FAB) grupp M0–M7, och avgränsas från akut lymfatisk leukemi med hjälp av morfologi, detektion av specifika enzymer (enzymcytokemiska färgningar) och monoklonala antikroppar mot olika differentieringsantigener på cellytan (immunfenotypning med FACS, fluorescensaktiverad cellsorterare). Immunfenotypundersökningar har lett till en förfining av diagnostiken och är ett viktigt hjälpmedel för att diagnostisera ovanliga subtyper av AML såsom erytroleukemi (M6), akut megakaryocytleukemi (M7) och minimalt differentierad AML (M0).

Baserat på FACS-analys och enzymcytokemi ses numera relativt ofta s k blandade leukemier (bifenotypisk eller bilinjär). Bifenotypisk leukemi innebär att leukemicellerna på sin yta har differentieringsantigener från både den myeloiska och den lymfatiska cellinjen. Vid bilinjär leukemi ses skilda leukemicellspopulationer med olika linjetillhörighet.

Cytogenetisk undersökning, med analys av tumörceller i metafase, ingår i primärutredningen vid AML. Ungefär 70 procent av patienterna med primär AML uppvisar kromosomala avvikelser vid diagnos, medan nära 90 procent av patienterna med s k sekundär AML, dvs AML som utvecklas efter tidigare cytostatikabehandling eller tidigare hematologisk sjukdom såsom myelodysplastiskt syndrom, uppvisar sådana avvikelser [4]. Här dominerar framförallt monosomi av kromosom 5 och 7, deletion av dessa kromosomers långa armar (5q-, 7q-), trisomi 8 samt deletioner av långa armen på kromosom 11. Det se-

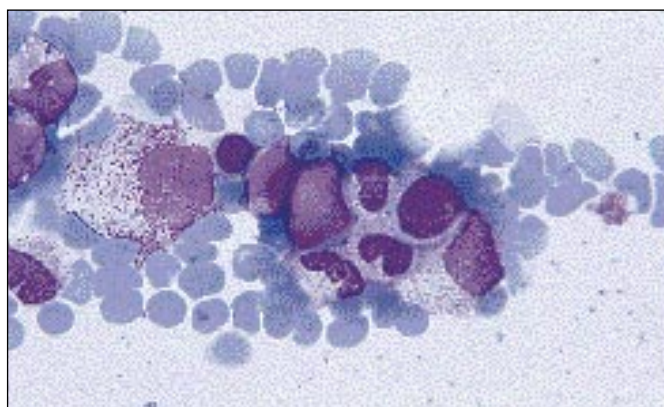
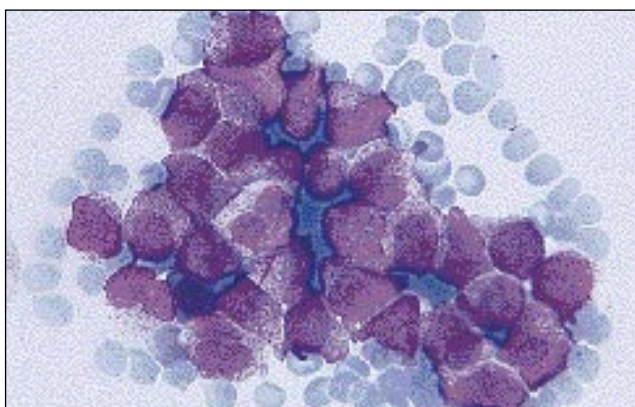
### Författare

ASTRID GRUBER

docent, biträdande överläkare

MAGNUS BJÖRKHOLM

professor, verksamhetschef; båda vid kliniken för hematologi och infektion, Karolinska sjukhuset, Stockholm.



