

Om helsetjenesten

Høydosebehandling med stamcellestøtte i Midt-Norge

Sammendrag

Bakgrunn. Innføring av høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) for kreftsykdom ved norske regionsykehus var omstridt tidlig på 1990-tallet. Det var tvil om slik komplisert behandling kunne utføres med akseptabel kvalitet på grunn av lavt antall pasienter.

Materiale og metode. Behandlingsresultatene i Helseregion Midt-Norge, basert på erfaringene etter om lag ti år og 100 pasienter, presenteres. Resultatene ved myelomatose sammenliknes med resultatene ved øvrige norske regionsykehus.

Resultater og fortolkning. Total overlevelse etter HMAS for myelomatose (median 6,8 år) var ikke signifikant forskjellig i Helseregion Midt-Norge og resten av landet, og på høyde med utenlandske resultater. Behandlingsrelatert dødelighet var lav (1,2 %). Resultater og komplikasjoner ved malignt lymfom, brystkreft og testikkelkreft beskrives. HMAS kan gis ved regionsykehus med relativt lite pasientvolum med tilfredsstillende resultater.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Jens Hammerstrøm

jens.hammerstrom@medisin.ntnu.no
St. Olavs Hospital
7600 Trondheim

Irene Line Aasland

Ragnar Telhaug
Torolf Moen
St. Olavs Hospital

Bottolf Lødemel

Volda sjukehus

Yngve Sørum

Molde sjukehus

Robert Brudevold

Ålesund sjukehus

Oluf Herlofsen

Kristiansund sykehus

Jon Hjalmar Sørbo

Sykehuset Levanger

Turid Almvik

Jon Lamvik
St. Olavs Hospital

Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) ble utviklet som behandlingstilbud på 1980-tallet, og vurdert innført i Norge som rutinebehandling på begynnelsen av 1990-tallet. Det var den gang betydelig diskusjon om dokumentasjonen av behandlingens nytte var god nok (1), og om antallet pasienter var tilstrekkelig til at regionale universitetssykehus kunne utføre behandlingen med god nok kvalitet. Kostnadene ved behandlingen er høye, ca. kr 300 000. Behandlingen er komplisert og krever høy kompetanse. Det er tidligere publisert beskrivelser av HMAS-behandlingen i helseregion 3 og 5 i Tidsskriftet (2, 3), men uten behandlingsresultater i form av pasientoverlevelse.

Regionsykehuset i Trondheim (nå St. Olavs Hospital) behandlet den første pasienten med myelomatose med HMAS i 1993. Etter ti år er det nå inkludert over 100 pasienter i behandlingsopplegget. Pasienter med myelomatose utgjør den største gruppen, og disse ble inkludert i de samme forskningsprotokoller som i dette tidsrommet ble benyttet i alle nordiske land (4, 5) og ved andre norske sykehus. Vi har derfor fokusert på denne pasientgruppen, fordi vi kan sammenlikne behandlingsresultatene ved vårt sykehus med resultatene ved de øvrige norske sykehus.

Materiale

I Helseregion Midt-Norge inkluderte Hematologisk seksjon, St. Olavs Hospital fra 1993 og

frem til oktober 2002 118 pasienter i behandlingsopplegg med sikte på HMAS. Det ble inkludert 62 myelomatosepasienter i Nordisk myelomatosestudiegruppens (NMSG) HMAS-protokoller (4, 5) i det angitte tidsrommet. Pasientene fra øvrige norske sykehus inkludert i Studiegruppens HMAS-protokoller fra mars 1994 til juni 2000 utgjør kontrollmaterialet. Til sammen omfattet kontrollmaterialet 168 pasienter. Hele NMSG-materialet er publisert samlet tidligere (4).

