

## Akutt lymfatisk levkemi

Med. avd. A, Hematologisk seksjon, Rikshospitalet

T. norske Lægeforen. 1969, 89, 92-94.

Akutt lymfatisk levkemi utgjør minst 80 % av alle akutte levkemier i barnealderen, men bare 20 % eller mindre av de akutte levkemier i voksen alder. Ved akutte lymfatiske levkemier er benmargen cellerik og fullstendig dominert av lymfoblaster. (Ved akutt myelogen levkemi finner man derimot i mange tilfelle pancytopeni med 5–10 % myeloblaster i benmargen og snakker om «5 eller 10 % levkemier».)

Akutte lymfatiske levkemier reagerer midlertidig godt på behandling, i motsetning til de akutte myelogene levkemier som praktisk talt ikke svarer på behandling.

Akutte lymfatiske levkemier i barnealderen reagerer bedre på behandling enn akutte lymfatiske levkemier i voksen alder. Freireich og medarbeidere (1) fant at 45 pasienter i alderen 5–14 år hadde «median survival» på 11½ måned, mens 26 pasienter over 20 år hadde en «median survival» på 3 måneder, regnet fra diagnose til døden. Syv pasienter i alderen 15–19 år hadde en «median survival» på 6 måneder.

### A. Induksjon av remisjon

Av figur 1 sees at vi bruker 3 midler i kombinasjon. De gir remisjon i 80–90 % av tilfellene ved første gangs behandling.

1. *Transfusjoner*. Det er gjentatte ganger vist at transfusjoner, fortrinnsvis med nytappet blod, kan gi spontan remisjon ved akutt levkemi. De fleste pasienter med akutt levkemi har anemi, og vi pleier å transfundere dem hver eller hver annen dag inntil Hb. kommer opp til ca. 90 %.

2. *Prednison*: 40 mg pr. m<sup>2</sup> overflate daglig (delt på 4 doser) i 3 uker. Deretter trappes dosen ned til 0 i løpet av 4. uke (fig. 1 og 2, tab. 1).

3. *Vincristine* (= Oncovin «Lilly & Co.», tørrampuller på 1 og 5 mg. Preparatet er ikke registrert i Norge ennå): 2 mg pr. m<sup>2</sup> overflate intravenøst én gang pr. uke. Som regel kommer det full remisjon innen den uken som følger 3. injeksjon. Full remisjon innebærer at det skal være <5 % blaster i margen, ingen blaster i perifert blod, og Hb. prosent, antall nøytrofile granulocytter og platetall må være normalt eller nær normalt (3). Hvis der ikke er kommet full remisjon i løpet av den uken som følger 3. Oncovin-injeksjon, gir vi en 4. og siste injeksjon.