**Figur 1.** Benmärgsutstryk från en patient med akut promyelocytleukemi vid diagnos (vänstra bilden) då 78 procent av cellerna i benmärgen utgjordes av promyelocyter, och efter 6 veckors per oral behandling med tretinoin då patienten normaliserat sina perifera blodvärden och var i komplett remission (högra bilden).

nare ses hos ca 70 procent av patienterna med etoposidassocierad AML. Andra vanliga kromosomförändringar är t(8;21) hos ca 18 procent av patienterna med AML M2, t(15;17) vid AML M3, inversion 16 vid AML M4 och t(9;11) vid AML M5. Kromosomförändringar har diagnostisk men framförallt prognostisk betydelse och påverkar idag till varierande del behandlingsvalet.

Allt oftare kombineras den konventionella cytogenetiska undersökningen med nyare metoder som med större känslighet kan detektera kromosomförändringar. Exempelvis DNA-analys med Southern blot, polymeraskedjereaktionsteknik (PCR) eller fluorescerande in situ-hybridisering (FISH) och mRNA-analys med reversed transcription PCRrtPCR).

### Prognostiska faktorer

Incidensen av AML stiger således med ökande ålder. Drygt hälften av patienterna i Sverige är vid insjuknandet över 70 år. Att uppnå så kallad komplett remission (CR, se nedan) efter en eller högst två cytostatikabehandlingar är en avgörande prognostisk faktor [5]. Senare remissioner är förenade med en hög recidivfrekvens troligtvis beroende på större mängd kvarvarande leukemiceller efter avslutad behandling. Remissionsfrekvensen minskar med stigande ålder hos patienten [6]. Med intensiv induktionsbehandling når idag 70–80 procent av patienter med AML under 60 år en CR medan motsvarande siffra för de äldre patienterna är 30–50 procent [7-9]. Patienter med sekundär AML svarar ofta dåligt på cytostatikabehandling och har följaktligen en dålig prognos.

Kromosomförändringar kopplade till ett sämre behandlingssvar är translo-

kationer involverande kromosom 11 band q23 samt deletioner av kromosom 5 och 7. Patienter med normal cytogenetik har generellt bättre prognos än de med kromosomförändringar, dock med undantag för inversion/deletion av kromosom 16, t(8;21) och t(15;17). Dessa är förenade med högre remissionsfrekvens och längre överlevnad (långtidsöverlevnad ca 50 procent) än patienter med normal cytogenetik [4, 10]. Kromosomförändringar som är kopplade till god prognos ses framförallt hos de yngre patienterna medan de som är kopplade till sämre prognos är överrepresenterade hos äldre.

### Induktionsbehandling

Målet för den initiala cytostatikabehandlingen vid AML är att uppnå komplett remission. Kriterierna för CR är grundade på morfologisk normalisering av benmärgen samt vanligen en normalisering av perifera blodvärden med en duration av minst fyra veckor. Med nyare metoder beskrivna ovan (molekylärmedicinsk metodik för att detektera kromosomförändringar och immunfenotypning) som har en högre känslighet än den morfologiska benmärgsundersökningen kan vi idag dock ofta upptäcka kvarvarande leukemiceller i en benmärg som uppfyller de morfologiska kriterierna för CR. Detta kommer troligtvis att innebära att CR-begreppet snart kommer att skärpas.

Under 1960-talet var kompletta remissioner sällsynta vid behandling av AML. Under de senaste två decennierna har hörnstenarna i induktionsbehandlingen varit cytarabin (ara-C) kombinerat med ett antracyklin (framförallt daunorubicin). Denna typ av behandling har givit en CR-frekvens på ungefär 50–65 procent i oselektade patientmaterial.

Recidivfrekvensen är dock hög och därför har man under senare år intensifierat induktionsbehandlingen. Högre doser, nya antracykliner såsom idarubicin och antracendionderivatet mitoxantron samt tillägg av ytterligare cytostatika såsom etoposid har förbättrat be-

handlingsresultaten [7, 8, 11-14]. De senare introducerade antracyklina har även breddat våra behandlingsmöjligheter eftersom patienter som inte svarar på initial behandling med daunorubicin ibland kan nå en CR exempelvis efter mitoxantronterapi.

Inom den mellansvenska leukemigruppen har en regim innehållande mitoxantron, högdos ara-C och etoposid prövats med framgång [9].