Behandlingen ved myelomatose ble innledet med tre kurer induksjonsbehandling med vinkristin, adriamycin og deksametason (VAD) med fire ukers mellomrom (4). Deretter ble pasientene stamcellehøstet etter cyklofosfamid 2–4 g/m² som intravenøs bolusdose og granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) subkutant fra dag 4. Selve stamcellehøstingen foregikk ved cytaferese fra perifert blod, med påfølgende nedfrysing av stamceller på flytende nitrogen. Høydosebehandling ble gitt 3–5 uker etter stamcellehøsting, med melfalan 200 mg/m² intravenøst etterfulgt av stamcelleinfusjon etter 48 timer.

Lymfompasienter ble vanligvis forbehandlet og stamcellehøstet med MIME-regimet (6), og fikk høydosebehandling med BEAM (7). Cancer mammae-pasienter fulgte SBG 401-protokollen (8), og cancer testispasienter SWENOTECA-protokollen (9).

Metode

Studien er en analytisk, retrospektiv observasjonsundersøkelse. Data ble registrert fra sykehusjournaler og myelomatosestudiegruppens rapporteringsblanketter i en anonymisert database i SPSS. Pasientene hadde gitt skriftlig samtykke, og studien var godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk. Pasientkarakteristika for de to materialetene ble sammenliknet med Mann-Whitneys



Hovedbudskap

- Kvalitetsvurdering av behandling bør gjøres med robuste kvalitetsindikatorer med små feilkilder og innlysende helserelans, som total overlevelse og behandlingsrelatert død
- Vurdert med slike mål kan høydosebehandling med stamcellestøtte gis med tilfredsstillende kvalitet ved et regionsykehus med relativt lite pasientvolum

U-test. Residivfri og total overlevelse ble kalkulert med Kaplan-Meiers metode, og sammenlikning av total overlevelse mellom de to gruppene med logranktest. Signifikansgrensen var $p < 0,05$.

Resultater

Pasientinklusion. Det var jevn stigning av totaltallet pasienter frem til 1999, og deretter synes antallet å stabilisere seg rundt 20/år (fig 1). Myelomatose utgjør den klart største pasientgruppen, etterfulgt av lymfomer (tab 1). En tredel av pasientene gjennomgikk ikke hele behandlingen, oftest på grunn av utilfredsstillende respons eller progresjon av grunnsykdommen under forbehandlingen.

Stamcellehøsting fra perifert blod. Myelomatosepasienter kunne nesten alltid starte høsting av stamceller på dag 8–12, median dag 10 etter syklofosamidkur. Median 1. høstetidspunkt var for pasienter med lymfom dag 12, for dem med cancer testis dag 14 etter kurstart. Stamcellehøsting mislyktes hos tre pasienter, som ikke oppnådde minstekravet på 2×10^6 CD34+ celler/kg. Median utbytte av CD34+ celler var $5,5 \times 10^6$ /kg kroppsvikt (spredning 0–38).

Effekt av stamcelleinfusjon. Pasientene fikk granulocytter i perifert blod på median dag 10 etter stamcelleinfusjon, og ingen brukte mer enn 13 dager før de hadde granulocytter i blodet. Median varighet av alvorlig neutropeni ($< 0,1 \times 10^9/l$) var fire dager (spredning 0–10). Trombocyttproduksjon kom i gang median dag 10. Alle hadde plateproduksjon på dag 17. Median varighet av alvorlig trombocytopeni ($< 20 \times 10^9/l$) var to dager (spredning 0–16).

Behandlingseffekt ved myelomatose. Andelen myelomatosepasienter som var registrert i komplett remisjon etter forbehandlingen, var 12 %. Etter stamcellehøsting steg dette til 15 %, og etter HMAS til 33 %.

Median totaloverlevelse for de 52 pasientene som fikk HMAS, var 6,8 år (fig 2). Vi sammenliknet våre resultater med totaloverlevelsen for myelomatosepasienter behandlet med HMAS ved andre norske regionssykehus, etter samme NMSG-protokoll og i samme tidsrom. Noen viktige pasientkarakteristika for de to pasientgruppene fremgår av tabell 2. Det var ingen signifikante forskjeller på gruppene. Totaloverlevelse for de to gruppene var ikke signifikant forskjellig ($p = 0,323$) (fig 2).

