

### Kronisk lymfatisk levkemi

Fra Rikshospitalet, hematologisk seksjon, Med. avd. B.

T. norske Lægeforen. 1969, 89, 633-635.

#### Diagnostiske kriterier

I typiske tilfelle er diagnosen lett. Pasienten har generell lymfeknutesvulst, forstørret milt og 50-100 000 hvite blodlegemer pr. mm<sup>3</sup> blod. Over 90 % av disse er modne lymfocytter eller ødelagte celler («smudge cells» eller «Gumprechtske kjerneskygger»). Benmargen er gjenomsatt med lymfocytter.

Det er imidlertid en glidende overgang fra disse typiske tilfelle av kronisk lymfatisk levkemi via de generaliserte lymfosarkomer til de lokaliserte lymfosarkomer. Det histologiske bilde av en affisert lymfeknute er det samme ved kronisk lymfatisk levkemi og ved lymfosarkomer. Hvis det er forstørrede lymfeknuter på begge sider av diafragma, er det heller ikke nødvendig å avgjøre om pasienten har kronisk lymfatisk levkemi eller lymfosarkom, for behandlingen blir da den samme. I slike tilfelle unngår man undertiden det semantiske problem ved å klassifisere sykdommen bare som malignt lymfoproliferativt syndrom.

Av og til kan den kliniske undersøkelse tyde på at sykdommen er begrenset til ett fokus, f. eks. milten, men man finner likevel en sikker økning av lymfocytter i blod og benmarg. I slike tilfelle er differensialdiagnosen mellom kronisk lymfatisk levkemi og lymfosarkom viktig. Er det kronisk lymfatisk levkemi, er behandlingen konservativ (se senere); er det lymfosarkom, skal den lokale behandling - kirurgi og/eller røntgenbehandling - være energisk og «aim for cure». I slike tilfelle med splenomegali, men uten generell lymfeknutesvulst, har vi undertiden sett at både det perifere blod og benmargen langsomt bedres etter splenektomien, som om lymfocytene i blod og marg skulle stamme fra milten. Er det tvil om differensialdiagnosen mellom kronisk lymfatisk levkemi og lymfosarkom, bør man derfor satse på energisk lokal behandling.

#### Når skal behandlingen begynne?

Det er ikke ført bevis for at tidlig og energisk behandling forlenger livet ved kronisk lymfatisk levkemi. Erfaringen viser dessuten at mange pasienter - spesielt de eldre - kan gå med sykdommen i lang tid med ubetydelige eller ingen symptomer. Det er derfor enighet om at behandlingen skal være konservativ, og den skal ikke påbegynnes før pasientene har symptomer som krever behandling. Det er ikke antall lymfocytter, men pasientenes plager som gir beskjed om når behandlingen skal begynne. Er man i tvil, bør avgjørelsen utsettes til man sikkert kan svare ja på spørsmålet: «Er denne pasienten nå blitt behandlingstrengende?»

I denne innledende fasen av sykdommen bør pasientene ikke gå for ofte til kontroll, og de bør få en optimistisk beskjed om sin sykdom.

#### Behandling med cytostatika

Det er indikasjon for cytostatika når pasienten får generelle symptomer som krever behandling. For tiden er det 3 midler som er i alminnelig bruk.

*Prednison* må klassifiseres som et cytostatikum ved kronisk lymfatisk levkemi, fordi det i store doser har evne til å «smelte ned» lymfoproliferativt vev. Det har den store fordel at det ikke påvirker benmargen, men til gjengjeld har det mange andre og ofte alvorlige bivirkninger (infeksjoner, ulcus, diabetes, væskeretensjon og hypertoni er de viktigste på kort sikt; på lang sikt er osteoporosen mest bekymringsfull).

Noen foretrekker å innlede den cytostatiske behandling med 50-150 mg Prednison daglig (1, 4, 5), fordi de øvrige cytostatika har liten effekt på anemien og dessuten undertiden aktiverer autoimmune mekanismer hos pasienter med kronisk lymfatisk levkemi (4). Samtidig med at lymfeknutemassene reduseres, kommer det ofte en forbigående *stigning* av lymfocytene i det perifere blod. Som regel kommer det tilbakefall etter noen måneder hvis ikke behandlingen følges opp med et annet cytostatikum, og de fleste fortsetter derfor behandlingen iallfall en tid med en vedlikeholdsdose av Leukeran, eventuelt i kombinasjon med en liten dose Prednison. Det bør understrekes at Prednison er særlig verdifullt i sluttfasen av sykdommen (5).