### Cytostatikaresistens

Ett flertal olika mekanismer för cytostatikaresistens har identifierats i experimentella system. Exempel på sådana är minskning eller förändrad funktion av topoisomeras II, ökning av glutathiontransferaser och ökad transport av cytostatika ur cellerna. Det senare medieras av transportproteiner såsom P-glukoprotein (kodat av *mdr1*-genen; av multiple drug resistance, MDR), multidrug resistance associated protein (Mrp) och lung resistance protein (Lrp) [15, 16]. Resistens orsakad av ökad uttransport har rönt stort intresse eftersom denna kan hämmas med hjälp av olika så kallade resistensmodifierare. Exempel på sådana är kalciumflödeshämmare och cyklosporiner. En del lovande resultat finns från små studier där man givit resistensmodifierare tillsammans med cytostatikabehandling [17], och ett flertal studier pågår nu för att klarlägga dessa medels effekt.

I analogi med den framgång man haft med att förutsäga bakteriers känslighet för olika antibiotika genom testning in vitro har olika metoder utvecklats för testning av tumörcellers cytostatikakänslighet. Metoderna har generellt större tillförlitlighet då det gäller att förutsäga resistens än i fråga om känslighet för cytostatika. Prospektiva studier där man använt testresultaten för att skräddarsy behandling vid AML saknas ännu.

### Akut promyelocytleukemi

Akut promyelocytleukemi (M3) utgör 5–15 procent av samtliga AML-fall och förekommer betydligt oftare hos

yngre än hos äldre patienter [10]. Dessa patienter drabbas oftare än andra av blödningskomplikationer beroende på att de förutom trombocytopeni också ofta har en intravasal fibrinolys. Translokationen mellan kromosom 15 och 17, som kännetecknar akut promyelocytleukemi, innebär att delar av promyelocytgenen på kromosom 15 translokeras till genen för retinsyra-receptorn  $\alpha$  på kromosom 17. Detta medför en blockering av differentieringen till granulocyter och monocyter resulterande i en ackumulering av promyelocyter.

Sedan relativt länge har det varit känt att man med hjälp av tretinoin kan få promyelocyterna i en cellinje att mogna ut till granulocyter. Behandling med peroralt tretinoin tillämpas sedan slutet av 1980-talet och ger en morfologisk komplett remission hos en majoritet av patienter med promyelocytleukemi efter en behandlingsperiod på 4–6 veckor (Figur 1) [18]. Behandlingen ger ingen benmärgsaplasi, och blödningsproblemen som är associerade med akut promyelocytleukemi minskar snabbt under induktionsbehandlingen. Tretinoinbehandling vid akut promyelocytleukemi är den första väletablerade modellen för differentieringsterapi vid tumorsjukdom vilken också avsevärt har förbättrat prognosen för dessa patienter [19]. För att remissionen ska bli bestående måste dock kombinationsbehandling med cytostatika ges.

### Tillväxtfaktorer

Hematopoetiska tillväxtfaktorer stimulerar proliferationen av hematopoetiska progenitorceller. Granulocyt- och granulocyt- makrofagkolonistimulerande faktor (G- och GM-CSF) ökar celldelningen och cytotatikakänsligheten hos leukemiceller in vitro [20]. G- och GM-CSF har givits i samband med cytotatikabehandling av AML för att rekrytera leukemiska celler till aktiv delning och därmed öka känsligheten för cytotatika. Dock har man i dessa studier ej kunnat påvisa bättre terapiefekt mätt som andelen kompletta remissioner [21]. De flesta studier talar dock för att både G- och GM-CSF givet efter avslutad cytotatikabehandling förkortar neutropeniperioden, som brukar variera mellan 14 och 21 dagar, med 1–5 dagar, och i en del av dessa har man även sett en minskning av infektionskomplikationer och infektionsrelaterade dödsfall under induktionsbehandlingen [22, 23].