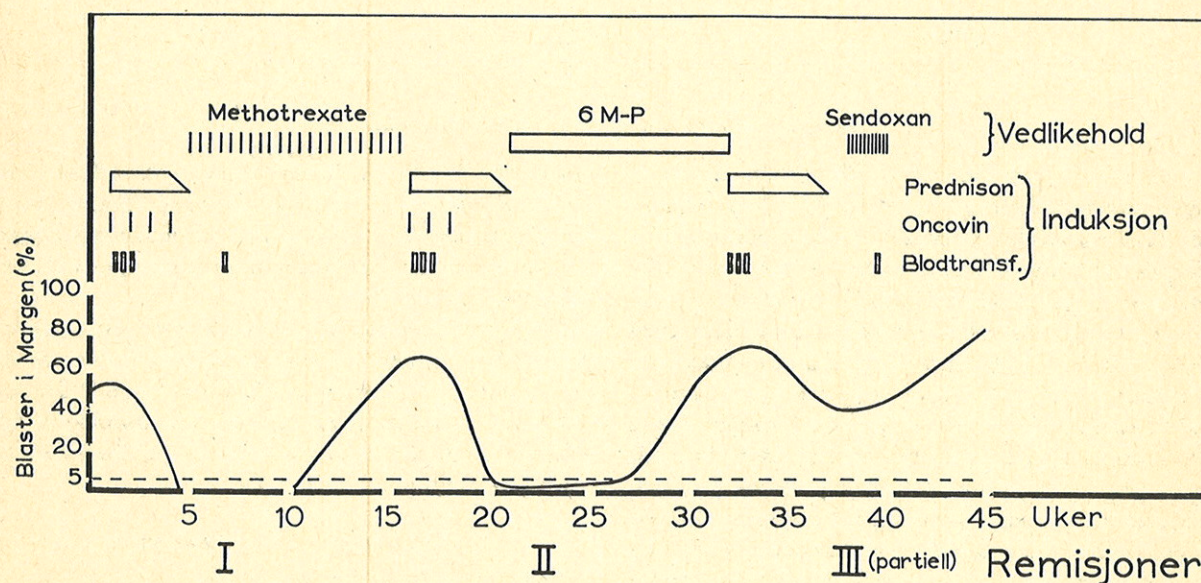


Fig. 1.

Behandling av akutt lymfatisk levkemi.



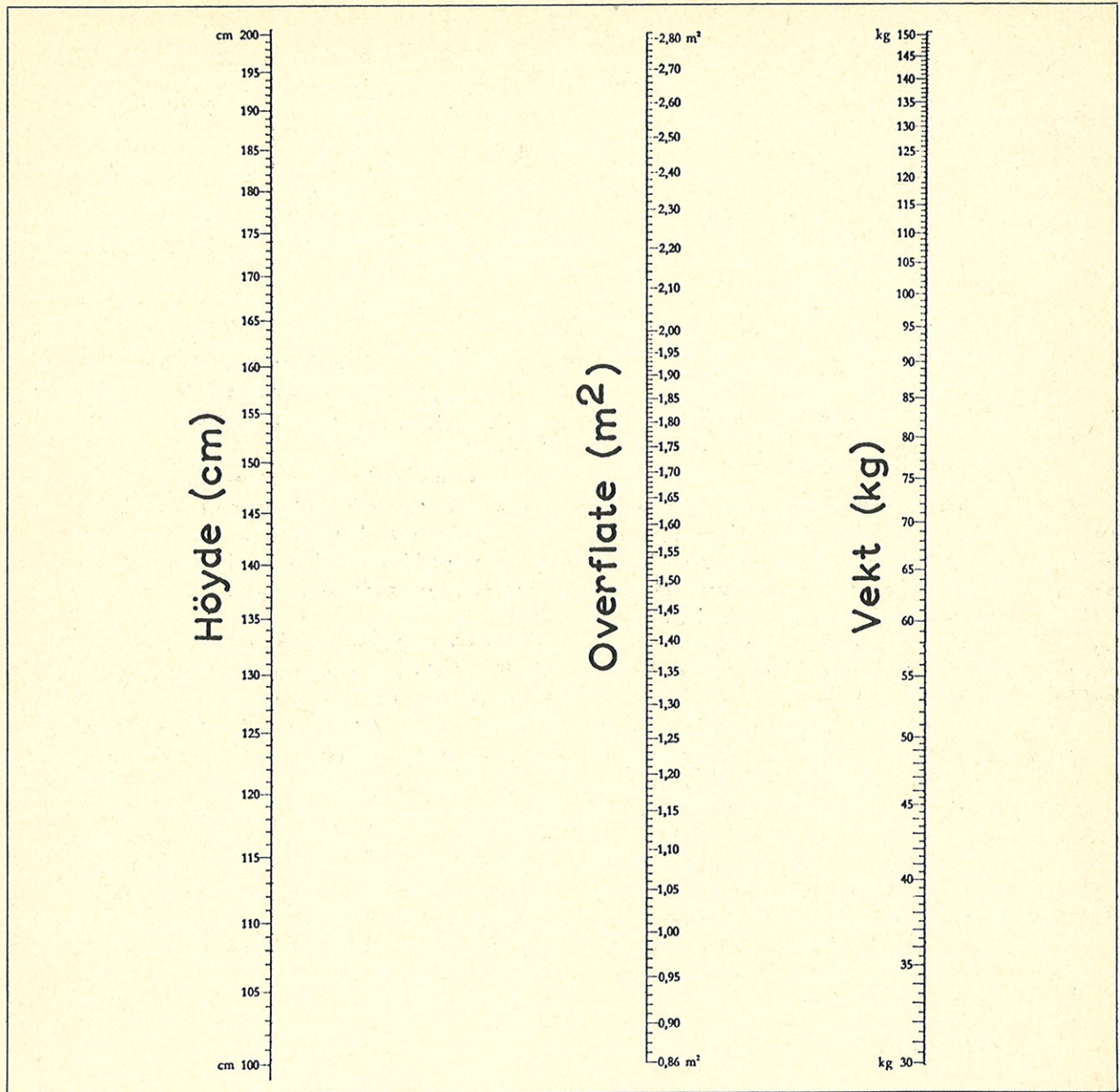


Fig. 2.