Median residivfri overlevelse var 2,5 år. Ved behandling av residiv etter HMAS, som oftest med standard melfalan/prednisolon-behandling, fikk 60 % ny objektiv respons. Median overlevelse etter inntrådt residiv var 2,7 år.

Behandlingseffekt ved malignt lymfom. Behandlingsresultatene for lymfompasientene er beskrevet i tabell 3. Den største gruppen ble inkludert på indikasjonen tilbakfall av aggressivt storcellet B-celle lymfom. Mange inkluderte lymfompasienter ble ekskludert før selve høydose-

behandlingen på grunn av manglende respons på forbehandlingen.

Behandlingseffekt ved andre kreftformer. Tre av fem pasienter med cancer mammae lever i komplett remisjon 5,1–6,7 år etter behandlingen.

Bare to av ni stamcellehøstede pasienter med cancer testis har så langt fått HMAS. Begge lever i remisjon 0,9 og 3,7 år etter behandling.

Behandlingsrelatert dødelighet. En pasient med storcellet lymfom døde på dag 15 etter stamcelleinfusjon av hjerneblødning. Årsaken var transfusjonsresistent trombocytopeni på grunn av immunisering.

Kateterkomplikasjoner. Komplikasjoner med tunnelert, cuffet sentralvenøst kateter i form av kateterrelatert infeksjon og trombose ble registrert hos 55 % av pasientene.

Infeksjoner. Alle pasienter fikk alvorlig (grad 4) granulocytopeni og trombocytopeni, og nesten alle (88 %) fikk feber under

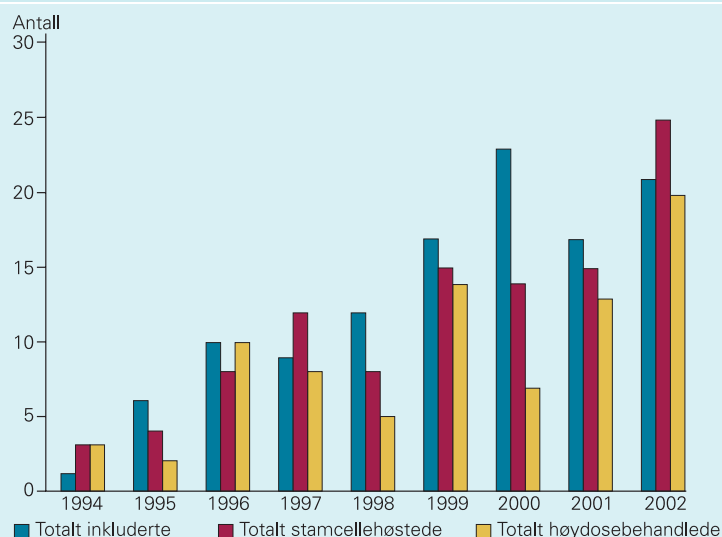
aplasiperioden etter høydosebehandlingen. Antibiotika ble gitt til 96 %, og systemisk behandling mot soppinfeksjon til 26 %.

Ingen pasienter døde av infeksjon etter selve høydosebehandlingen, men flere var kritisk syke. Infeksjon grad 3–4 ble registrert hos 10 % av myelomatosepasientene og 23 % av lymfompasientene.

Diskusjon

Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte er etter et tiår ikke lenger utprøvende behandling (10, 11), men utgjør en integrert del av kreftbehandlingen ved norske regionssykehus. HMAS er etablert som primærbehandlingen av myelomatose (4, 12) og lymfoblastisk lymfom (13), og ved residiv av Hodgkins (7) og non-Hodgkins lymfom (14). HMAS betraktes som utprøvende behandling ved cancer testis, amyloidose, T-celle-lymfom og transformert indolent non-Hodgkins lymfom.

