

**6-thioguanin som monoterapeutisk  
behandling av akutt leukemi hos  
voksne**

**5-års oppgave i stadium IV**

Av

Åse-Gunn Fjellhøy & Hege Liljedahl Steene

Veileder: Dr. Tove Skjelbakken

Medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

## Innholdsfortegnelse

<b>RESYMÉ</b> .....	3
<b>DEL 1. GENERELT</b> .....	4
<b>1 GENERELT OM AKUTT LEUKEMI</b> .....	4
1.1 Litt om akutt leukemi og eldre pasienter.....	4
1.2 Epidemiologi.....	5
1.3 Etiologi.....	5
1.4 Haematopoiese.....	6
1.5 Patofysiologi.....	6
1.6 Inndeling av akutt leukemi.....	7
1.7 Symptomer og funn ved akutt leukemi.....	8
1.8 Utredning.....	8
1.9 Prognose.....	9
1.9.1 AML.....	9
1.9.2 ALL.....	10
1.10 Behandling.....	10
1.11 6-thioguanin.....	11
1.11.1 Bivirkninger.....	11
<b>DEL 2. INNLEDNING</b> .....	13
<b>1 PROBLEMSTILLING OG MÅLSETTING</b> .....	13
<b>DEL 3 METODE</b> .....	14
<b>1 INNSAMLING AV DATA</b> .....	14
<b>2 DEFINISJONER</b> .....	15
2.1 Definisjon av akutt leukemi.....	15
2.2 Definisjon av remisjon av akutt leukemi.....	15
<b>3 REGISTRERINGSSKJEMA</b> .....	16
<b>4 STATISTIKK</b> .....	16
<b>DEL 4 RESULTATER</b> .....	17
<b>1 PASIENTKARAKTERISTIKA</b> .....	17
1.1 AML/ALL.....	17
<b>2 BEHANDLING MED 6-THIOGUANIN</b> .....	18
2.1 Generelt.....	18
2.2 Seponering av 6-thioguanin behandling.....	19
2.3 6-thioguanin som første valg.....	19
<b>3 REMISJON ETTER 6-THIOGUANINBEHANDLING</b> .....	20
<b>DEL 5 DISKUSJON</b> .....	22
<b>DEL 6 FIGURER</b> .....	26
Figur 1: Insidens av akutt leukemi (4).....	26
Figur 2: Aldersjustert insidens av akutt leukemi (4).....	27
Figur 3: Gjennomsnittlig levetid fra start med 6-thioguanin til død/studieslutt for alle behandlet med 6-thioguanin fordelt på de ulike gruppene.....	28
<b>DEL 7 TABELLER</b> .....	29

Tabell 1: Fordeling av AML/ALL mht kjønn og alder for hele populasjonen .....	29
Tabell 2: Alder [gjennomsnitt (min,max)] for hele populasjonen fordelt på AML/ALL og kjønn.....	30
Tabell 3: Pasientkarakteristika for alle pasienter behandlet med 6-thioguanin som monoterapi .....	31
Tabell 5: Alder [gjennomsnitt (min,max)] for pasienter behandlet med 6-thioguanin som 1.valg mht kjønn .....	33
Tabell 6: Levetid [gjennomsnitt (min,max)] for de ulike gruppene fordelt på død før og etter 30 dg fra start 6-thioguanin behandling .....	34
<b>DEL 8</b> .....	<b>35</b>
Vedlegg 1: Registreringsskjema .....	35
<b>DEL 9 REFERANSELISTE</b> .....	<b>36</b>

## Resymè

*Hensikt:* Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) har som det eneste norske sykehus brukt 6-thioguanin som monoterapi hos voksne med akutt leukemi hvor intensiv kjemoterapi har vært kontraindisert. Hensikten med denne oppgaven var å registrere antall pasienter som har blitt behandlet, omfanget av bivirkninger, hvor mange av dem som har gått i komplett hematologisk remisjon (KHR) og hvor lenge de levde.

*Metode:* En retrospektiv studie ble utført på 128 utvalgte pasienter med akutt leukemi i alderen 15-91 år som ble behandlet på UNN i perioden 01.01.1991 til 31.12.2003.

*Resultat:* 58 (45.3%) pasienter fikk palliativt 6-thioguanin som monoterapeutisk behandling. Det var 30 menn og 28 kvinner med en gjennomsnittsalder på 62.1 år. Det var 52 pasienter med akutt myelogen leukemi (AML) og 6 pasienter med akutt lymfatisk leukemi (ALL). 23 pasienter med AML fikk 6-thioguanin som 1.valg etter 1.gangdiagnose (n=14) eller residiv (n=9). Det var ingen signifikant forskjell i gjennomsnittsalder mellom menn og kvinner behandlet med 6-thioguanin hos pasientene med AML (p=0.44). Alle pasienter med AML som fikk monoterapeutisk behandling med 6-thioguanin hadde en median levetid på 18.9 uker og 1-årsoverlevelse på 25.0%. 58.2% av pasienten fullførte behandling med 6-thioguanin. 2 pasienter (3.4%) oppnådde KHR etter 6-thioguaninbehandling 32.8% avsluttet behandlingen pga manglende effekt og 5.2% seponerte pga pancytopeni eller infeksjoner.