Långdragen transfusionskrävande trombocytopeni är ofta ett problem efter cytotatikabehandling, framförallt hos patienter som fått upprepade behandlingar. Megakaryocyte growth and differentiation factor (MGDF, trombo-poetin) har nyligen klonats och börjat

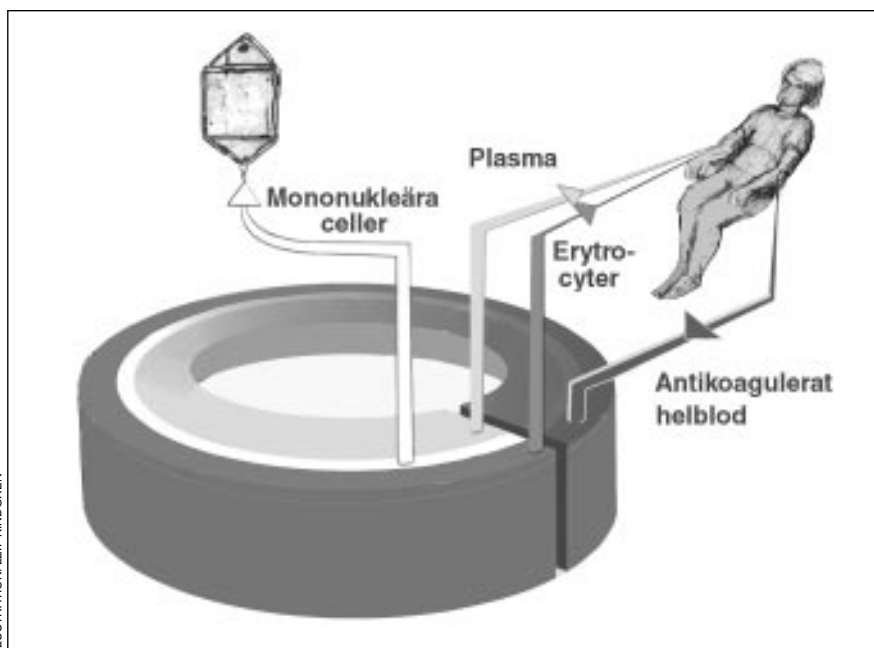


ILLUSTRATION: LEIF KINDGREN

**Figur 2.** Princip för skörd av perifera hematopoetiska stamceller. Blodets komponenter separeras efter storlek och densitet genom centrifugering. Den mononukleära fraktionen i vilken stamcellerna ingår samlas i påsar.

användas i kliniska studier. Trombo-poetin ökar antalet megakaryocyter i benmärgen och antalet trombocyter hos icke cytotatikabehandlade patienter. Studier pågår för att utröna om även trombocytopeniperioden efter cytotatikabehandling kan förkortas.

### Konsolideringsbehandling

Av de patienter med AML som är yngre än 60 år kan idag 70–80 procent behandlas till CR. Behandlingsresultaten har således förbättrats men flertalet av de patienter som når CR återfaller i sin sjukdom. Den största kliniska utmaningen är således att förhindra sjukdomsåterfall. Utvecklingen de senaste åren har gått mot att ge ett fåtal dosintensiva konsolideringsbehandlingar och ifrån tidigare regimer som innebär att upprepade behandlingar med lägre doser gavs under lång tid [24, 25].

De flesta centra idag brukar även efter en mycket intensiv induktionsbehandling rekommendera 2–4 konsolideringskuror innehållande ara-C, ett antracyklin och eventuellt ytterligare cytotatika.

### Autolog stamcellstransplantation

Hematopoetiska stamceller (CD34-positiva celler) kan ge en återväxt av benmärgen i samtliga hematopoetiska linjer efter ablativ behandling [26]. Detta utnyttjas för att ytterligare intensifiera konsolideringsbehandlingen. Vid autolog transplantation ges en kraftig antileukemisk behandling, av samma typ som konditioneringsbehandlingen vid

