

Overlevelse etter høydosebehandling med autolog stamcellestøtte

Sammendrag

Bakgrunn. Høydosebehandling med autolog perifer stamcellestøtte har vært utført i Norge siden 1994 og ved Haukeland Universitetssykehus siden 1996. Det har hittil ikke vært publisert overlevelsedata med utelukkende norske pasienter som har mottatt denne ressurskrevende behandlingsformen. Vi har derfor samlet inn kliniske opplysninger for pasienter som har gjennomgått denne behandlingen ved vårt sykehus.

Materiale og metoder. Materialet omfatter 111 pasienter som har gjennomgått høydosebehandling ved Haukeland Universitetssykehus i perioden 1996–2002. De største diagnosegruppene var myelomatose (58 pasienter), høygradige maligne non-Hodgkins lymfomer (31 pasienter), Hodgkins sykdom (sju pasienter), sarkomer (11 pasienter) og testikkelkreft (fire pasienter).

Resultater. Median overlevelse fra reinfusjon av stamceller var 74,8 måneder for myelomatosepasientene, 47,8 måneder for gruppen med lymfom og 11,7 måneder for sarkompatientene. Ved myelomatose falt overlevelseskurven gradvis gjennom hele observasjonstiden. For gruppen med malignt lymfom flatet overlevelseskurven noe ut etter ca. 18 måneder. Treårsoverlevelsen var 72,2 % for myelomatosepasientene og 54,8 % for lymfompatientene. En pasient døde av komplikasjoner knyttet til behandlingen.

Fortolkning. Våre funn er forenlige med antakelsen om at høydosebehandling har potensial for helbredelse ved lymfom, sarkom og testikkelkreft. Behandlingen medfører liten dødsrisiko for alle pasientgrupper.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Knut Liseth

knut.liseth@helse-bergen.no

Jenny Foss Abrahamsen

Blodbanken

Roald Ekanger

Avdeling for Kreftbehandling og medisinsk fysikk

Ingerid Nesthus

Malvin Steinar Sjø

Hematologisk avdeling

Haukeland Universitetssykehus

5021 Bergen

Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte tilbys et fåtall pasienter med malign sykdom ved regionsykehusene i Norge. Pasientene må ha sykdom som er følsom for kjemoterapi (1). For tidligere ubehandlede myelomatosepasienter under 65 år er høydosebehandling nå etablert praksis. Dette er også etablert behandling for utvalgte grupper med høygradig malignt non-Hodgkins lymfom og Hodgkins sykdom som utvikler residiv eller progredierer under primærbehandlingen (2). Ved blant annet sarkom, testikkelkreft og amyloidose er høydosebehandling regnet som utprøvende. Enkelte barn med onkologiske diagnoser er inkludert i kliniske protokoller som inneholder høydosebehandling.

Behandlingen innebærer at pasienten får høye doser med beinmargstoksiske medikamenter. Før dette høstes hematopoetiske stamceller fra perifer blod ved hjelp av afereseteknikk. Stamcellene fryses ned og oppbevares ved -180°C til ca. tre døgn etter avsluttet høydosebehandling. De reinfunderes intravenøst og finner veien tilbake til beinmargen. Beinmargsfunksjonen normaliseres vanligvis innen to til tre uker etter reinfusjonen.

I en stor nordisk studie konkluderte man med at høydosebehandling øker median overlevelsestid for myelomatosepasienter med 18 måneder (3). Hos undergrupper av pasienter med malignt lymfom er det også god dokumentasjon på at overlevelsestiden forlenges (4, 5). Mens pasienter med visse stadier av brystkreft ble forespeilt økt overlevelse med høydosebehandling for 5–10 år siden, har nyere kliniske studier konkludert med at dette ikke er tilfellet (6, 7). For andre krefttyper er det begrenset dokumentasjon på effekten av høydosebehandling.