Det har også vært antydnet at Prednison minsker toksisiteten av cytostatika, men dette er tvilsomt. Det var iallfall ikke tilfelle for fluorouracil (11).

I små doser har Prednison ofte en gunstig virkning på almentilstanden, og endelig har det som regel god effekt på den anemi som kan komplisere kronisk lymfatisk levkemi (se senere).

Det finnes ikke kontrollerte kliniske undersøkelser å holde seg til på dette område. Vi er blitt stadig mer bekymret over de mange bivirkninger ved langvarig behandling med Prednison og prøver å begrense bruken av det. Vi har imidlertid akseptert de argumenter som taler for å starte behandlingen med Prednison, og gir 15 mg 4 ganger daglig i 3-4 uker som innledende behandling. Hos langtkomne, resistente pasienter kan det være nødvendig å gi så meget som 20 mg x 4-5. Etter 3-4 uker starter vi med Leukeran og trapper Prednison ned til 0 i løpet av en måned. Hos noen få pasienter som får symptomer (anemi, nedsatt almentilstand) når vi prøver å seponere Prednison, har vi vært tvunget til å fortsette med en vedlikeholdsbehandling på 10-20 mg daglig. I et forsøk på å minske bivirkningene ville det være ønskelig å gi Prednison hver annen dag til slike pasienter, men i praksis er det vanskelig å få det til fordi de føler seg dårlige den dagen de ikke tar prednisonet. Det kan også tenkes at virkningen på sykdommen er bedre ved jevn dosering, f. eks. 5 mg x 3-4.

*Leukeran* (= chlorambucil) fra «Burroughs Wellcome» er registrert i tabletter à 2 og 5 mg. Vi pleier å fortsette behandlingen med dette midlet (se foran). Initialt gir vi 6-10 mg daglig til personer på 70 kg eller mer. Hele

dosen gis fastende om morgenen. I de første par måneder må levkocytter og trombocytter telles 1 gang ukentlig, og som regel kan hele behandlingen gjennomføres ambulant. Vanligvis halveres levkocytterne etter ca. 3 uker, og vi halverer den daglige leukerandosen hver gang levkocytaltallet halveres. Når levkocytterne er falt til 10 000 pr. mm<sup>3</sup>, seponeres Leukeran helt, men vi fortsetter å telle levkocytter og trombocytter 1 gang i uken i de følgende 4 uker, fordi tallene som regel fortsetter å falle i de første ukene etter seponeringen. Når levkocytterne igjen stiger over 10 000 pr. mm<sup>3</sup> etter noen uker eller måneder, gir vi forsøksvis 2 mg Leukeran fastende om morgenen. Denne vedlikeholdsdosen justeres så opp eller ned i et forsøk på å holde levkocytaltallet omkring 10 000 pr. mm<sup>3</sup>, men behandlingen avbrytes midlertidig hvis blodplatene faller under 50 000 pr. mm<sup>3</sup>.

Når vi først har begynt behandlingen med cytostatika, forsøker vi å holde pasienten optimalt innstilt, fordi vi regner med at sykdommen da er gått inn i en behandlingstrengende fase. Det er imidlertid ikke enighet om dette prinsipp. Noen foretrekker å seponere behandlingen helt etter at det er kommet remisjon (1, 5). Det foreligger ingen kontrollerte kliniske undersøkelser som sammenligner kronisk og intermitterende vedlikeholdsbehandling ved kronisk lymfatisk levkemi. (Slike undersøkelser foreligger for øvrig heller ikke ved kronisk myelogen levkemi.) F r o m m e y e r (9) hevder imidlertid at de to behandlingsformer gir samme resultater.

De doser som er anbefalt foran, er mindre enn de som oftest brukes ved lymfosarkomer (7). Grunnen er at pasienter med kronisk lymfatisk levkemi har en lymfocytinfiltrert benmarg med små reserver, og man bør derfor dosere forsiktig. Enkelte pasienter får imidlertid ikke det vanlige levkocyt-fallet på denne doseringen. Er det ikke kommet noe fall etter 4 uker, kan dosen økes til 0,2 mg pr. kg legemsvekt i et nytt 4 ukers forsøk. Hvis heller ikke dette fører frem, går vi over til Sendoxan. Pasienter som ikke reagerer på Leukeran, har som regel dårligere prognose enn de som reagerer.