allogen transplantation, följt av infusion av autologa stamceller. Dessa skördas då patienten är i CR antingen från patientens benmärg med multipla aspirationer eller med leukaferes från perifert blod (Figur 2). Stamceller mobiliseras från benmärgen till perifert blod i återhämtningsfasen efter cytotatikabehandling och deras antal ökas ytterligare om behandling ges med G- eller GM-CSF. Majoriteten av autologa transplantationer utförs idag med återgivning av stamceller skördade från perifert blod. Recidivfrekvensen är högre efter autologtransplantation än efter allogentransplantation. Den sjukdomsfria överlevnaden i olika studier varierar mellan 25 och 60 procent [27, 28]. En orsak till den högre recidivfrekvensen efter autologtransplantation är avsaknad av så kallad graft versus leukemia(GVL)-effekt, eller antileukemiefekt, som ses efter allogentransplantation, och som innebär att donatorcellerna har en antileukemisk effekt mot kvarvarande leukemiceller hos mottagaren. Förmodligen är det en rad mekanismer involverade i detta svar, som är kopplat till, men ej identiskt med, transplanterat kontra värd-sjukdom (GVHD) där donatorcellerna reagerar immunologiskt på mottagarens normala celler [29].

### En annan förklaring

Ytterligare en förklaring till recidiven är att det bland de återgivna cellerna kan finnas kvarvarande klonogena leukemiceller. Med hjälp av vektorer (framförallt retrovirus) har man kunnat märka remissionsmärg vid AML med olika genmarkörer. Såväl normal hematopoies som eventuella kvarvarande leukemiceller i aktiv cellcykel fas blir

**ANNONS**

**ANNONS**

märkta. Patienter som efter högdosbehandling återfått denna genmärkta benmärg har i vissa fall utvecklat recidiv uttryckande denna markör vilket talat för att återfallet involverat celler från den reinfunderade benmärgen [30]. I en nyligen publicerad genomgång av 74 patienter som autologtransplanterats i första CR fann man att risken för recidiv var betydligt högre hos patienter vars benmärg skördats efter en konsolideringsbehandling än hos patienter som fått två eller fler konsolideringsbehandlingar före benmärgsskörden [27]. Även detta stöder att recidiv kan komma från kvarvarande klonogena leukemiceller i återinfunderad märg.

Komplikationsrisken vid autolog transplantation är dock betydligt lägre än vid allogen transplantation, och den transplantationsrelaterade mortaliteten är mindre än 5 procent. Strategier för att minska recidivrisken efter autolog transplantation är att förbättra högdosbehandlingen, försöka rensa transplantatet från leukemiceller in vitro och att ge immunterapi efter transplantationen.

Det finns en rad olika metoder för rensning av hematopoetiska stamceller in vitro. I Frankrike har man inkuberat de skördade benmärgscellerna med cytostatika (hydroxycyklofosfamid). Vissa data talar för en lägre återfallsrisk hos patienter som fått benmärg rensad på detta sätt [31]. Vid autolog transplantation vid andra maligna sjukdomar kan stamcellerna rensas från tumörceller genom att de CD34-positiva cellerna rensas fram med hjälp av monoklonala antikroppar. Den metoden är dock ej tillämplig vid AML, eftersom CD34-positiva celler ingår i den leukemiska klonen.

När högdosbehandling följt av autolog transplantation vid AML skall sättas in är omdiskuterat. I en stor randomiserad studie tyder resultaten på att autolog transplantation i första remission hos unga patienter ger bättre behandlingsresultat än konventionell konsolideringsbehandling [32], medan resultat från andra studier, som hittills presenterats endast i sammanfattad form, talar för att resultaten är likvärdiga. Vissa centra rekommenderar autolog transplantation till samtliga patienter, med en övre åldersgräns kring 60 år, med AML i första CR och som saknar syskondonator. Andra centra autologtransplanterar endast patienter i första CR med så kallade högriskkriterier, och övriga transplanteras först efter ett recidiv och uppnådd andra CR.

### **Allogen benmärgstransplantation**

Allogen benmärgstransplantation (BMT) har använts kliniskt i 25 år.