Materiale og metoder

Pasientpopulasjon

og innsamling av data

Materialet omfatter 111 personer som har gjennomgått høydosebehandling ved Haukeland

Universitetssykehus i perioden 1996–2002 (36% kvinner). 58 pasienter hadde diagnose myelomatose. Av pasientene med diagnosen lymfom hadde sju Hodgkins lymfom og 31 non-Hodgkins lymfom. Totalt 32 av 38 pasienter med lymfom hadde kjent residiv eller progrediering under primærbehandlingen før høydosebehandling ble gjennomført. Av 11 sarkompatienter hadde åtte diagnosen Ewings sarkom og tre forskjellige typer bløtdelessarkom. Hos ni pasienter med testikkelkreft ble det høstet stamceller, men bare fire av disse gikk videre til høydosebehandling. Av de fem andre døde en før planlagt høydosebehandling og fire har hatt tilfredsstillende effekt av konvensjonell kjemoterapi. Seks barn under 14 år har gjennomgått høydosebehandling. Fire av disse hadde diagnosen sarkom, en hadde lymfom og en medulloblastom. Disse barna kom inn under utprøvende behandlingsprotokoller og er ikke tatt med i de statistiske analysene.

Praktisk gjennomføring

Ansvarlig klinisk avdeling for de aktuelle pasientene ble skriftlig kontaktet for datainnsamling, og Blodbanken mottok skriftlig tilbakemelding. Det ble klarlagt om pasienten var i live og om det forelå residiv. Eventuell dødsdag ble kontrollert med data fra folkeregisteret. Innsamling av data ble avsluttet i februar 2003.

Statistiske metoder

Fremstilling av Kaplan-Meier-plott og statistisk analyse er gjort ved hjelp av dataprogrammet SPSS 11.0 for Windows. Sammen-



Hovedbudskap

- Høydosebehandling har kurativt potensial for pasienter med visse former for lymfom, sarkom og testikkelkreft. I disse gruppene kan prognosen betraktes som relativt god hvis pasienten er i live 18 måneder etter slik behandling
- Median overlevelse er høyest for pasienter som blir behandlet for myelomatose, men høydosebehandling er ikke kurativt i denne pasientgruppen
- Overlevelsen etter høydosebehandling for pasienter med myelomatose og lymfom i dette norske materialet er sammenliknbar med den man finner i internasjonale studier

Tabell 1 Klinisk status hos pasienter som har gjennomgått høydosebehandling

Diagnose	Antall pasienter høydosebehandlet	Alder (år) Median og spredning	Klinisk status		
			Antall pasienter i live (%)	Antall pasienter med komplett remisjon/respons	Median observasjonstid i måneder
Myelomatose	58	55 (42–70)	39 (67)	16 ¹	31
Lymfom	38	35 (14–61)	21 (55)	13	29
Sarkom	11	24 (14–39)	6 (55)	5	12
Testikkelkreft	4	29 (15–52)	4 (100)	4	28

¹ Komplet respons ble definert som ingen påviselig M-komponent i serum eller urin og normalisert resultat ved beinmargsundersøkelse

likning av overlevelse for undergrupper er gjort ved logranktest for ikke-parametriske data.

Resultater

Overlevelsesberegninger

Median overlevelse fra reinfusjon av stamceller var 74,8 måneder for myelomatosepasientene, 47,8 måneder for lymfompatientene og 11,7 måneder for sarkompatientene.

Treårsoverlevelsen var 72,2 % for myelomatosepasientene, 54,8 % for lymfompatientene og 45,5 % for sarkompatientene.

Median alder i lymfomgruppen var 35 år. Median overlevelse var 63,8 måneder i gruppen under 35 år, mens den var 31,8 måneder i gruppen over 35 år. Denne forskjellen var ikke signifikant ved logranktest ($p = 0,07$). Det var minimale forskjeller i overlevelse mellom kvinner og menn både i lymfomgruppen og i myelomatosegruppen.

Klinisk status

Tabell 1 viser klinisk status hos pasientene som har mottatt høydosebehandling. 29 % av myelomatosepasientene var fortsatt i komplett remisjon etter høydosebehandling. Komplet respons ble definert som ingen påviselig M-komponent i serum eller urin og normalisert resultat ved beinmargsundersøkelse. 34 % av pasientene med lymfom,

45 % av pasientene med sarkom og fire av fire pasienter med testikkelkreft var i live og residivfrie etter høydosebehandling.