*Sendoxan* (= cyclophosphamid) fra Pharmacia er registrert i tørrstoff-ampuller på 100, 200, 500, og 1000 mg og i dragéer på 50 mg. Vanligvis gir vi 200–400 mg intravenøst daglig i 10–14 dager og fortsetter så med 100–150 mg daglig per os. Behandlingen må kontrolleres på samme måte som behandlingen med Leukeran.

Det hevdes ofte at Leukeran er bedre enn Sendoxan ved kronisk lymfatisk levkemi (se f. eks. 9), men det foreligger ingen kontrollerte kliniske forsøk som sammenligner dem, og det kan tenkes at de er likeverdige. Vi bruker imidlertid Leukeran som vårt første middel. Hos pasienter som ikke reagerer på dette eller som får residiv mens de står på Leukeran, prøver vi Sendoxan.

#### *Behandling av spesielle symptomer*

*Lokal svulst* av lymfoid vev kan gi symptomer som krever behandling. Proliferasjonen kan sitte i lymfeknutene, i milten eller i et hvilket som helst organ. Det skal som regel store doser cytostatika til for å smelte ned slike svulster, og røntgenbehandling er derfor ofte å fore-

trekke. I enkelte tilfelle er det rimelig å gi slik behandling før det ennå er indikasjon for cytostatika. Små røntgendoser er som oftest tilstrekkelige. Røntgenbehandling av ventrikel og tarm kan gi blødning og nekrose og må følges nøye. Energisk røntgenbehandling av mange felter kan utløse autoimmune mekanismer (4, 15) og bør derfor unngås. I alminnelighet bør man ikke kombinere røntgenbehandling og cytostatika, fordi dette kan føre til uberegnelige virkninger på benmargen.

*Anemi* skyldes som regel nedsatt produksjon av røde blodlegemer i en benmarg som er gjennomfyllt av lymfocytter. Ofte bedres anemien med Prednison, men det kan være nødvendig å gi transfusjoner i tillegg. Testosteron kan eventuelt også forsøkes. Hos 15–20 % av pasientene kommer det en autoimmun hemolytisk anemi med økende transfusjonsbehov og som regel positiv Coombs' test. Denne anemien bedres av Prednison. Hvis Prednison-behandlingen mislykkes eller krever store vedlikeholdsdoser, er det indikasjon for splenektomi. I enkelte tilfelle kan anemien også skyldes kronisk blodtap. Det er viktig å presisere at anemien ofte kan behandles med godt resultat, men forutsetningen er at mekanismen for anemien blir utredet i hvert enkelt tilfelle (12).

*Trombopeni* skyldes også som regel nedsatt produksjon i en lymfocytinfiltrert benmarg. En slik trombopeni er ingen kontraindikasjon mot cytostatisk behandling, tvert imot. I slike tilfelle kreves imidlertid spesiell forsiktighet i doseringen og omhyggelig kontroll. Trombopeni kan også skyldes en autoimmun mekanisme (mange megakaryocytter i benmargen!) og kan da reagere gunstig på Prednison eller splenektomi (6). Hvis milten er betydelig forstørret, kan trombopenien skyldes hypersplenisme (se senere om splenektomi).

#### *Hypogammaglobulinemi og infeksjonstendens*

Ca. 2/3 av pasientene med kronisk lymfatisk levkemi utvikler hypogammaglobulinemi (8). Dette er hovedårsaken til den infeksjonstendens som så ofte preger sykdommens siste fase, selv om granulocytopenien sikkert også spiller en viktig rolle (2). Det bør presiseres at både feber og lungeinfiltrater som regel skyldes infeksjon og ikke sykdommen i seg selv (13). Infeksjoner må selvfølgelig behandles med antibiotika, og man bør foretrekke en så «spesifikk» antibiotika-behandling som mulig, basert på resistensbestemmelse. Profylaktisk behandling med antibiotika anbefales ikke. Gamma-globulin har vært anbefalt, men vi bruker det lite. (I en kontrollert klinisk undersøkelse (14) hadde gammaglobulin ingen effekt på myelomatose-pasienters infeksjonstendens, som også beror på hypogammaglobulinemi.)