Emellertid råder det fortfarande viss osäkerhet kring när denna behandling skall äga rum. Den sjukdomsfria överlevnaden efter transplantation i första CR med benmärg från ett HLA(humant leukocytantigen)-kompatibelt syskon är 40–60 procent [32]. Den förbättrade överlevnaden under senare år beror huvudsakligen på en minskad transplantationsrelaterad dödlighet. Detta beror framförallt på en bättre kontroll av akut GVHD genom ciklosporin- och metotrexatterapi samt en förbättrad diagnostik och behandling av infektiösa komplikationer. Emellertid tycks återfallsfrekvensen i AML efter allogen BMT vara tämligen oförändrad över åren (ca 20 procent).

En minoritet av de patienter för vilka en allogen benmärgstransplantation kan övervägas (yngre än ca 50–55 år) har en passande syskondonator. Antalet registrerade benmärgsdonatorer i världen ökar dock snabbt och är totalt idag ca 3 miljoner, därav 40 000 i det svenska Tobiasregistret. Mortaliteten vid s k MUD (matched unrelated donor)-transplantation har varit högre än vid transplantation från syskon framför allt på grund av en högre frekvens av svår GVHD. Genom förbättrade metoder för vävnadstypning (DNA-typning) har dock resultatet förbättrats avsevärt.

En snabb utveckling sker nu mot transplantation av allogena perifera blodstamceller. Stamceller samlas genom leukafes efter det att donatorn behandlats med G-CSF under ungefär fyra dagar. I vissa situationer kan navelsträngsblod, som innehåller en hög andel stamceller övervägas som källa för hematopoetiska stamceller vid allogen transplantation. Denna stamcellskälla har på grund av det relativt låga antalet isolerade stamceller hittills huvudsakligen använts vid transplantation på barn. Metoder för att expandera stamceller in vitro är dock under utveckling och så småningom kan även denna stamcellskälla vara aktuell för vuxna mottagare. Cellbanker med vitalfrysta stamceller från navelsträngsblod är under uppbyggnad och kan bidra till att ytterligare öka andelen patienter som kan erbjudas allogen transplantation. På grund av lägre immunologisk kompetens ger transplantation med dessa stamceller mindre problem med GVHD.

På grund av den höga återfallsrisken vid AML rekommenderas allogen syskontransplantation av de flesta för patienter med AML i första kompletta remission under 45–55 års ålder. Patienter med kromosomförändringar som är kopplade till god prognos transplanteras dock oftast först efter ett eventuellt recidiv. Transplantation med märg eller perifera stamceller från obesläktad gi-

vare kan övervägas hos patienter med mycket hög risk för recidiv, exempelvis patienter i en andra CR.

### **Understödjande behandling**

Behandling med höga doser cytostatika ger pancytopeni under varierande tidsperioder och övergående skador på mun- och tarmslemhinnan. Under denna period drabbas majoriteten av patienterna av bakteriell sepsis, och om pancytopeniperioden blir långvarig ökar även risken för invasiva svampinfektioner med *Candida*-species, *Aspergillus* och *Pneumocystis carinii*. En fruktad komplikation är CMV(cytomegalovirus)-infektion som ses framförallt hos allogentransplanterade patienter. Den behandlingsrelaterade morbiditeten och mortaliteten hos patienter med AML har under senare år reducerats avsevärt genom förbättringar i den understödjande behandlingen bestående av erytrocyt- och trombocyttransfusioner, parenteral nutrition samt tidigdiagnostik och bred antibiotikabehandling av bakteriella infektioner. För behandling av svampinfektioner har vi fått tillgång till nya och effektivare läkemedel såsom liposomalt amfotericin B och flera olika triazolderivat.

### **Immunmodulerande behandling**

Vid allogen BMT är således anti leukemieffekten viktig för att bibehålla remission. Mottagare som fått benmärg från en identisk tvilling, och följaktligen ej utvecklar någon GVHD, har en högre recidivfrekvens än mottagare av märg från annat syskon. T-cellsrening av benmärg före allogen transplantation minskar graden av GVHD men ökar recidivfrekvensen [29]. I vissa fall kan även ett hotande recidiv hos en allogentransplanterad patient behandlas framgångsrikt genom infusion av lymfocyter från donatorn, vilket ger en ökning av antileukemieffekten [33].