Diskusjon

Overlevelseskurven for myelomatosegruppen faller relativt jevnt i hele studieperioden. Dette er på linje med tidligere dokumentasjon der det beskrives at høydosebehandling ikke har kurativt potensial ved denne sykdommen (3, 8).

Vår treårsoverlevelse er svært lik den som ble publisert av Nordisk myelomatosestudiegruppe: 72,2 % i vårt materiale, mot 71 % i gruppens materiale (3). Vår mediane overlevelse var 74,8 måneder, mot 62 måneder i Nordisk myelomatosestudiegruppens materiale.

I vårt materiale var median overlevelse for pasienter som ble behandlet for lymfom relativt kort (47,8 måneder). Dette har trolig sammenheng med at de fleste av dem som gjennomgår høydosebehandling, har hatt residiv etter førstelinjebehandling.

Overlevelseskurven for gruppen med lymfom faller bratt det første året (fig 1), men etter omtrent halvannet år flater den ut. Tidligere publiserte data tyder på at høydosebehandling har kurativt potensial ved lymfom (4, 5, 9). Våre overlevelsesdata er forenlige med denne observasjonen. Prognosen for lymfompatienter kan sannsynligvis betraktes som god hvis pasienten er i live 18 måneder etter reinfusjon av stamceller.

Median overlevelse i sarkomgruppen var relativt kort (11,7 måneder). Av seks sarkompatienter i live var fem vurdert som residivfrie. Median alder i denne sykdomsgruppen var også lav (fig1), og helbredelse for pasienter i denne gruppen innebærer således mange reddede leveår.

Konklusjon

Resultatene ved høydosebehandling ved Haukeland Universitetssykehus er sammenliknbare med data publisert fra større sentre i utlandet, som tilsier forlenget overlevelse for enkelte pasientgrupper med kjemosensitiv kreftsykdom (3–5). Ut fra tidligere publiserte data er det konkludert med at regionalisering av høydosebehandling er forsvarlig (10, 11), og våre data bekrefter fullt ut denne konklusjonen.

Vi takker følgende leger for hjelp med innsamling av overlevelsesdata: Peter Meyer, Fuad Shamas, Sentralsjukehuset i Rogaland, Sigbjørn Berentsen, Medisinsk avdeling, Haugesund sjukehus, Jack Johansen, Førde Sentralsjukehus, Inga Mjøhamsdottir, St. Olavs Hospital.

Litteratur

1. Høydosebehandling med perifer stamcellestøtte ved maligne lidelser. Helsedirektoratets utredningsserie I-95. Oslo: Statens helsetilsyn, 1995.
2. Norsk lymfomgruppe. Norsk handlingsprogram for diagnostikk og behandling av maligne lymfomer. Vedlegg til Tidsskriftet nr. 7/2003. Oslo: Den Norske Kreftforening, 2003.
3. Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, Turesson I, Westin J, Nielsen JL et al. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2000; 95: 7–11.
4. Kewalramani T, Zelenetz AD, Hedrick EE, Donnelly GB, Untch S, Priovolos AC et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis. *Blood* 2000; 96: 2399–404.
5. Kleiner S, Kirsch A, Schwane I, Kingreen D, Schwella N, Huhn D et al. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and ifosfamide followed by autologous stem cell rescue in patients with relapsed or refractory malignant lymphomas: a phase I/II study. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 953–9.
6. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, Crilley PA, Mangan KF, Ingle JN et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 13: 1069–76.
7. Tallman MS, Gray R, Robert NJ, LeMaistre CF, Osborne CK, Vaughan VP et al. Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 1: 17–26.
8. Wisloff F, Tangen JM, Brinch L, Dahl IM, Gruber FE, Hammerstrøm J et al. Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte – endelig et fremskritt ved myelomatose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2402–6.
9. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540–5.
10. Abrahmsen JF, Kristoffersen EK, Hervig T, Ekaner R, Nesthus I, Ulvestad E. Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte hos kreftpasienter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1523–8.
11. Husebekk A, Kolstad A, Dahl IMS, Skogen B. Regionalisert høydose cellegiftbehandling med autolog stamcellestøtte. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2777–80.

Figur 1