Figur 1



Fordeling av totalt antall inkluderte pasienter i behandlingsopplegg med sikte på høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) (første søyle), antall pasienter som gjennomgikk stamcellehøsting (andre søyle), og antall pasienter som gjennomgikk høydose cytostatikabehandling med stamcelleinfusjon (tredje søyle) per år i perioden 1994–oktober 2002 i helseregion Midt-Norge

Tabell 1 Pasientfordeling ved høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) 1993–2002

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Totalt
Myelomatose	2	1	5	7	4	5	11	11	8	8	62
Non-Hodgkin lymfom	0	0	1	1	0	4	1	8	8	8	31
Hodgkin	0	0	0	0	0	3	1	0	2	2	8
Cancer testis	0	0	0	0	1	1	1	4	0	2	9
Cancer mammae	0	0	0	2	3	0	0	0	0	0	5
Totalt inkludert	2	1	6	10	9	12	17	23	17	21	118
Totalt stamcellehøstet	0	3	4	8	12	8	15	14	15	25	104
Totalt gjennomført HMAS	0	3	2	10	8	5	14	7	13	20	82

Vi fant ved myelomatose en median overlevelse etter HMAS på 6,8 år. I det samlede NMSG-materialet var median overlevelse 4,9 år (5), og i et nylig publisert fransk materiale fire år (15). Våre resultater er altså på høyde med disse, og sammen-

liknbare med en kontrollgruppe behandlet ved andre norske regionsykehus. Det er verd å merke seg at på grunn av relativt små tall, er 95 % konfidensintervall for median totaloverlevelse ved vårt sykehus 3,3–10,2 år. Dette viser at kvalitetssammenlikninger mellom enkeltsykehus basert på små tall, slik helsemyndighetene nå legger opp til, er problematisk.

Et viktig funn ved residiv av myelomatose etter HMAS var den høye responsraten på andrelinjes behandling. Overlevelsen etter tilbakefall var også relativt lang. Det er altså grunnlag for aktiv behandling, selv om pasienten får tilbakefall etter HMAS.

Stamcellehøsting, analyse, oppbevaring og reinfusjon gav tilfredsstillende resultater som tilsvarer de som rapporteres av andre (2, 3, 15). Kartlegging av forventede høstetidspunkter gjør at virksomheten kan organiseres slik at det aller meste av arbeidet faller i normal arbeidstid.

Komplikasjonsraten knyttet til sentralvenøst kateter synes uakseptabelt høy. Vi har tatt i bruk rutinemessig subkutan heparinprofylakse i perioder med trombocytter > 70 for å redusere tromboseringen (16).

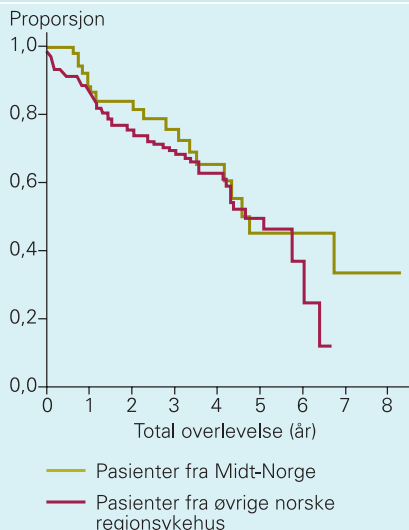
Pasienten som døde, hadde trombocytantistoffer. Vi har senere screenet alle pasienter for slike antistoffer før HMAS og sørget for at blodbanken har tilgang på et tilstrekkelig antall fortløpende givere før prosedyren igangsettes.

En behandlingsrelatert mortalitet på 1,2 % totalt er meget tilfredsstillende, sammenliknet med 4 % i et nylig publisert fransk myelomatosemateriale (15) og 13 % i registerdata for myelomatose (17). I lymfommaterialer er mortaliteten oftest høyere enn for myelomatose.