Man har försökt använda immunologiska mekanismer för att kontrollera eller avdöda kvarvarande leukemiceller också efter autolog transplantation och konsolidering med kemoterapi. Interleukin-2 är ett cytokin som aktiverar T- och NK-celler både in vitro och in vivo, och en klar antileukemisk effekt har beskrivits hos vissa patienter [34]. Studier pågår för att utvärdera om behandling med interleukin-2 kan minska antalet recidiv vid AML.

### **Upptäckt av minimal kvarvarande tumör**

Som framförts ovan ges konsolideringsbehandling, inkluderande benmärgstransplantation, till patienter som uppnått CR. Detta görs för att eliminera kvarvarande leukemiceller vilka ligger under gränsen för detektion vid konven-

tionell morfologisk undersökning av benmärgen (mindre än 5 procent). Det finns ett stort behov av bra metoder för att upptäcka kvarvarande leukemiceller som ligger under denna nivå, s k minimal residual disease (MRD). Med hjälp av nya metoder kan kvarvarande tumör-celler och behandlingseffekter studeras bättre och förestående recidiv kan upptäckas tidigare. En europeisk arbetsgrupp har bildats för standardisering, värdering och utveckling av metoder för bestämning av MRD. För patienter med cytogenetiska avvikelser kan molekylärmedicinska metoder såsom rTPCR, FISH och Southern blot-analys användas idag eller inom en snar framtid. Genom immunfenotypning med monoklonala antikroppar kan leukemiska blaster, som ofta uttrycker kombinationer av antigener som ej ses hos normala celler, detekteras även om andelen är mindre än 1 av 10<sup>4</sup> normala celler. Ökad kunskap om betydelsen av MRD, dvs i vilka situationer MRD kommer att leda till ett recidiv, kommer förhoppningsvis att kunna användas för att optimera behandlingen, dvs identifiera patienter med hög respektive låg risk för recidiv.

### Behandling av AML hos äldre

Cirka 75 procent av patienterna med AML är över 60 år. De förbättringar av behandlingsresultaten som uppnåtts under senare år med intensifiering av cytostatikabehandlingen samt behandling med autolog och allogen transplantation gäller endast de yngre patienterna. Den intensiva cytostatikabehandling som ges till unga patienter leder hos äldre till oacceptabel toxicitet och komplikationer. Faktorer associerade med låg CR-frekvens och dålig prognos förekommer oftare hos gamla patienter än hos unga (sekundär AML, prognostiskt ogynnsamma kromosomförändringar, uttryck av mdr1-genen). Förekomst av andra sjukdomar och generellt sämre organfunktioner komplicerar också behandlingen. Patienter i gott allmäntillstånd behandlas oftast med cytostatikaregimer med målsättningen att uppnå en CR. Hos de ca 40 procent av patienterna (mindre än 10 procent hos patienter över 75 år) som uppnår CR blir durationen av denna oftast kort (mindre än 1 år) med ett fåtal långtidsöverlevande. Patienter med ett dåligt allmäntillstånd ges oftast palliativ behandling med exempelvis cytostatika i lågdos.

### Sammanfattning

Behandlingsresultaten av yngre patienter med AML har förbättrats under de senaste tjugo åren framförallt genom intensifiering av cytostatikabehandlingen, inkluderande autolog och allogen stamcells-/benmärgstransplanta-

tion. Majoriteten av patienterna med AML är dock över 60 år, har oftast en mer svårbehandlad leukemi än unga patienter och kan av toxicitetsskäl ej behandlas lika intensivt.