*Splenomegali*. Splenektomi tåles forbausende godt hos pasienter med kronisk lymfatisk levkemi, selv om de er både gamle og skrøpelige, og vi har derfor etter hvert utvidet våre indikasjoner for denne operasjon. Som allerede nevnt, er vi innstilt på tidlig splenektomi som et forsøk på radikal behandling hvis det kan tenkes at sykdommen helt eller hovedsakelig er lokalisert i milten som et lymfosarkom (se foran). Hvis milten er plagsom stor ved kronisk lymfatisk levkemi, var det tidligere vanlig å

bestråle den. I slike tilfelle er det imidlertid ofte tegn på hypersplenisme med «cytopeni» i det perifere blod og en forholdsvis cellerik benmarg. Det er vårt inntrykk at splenektomi tåles like godt eller bedre enn røntgenbehandling i slike tilfelle. Dertil kommer at der er beskrevet uventede og langvarige remisjoner etter splenektomi (3, 10), noe vi også selv har sett. Vi foretrekker derfor å gjøre splenektomi i slike tilfelle. Endelig er det indikasjon for splenektomi hos pasienter med autoimmune symptomer (hemolytisk anemi og/eller trombopeni), hvis de ikke kan bringes under kontroll med små doser Prednison.

Vurderingen av indikasjonen for splenektomi er ofte vanskelig hos disse pasientene. Slike pasienter bør derfor sentraliseres, idet vurdering, forbehandling, selve operasjonen og etterbehandlingen, krever samarbeid mellom internister og kirurger med spesiell erfaring og interesse for disse problemer.

Urinsyre reiser sjelden problemer ved kronisk lymfatisk levkemi. Det er imidlertid fornuftig å be pasientene drikke rikelig under den initiale cytostatiske behandling. Ved hyperurikemi kan det være nødvendig å holde urinen alkalisk (for å øke oppløseligheten av urater) og gi allopurinol (Zyloric).

*Per Stavem og Peter F. Hjort*

### *Treatment of chronic lymphatic leukemia*

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

A review is given of our present treatment of chronic lymphocytic leukemia, based on our own experience, partly on studies of the literature.

### *Litteratur*

1. Boggs, D. R. & Marsh, J. C.: The chronic leukemias. Pp. 257-265 i Conn. H. F., Current Therapy 1968. W. B. Saunders Co., Philadelphia 1968.
2. Casazza, A. R., Duvall, C. P. & Carbone, P. P.: Infection in lymphoma. J. Amer. med. Ass. 1966, 197, 710-716.
3. Chervenick, P. A., Boggs, D. R. & Wintrobe, M. M.: Spontaneous remission in chronic lymphocytic leukemia. Ann. intern. Med. 1967, 67, 1239-1242.
4. Dameshek, W.: Chronic lymphocytic leukemia - an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes. Blood 1967, 29, 566-584.
5. Dameshek, W. & Gunz, F.: Leukemia. 2nd Ed. Grune & Stratton, Inc., New York 1964, 594.
6. Ebbe, S., Wittels, B. & Dameshek, W.: Autoimmune thrombocytopenic purpura («ITP» type) with chronic lymphocytic leukemia. Blood 1962, 19, 23-37.
7. Ezdinli, E. Z. & Stutzman, L.: Chlorambucil therapy for lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. J. Amer. med. Ass. 1965, 191, 444-450.
8. Fairley, G. H. & Scott, R. B.: Hypogammaglobulinaemia in chronic lymphatic leukemia. Brit. med. J. 1961 (II), 920-924.
9. Frommeyer Jr., W. B.: The chronic leukemias. Pp. 231-237 i Conn. H. F. ed. Current Therapy 1966. W. B. Saunders Co., Philadelphia 1966, 857 p.
10. Han, T., & Ezdinli, E. Z. & Sokal, J. E.: Complete remission in chronic lymphocytic leukemia and lymphosarcoma. Cancer 1967, 20, 243-253.
11. Horton, J., Olson, K. B. & Hosley, H. F.: Corticosteroids and fluorouracil toxicity. Arch. intern. Med. 1966, 117, 775-777.
12. Hotchkiss Jr., D. J.: The anemia of lymphomas and leukemias. Med. Clin. N. Amer. 1964, 48, 1479-1492.
13. Miller, D. G., Budinger J. M. & Karnofsky, D. A.: A clinical and pathological study of resistance to infection in chronic lymphatic leukemia. Cancer 1962, 15, 307-329.
14. Salmon, S. E. et al.: Role of gamma globulin for immunoprophylaxis in multiple myeloma, New Engl. J. Med. 1967, 277, 1336-1340.
15. Weinreich, J.: Röntgenbestrahlung als auslösende oder nur zur Manifestation führende Ursache einer autoimmun-hämolytischen Anämie bei chronischer Lymphadenose? Blut 1967, 16, 81-85.