Beregning av kroppsoverflate ut fra høyde og vekt.

I forbindelse med Oncovin-medikasjonen er det 3 komplikasjoner å være på vakt mot: 1) Preparatet er meget lokalirriterende og må derfor ikke komme utenfor åreveggen. Vi pleier derfor å starte en intravenøs saltvannsinfusjon og injiserer Oncovin i slangen. 2) En del av pasientene får colon-obstipasjon med plagsomme kolikksmerter. For å forebygge dette må tarmfunksjonen passes nøye i de 3–4 ukene pasienten får Oncovin. Voksne pasienter får 1 spisesje loppefrø 2 ganger daglig med et stort glass saft. Hvis dette ikke er tilstrekkelig til å holde avføringen i orden, får de magnesium peroxyd, 1 teskje utrørt i vann, og eventuelt et høyt klystér med 1–2 liter saltvann. 3) Achilles- og patellarreflekser forsvinner etter en eller to Oncovin-sprøyter som uttrykk for preparatets neurotoksisitet. Samtidig vil pasientene føle en viss nummenhet i fingertuppene og tærne. Oncovinets neurotoksisitet er grunnen til at vi ikke gir mer

enn 4 sprøyter for å inducere remisjon, og ved neste residiv ikke mer enn 3 Oncovin-injeksjoner. Ingen pasient får derfor mer enn tilsammen 7 Oncovin-injeksjoner. (Pasienter som får flere Oncovin-injeksjoner, kan få svære polyneuritt-smerter.)

På grunn av Oncovinets toksisitet foretrekker noen å gi en kombinasjon av Prednison og 6-mercaptopurin (= Puri-Nethol «Burroughs-Wellcome & Co.») som initial remisjonsbehandling (4). Denne behandling er like effektiv hos barn (2). Om den også er det hos voksne, er ennå ikke kjent.

#### B. Vedlikehold av remisjon

I alt 3 prinsipper har vært brukt:

Sekvensmetoden — hvor man gir ett medikament inn-til det kommer tilbakefall.

Den cycliske metode — hvor man skifter preparat et-



Tabell 1  
Doserings av Oncovin og prednison etter legemsoverflate.

Overflate m <sup>2</sup>	Oncovin mg intravenøst/uke	Prednison mg per os/dag
1,81–2,30	4	80
1,31–1,80	3	60
0,81–1,30	2	40

ter en bestemt tid, f. eks. 3 måneder, selv om pasienten ennå er i remisjon.

Kombinasjonsmetoden — hvor man kombinerer to eller flere medikamenter på en gang.

Sekvensmetoden er enklere å gjennomføre og gir like gode eller bedre resultater (2), og vi har derfor holdt oss til den.

1. *Første remisjon* vedlikeholdes med Methotrexate («Lederle», tabletter på 2,5 mg. Preparatet er ennå ikke registrert i Norge). Vi begynner med å gi 15 mg pr. m<sup>2</sup> overflate fastende om morgnen 2 ganger pr. uke, f. eks. mandag og torsdag, og øker med 1 tablett pr. uke inntil 20 mg pr. m<sup>2</sup> overflate (ukedosen blir altså 40 mg pr. m<sup>2</sup>). Hvis det er mulig, øker vi dosen ytterligere inntil 30 mg pr. m<sup>2</sup> overflate 2 ganger pr. uke. Virkningen er sannsynligvis bedre jo høyere dose man gir, men bivirkninger i form av ulcerasjoner i munnen eller mavesmerter hindrer ofte doser over 20 mg pr. m<sup>2</sup>. Methotrexate kan også gis intramuskulært (tørrampulle på 5 og 50 mg), men virkningen er ikke bedre enn ved peroral medikasjon. Leukocytter og blodplater må telles 1–2 ganger pr. uke inntil pasienten er innstilt; senere klarer det seg med kontroll 1–2 ganger i måneden.