Litteratur

1. Høydosebehandling med perifer stamcellestøtte ved maligne lidelser. Helsedirektoratets utredningsserie I-95. Oslo: Statens helsetilsyn, 1995.
2. Husebekk A, Kolstad A, Dahl IMS et al. Regionalisert høydose cellegiftbehandling med autolog stamcellestøtte. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 2777–80.
3. Abrahamsen JF, Kristoffersen EK, Hervig T et al. Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte hos kreftpasienter. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1523–8.
4. Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E 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.
5. Wisløff F, Tangen J-M, Brinch L et al. Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte – endelig et fremskritt ved myelomatose. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2402–6.
6. Aurlien E, Holte H, Kvaloy S et al. Combination chemotherapy containing mitogazone, ifosfamide, methotrexate, etoposide (MIME) and G-CSF efficiently mobilize peripheral blood progenitor cells in heavily pretreated relapsed lymphoma patients. Eur J Haematol Suppl 2001; 14–20.
7. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet 2002; 359: 2065–71.
8. Bergh J, Wiklund T, Erikstein B et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. Lancet 2000; 356: 1384–91.
9. Swenoteca III og IV. Behandling av non-seminomatøs testikelcancer. www.ocsyd.lu.se/wardprog/swenoteca3o4.pdf (9.1.2004).
10. Shipp MA, Abeloff MD, Antman K et al. International consensus conference on high-dose therapy with hematopoietic stem cell transplantation in aggressive Non Hodgkin's lymphomas: report of the jury. J Clin Oncol 1999; 17: 423–9.
11. Norsk Lymfomgruppe. Norsk handlingsprogram for diagnostikk og behandling av maligne lymfomer. www.kreft.no (9.1.2004).
12. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 1996; 335: 91–7.
13. Sweetenham JW, Santini G, Qian W et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma group. J Clin Oncol 2001; 19: 2927–36.
14. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeck A 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.
15. Attal M, Harousseau JL, Facon T et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2003; 349: 2495–502.
16. Monreal M, Alastrue A, Rull M et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). Thromb Haemost 1996; 75: 251–3.
17. Bjørkstrand B. European group for blood and bone marrow transplantation registry studies in multiple myeloma. Semin Hematol 2001; 38: 219–25.

Figur 2



Total overlevelse av norske myelomatosepasienter etter høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS)

Tabell 2 Karakteristika ved myelomatosepasienter

	Måle-enhet	St. Olavs Hospital (n = 58)	Nordisk myelomatose- studiegruppe (n = 168)	P-verdi
		Median (spredning)	Median (spredning)	
Alder	År	54 (28–66)	53 (29–64)	0,847
Beta ₂ -mikroglobulin	mg/l	2,8 (1,1–18,2)	2,9 (0,9–20,4)	0,797
Kreatinin	µmol/l	98 (53–974)	99 (46–656)	0,561
Ca++ korrigert	mmol/l	2,44 (1,29–4,13)	2,46 (1,53–4,58)	0,956
Laktatdehydrogenase (LD)	ukat/l	304 (168–974)	311 (102–2814)	0,670
Plasmaceller i marg	%	23 (3–90)	25 (2–90)	0,946
S-IgG m-komponent	g/l	41,5 (19,0–131,0)	45 (3,0–683,0)	0,485
S-IgA m-komponent	g/l	28,8 (0,4–55,7)	37,0 (5,0–118)	0,602
U-Ig m-komponent	g/døgn	0,2 (0,0–13,0)	0,2 (0,0–29,0)	0,626

Tabell 3 Resultater av høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) ved malignt lymfom

Diagnose	Inkludert (n)	Gjennomført HMAS (n)	I live/ i komplett remisjon (n)	Residiv etter HMAS (n)	År overlevelse etter HMAS (spredning)	Død etter HMAS (n)
Diffust storcellet						
B-celle-lymfomresidiv	9	4	3/3	1	1,5–7,6	1
Follikulært lymfomtransformert	7	4	3/1	2	0,4–1,6	1
Hodgkins lymfom	8	7	7/6	1	1,5–5,3	0
T-lymfoblastlymfom	4	3	3/3	0	1,9–5,0	0
Burkitts lymfom	3	3	3/3	0	1,8–3,8	0
Perifert T-celle-lymfom	3	2	0/0	2	0,3–1,7	2