Den behandlingsrelaterade mortaliteten har reducerats med förbättrad understödande behandling i form av hematopoetiska tillväxtfaktorer, infektionsbehandling och vid allogen transplantation GVHD-profylax. Behandlingsrefraktär sjukdom och recidiv är dock fortfarande stora problem. Introduktionen av nya cytostatika med andra angreppspunkter och en bättre identifiering av de hematopoetiska tillväxtfaktorernas plats kommer förhoppningsvis att bidra till en förbättrad terapi vid denna sjukdom. I framtidsperspektivet ses stora möjligheter att med modern molekylärmedicinsk teknik upptäcka kvarvarande tumör-celler och även att på olika sätt kunna reducera dessa både in vivo och in vitro.

### Referenser

- Pui CH, Relling MV, Rivera GK, Hancock ML, Raimondi SC, Heslop HE et al. Etoposidphyllotoxin-related acute myeloid leukemia: a study of 35 cases. *Leukemia* 1995; 9: 1990-6.
- Heim S, Mitelman F. Cytogenetic analysis in the diagnosis of acute leukemia. *Cancer* 1992; 70: 1701-9.
- Baudard M, Marie JP, Cadiou M, Viguié F, Zittoun R. Acute myelogenous leukaemia in the elderly: retrospective study of 235 consecutive patients. *Br J Haematol* 1994; 86: 82-91.
- Berman E, Heller G, Santorsa J, McKenzie S, Gee T, Kempin S et al. Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991; 77: 1666-74.
- Björkholm M, Liliemark J, Gahrton G, Grimfors G, Gruber A, Hast R et al. Mitoxantrone, etoposide and ara-C vs doxorubicin-DNA, ara-C, thioguanine, vincristine and prednisolone in the treatment of patients with acute myelocytic leukemia. A randomized comparison. *Eur J Haematol* 1995; 55: 19-23.
- Dastugue N, Payen C, Lafage-Pochitaloff M, Bernard P, Leroux D, Hugué-Rigal F et al. Prognostic significance of karyotype in de novo adult acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1995; 9: 1491-8.
- Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Szer J, Gillett A, Joshua D et al. Randomized trial of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; 87: 1710-7.
- Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, Matthews JP, Todd D, Cobcroft R et al. Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1990; 75: 27-32.
- Xu D, Knaust E, Pisa P, Palucka K, Lundeberg L, Areström I et al. Levels of mdr1 and mrp mRNA in leukaemic cell populations from patients with acute myelocytic leukaemia are heterogeneous and inversely correlated to cellular daunorubicin accumulation. *Br J Haematol* 1996; 92: 847-54.
- List AF, Spier C, Greer J, Wolff S, Hutter J, Dorr R et al. Phase I/II trial of cyclosporine

as a chemotherapy-resistance modifier in acute leukemia. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1652-60.

- Huang ME, Ye YI, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhou L et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988; 72: 567-71.
- Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, Bennett JM, Paietta E, Hayes FA et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (>55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the eastern cooperative oncology group (E1490). *Blood* 1995; 86: 457-62.
- Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994; 331: 896-903.
- Brenner MK, Rill DR, Holladay MS, Heslop HE, Moen RC, Buschle M et al. Gene marking to determine whether autologous marrow infusion restores long-term haemopoiesis in cancer patients. *Lancet* 1993; 342: 1134-7.
- Mehta J, Powels R, Singhal S, Horton C, Tait D, Milan S et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: identification of modifiable prognostic factors. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 499-506.
- Imrie K, Dicke KA, Keating A. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Stem Cells* 1996; 14: 69-78.
- Brenner MK, Rill DR, Moen RC, Krance RA, Mirro J Jr, Anderson WF et al. Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation. *Lancet* 1993; 341: 85-6.
- Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, DeWitte T, Labar B, Resegotti L et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 217-23.
- Slavin S, Naparstek E, Nagler A, Ackersstein A, Samuel S, Kapelushnik J et al. Allogeneic cell therapy with donor peripheral blood cells and recombinant human interleukin-2 to treat leukemia relapse after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 2195-204.
- Meloni G, Foa R, Vignetti M, Guarini A, Fenu S, Tosti S et al. Interleukin-2 may induce prolonged remission in advanced acute myelogenous leukemia. *Blood* 1994; 84: 2158-63.