Hvis leukocytene faller under 2 000 pr. mm<sup>3</sup> eller blodplatene under 50 000 pr. mm<sup>3</sup>, må man midlertidig seponere Methotrexate inntil blodverdiene er kommet over disse grensene. Man fortsetter med den høyeste Methotrexate-dose pasienten kan tåle inntil der kommer residiv, manifestert ved kliniske symptomer: anemi, fallende blodplater og økning av blaster i perifert blod og benmarg. Når residivet kommer, institueres ny behandling med transfusjoner, prednison og Oncovin inntil ny komplett eller partiell remisjon.

2. *Annen remisjon* vedlikeholdes med 6-mercaptopurin (Puri-Nethol «Burroughs-Wellcome & Co.», tabletter på 50 mg) i en dose på 2½ mg pr. kg legemsvekt pr. dag, gitt i en enkelt dose fastende om morgnen. Man kontrollerer leukocytter og blodplater som ved Methotrexate og seponerer midlertidig hvis man kommer under de samme grenseverdier. Mens man med Methotrexate har fått en betydelig økt effekt ved å gi store doser 2 ganger i uken, finner man ikke en slik økt effekt ved å gi Puri-Nethol 2 ganger i uken (2).

3. *Tredje remisjon*: Når der kommer residiv under Puri-Nethol-behandling, gir man transfusjon og prednison i vanlige induksjonsdoser. Man gir ikke Oncovin, fordi ingen pasient bør få mer enn 7 Oncovininjeksjoner. Hvis der ikke kommer remisjon på transfusjoner og pred-

nison, kan man gi Sendoxan («Pharmacia», tørrampulle på 100 mg, 200 mg eller 500 mg) intramuskulært i doser på inntil 150 mg pr. m<sup>2</sup> overflate daglig i 14 dager i et forsøk på å indusere remisjon. Man kan forsøke å vedlikeholde en partiell eller fullstendig remisjon ved å gi Sendoxan per os 50–100 mg pr. m<sup>2</sup> overflate (drasjeer 50 mg). Man kontrollerer leukocytter og blodplater som ved Methotrexate og seponerer hvis man kommer under de samme grenseverdier.

### C. Komplikasjoner

1. *Feber hos leukemi-pasienter*. Når en pasient med akutt leukemi får feber, skyldes feberen som oftest en infeksjon. Disse pasientene har betydelig nedsatt resistens, og det er derfor viktig å ta blodkulturer og innlede antibiotika-behandling tidlig.

2. *Urinsyreutfelling*. Pasienter med akutt leukemi har en høy urinsyreutskillelse gjennom nyrene, spesielt de første dager etter påbegynt cytostatisk behandling. For å unngå urinsyrekonkrementer skal pasientene drikke rikelig. Vi gir derimot ikke rutinemessige Allopurinolbehandling.

3. *Intrakranielle komplikasjoner*. Den dødelige utgang ved akutt leukemi skyldes ofte intrakraniell blødning, utløst av en svær trombopeni. En intrakraniell komplikasjon er imidlertid ikke nødvendigvis en blødning. Leukemiske infiltrater i meninger og sentralnervesystem forekommer, og kan undertiden utvikles selv når blod og benmarg viser full remisjon. Disse sentralnervøse infiltratene ser man særlig hos barn, med symptomer som hodepine, døsighet, brekninger, stasepiller, blastceller i spinalvæsken etc. Lokal røntgenbehandling eller intraspinal methotrexatbehandling kan få symptomene til å gå tilbake (4).

Per Stavem og Peter F. Hjort

### Litteratur

- Freireich, E. J. et al: The effect of chemotherapy of acute leukemia in the human. *J. of chron. Dis.* 1961, 14, 593-608.
- Holland, J. F.: Principles of chemotherapy in acute leukemia. *Triangle* 1967, 8, 53-64.
- Kyle, R. A. & Maldonado, J. E.: Acute leukemia. *Mayo Clin. Proc.* 1966, 41, 383-389.
- Seip, M.: Behandling av akutt leukemi hos barn. *T. norske Lægeforen.* 1968, 88, 395-397.

### Treatment of acute lymphoblastic leukemia

Per Stavem, M.D. and Peter F. Hjort, M.D.

The treatment of acute lymphoblastic leukemia in the Section of Hematology, Rikshospitalet, Oslo, is briefly outlined. This treatment is partly based on experience gained from treatment of our own patients and partly on the quoted literature.