*Konklusjon:* 2 av 58 pasienter oppnådde KHR. Alle AML pasienter som ble monoterapeutisk behandlet med 6-thioguanin hadde en median overlevelse på 18.9 uker, mens alle ALL pasientene hadde en median overlevelse på 6.2 uker. 6-thioguanin er enkel å administrere hjemme, har høy compliance og få bivirkninger.

## **Del 1. Generelt**

### **1 Generelt om akutt leukemi**

#### 1.1 Litt om akutt leukemi og eldre pasienter.

Leukemiene deles inn i akutte og kroniske former etter hvor modne de karakteristiske cellene er. Akutt leukemi kjennetegnes ved proliferasjon og opphopning av umodne haematopoietiske celler. Dersom ikke behandling settes i gang vil denne sykdommen ha et stormende forløp og pasienten vil vanligvis dø av infeksjon eller blødning i løpet av kort tid ( uker-måneder) (1).

Oppgaven omhandler voksne over 15 år med akutt leukemi. Datamaterialet inneholder flest eldre pasienter. Eldre pasienter har dårligere utgangspunkt enn yngre. Prognosene er dårligere for pasienter over 60 år når det gjelder mulighet for å oppnå remisjon og 5-års overlevelse. Flere uheldige faktorer er med på å forklare dette (2, 3):

De tolerer ofte høydose cytostatika behandling og bivirkningene dårligere pga redusert evne til nydannelse av celler i beinmargen.

Comorbiditet hos eldre (pga hjerte-, lunge- og nyresykdom) øker insidensen av toksisitet fra kjemoterapien.

Eldre har ofte dårligere prognostiske faktorer som cytogenetiske abnormaliteter (Philadelphia-kromosom), tidligere myelodysplastisk syndrom (MDS) og redusert allmenntilstand ved diagnosetidspunktet.

## 1.2 Epidemiologi

I løpet av de siste 20 årene i Norge har insidensen av akutt leukemi vist små variasjoner. For menn har insidensen ligget mellom 4-5/100.000 og for kvinner mellom 3-4/100.000 (Figur 1) (4).

I år 2000 var det 205 nye tilfeller av akutt leukemi i Norge (104 menn og 101 kvinner) (5).

Aldersjusterte rater for insidens med verdens populasjon som standard populasjon var 4,2/100.000 for menn og 3,5/100.000 for kvinner (4). Insidensen øker med alderen, spesielt etter 60 år (Figur 2) (4, 6, 7). Prevalensen for akutt leukemi per 31.12.2000 var på 1072 personer (2).

Disse tallene er hentet fra Krefregisteret i Norge (KiN). Tallene er muligens litt lave pga sannsynlig underrapportering av non-solide svulster til KiN (6, 8, 9).

Primær remisjon oppnås hos de fleste voksne, da henholdsvis 70-80% ved akutt myelogen leukemi (AML) (10) og 90% ved akutt lymfatisk leukemi (ALL) (3). 5-års overlevelse hos voksne er 16,4% for AML (10) og 68% for ALL (3).

## 1.3 Etiologi

Etiologien ved akutt leukemi er foreløpig ukjent, men det er flere faktorer man tror spiller en rolle for utvikling av sykdommen (1, 11):

Personer behandlet med ioniserende stråling pga andre sykdommer (mamma cancer, ankyloserende spondylitt) har økt risiko for utvikling av akutt leukemi seinere i livet. Det er også vist en økt insidens hos overlevende etter atombombene over Hiroshima og Nagasaki.

Benzeneksposisjon og kjemoterapeutisk behandling med alkylende stoffer (cyklofosfamid, ifosfamid) er assosiert med utvikling av akutt leukemi.

Enkelte retrovirus har blitt assosiert med leukemi. HTLV-1 (Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1) er det best studerte retroviruset og er endemisk i enkelte deler av verden. De fleste bærere forblir asymptomatiske, men enkelte voksne utvikler T-celle leukemi.

Arvelige faktorer; spesielt hos monozygote tvillinger.

Enkelte andre blodsykdommer som MDS og myeloproliferative sykdommer kan transformere til AML (sekundær AML).

## 1.4 Haematopoiese

Haematopoiese betyr nydannelse og utvikling av blodceller i beinmargen. Denne prosessen er veldig kompleks, og alle cellene har et felles opphav (12). Den pluripotente stamcellen er øverst i hierarkiet. Stamcellen reproducerer seg selv, og ved stimuli differensieres den til celler i myeloid og lymfoid rekke. Stimuli inkluderer stress, infeksjon, blødning, lite celler i beinmargen og haematopoietiske vekstfaktorer. I modningsprosessen prolifererer og differensierer cellene til ferdige funksjonelle blodceller og mister evnen for reproduksjon.

## 1.5 Patofysiologi

Akutt leukemi oppstår ved at én enkelt haematopoietisk forløpercelle gjennomgår neoplastisk transformasjon, unngår kroppens forsvarsmekanismer og begynner autonom proliferasjon. Den maligne cellen stopper opp i utviklingen og forblir umoden. Siden denne cellen ikke gjennomgår terminal differensiering, beholder den stamcellens mulighet for reproduksjon. Slik oppstår det fullt av umodne celler i beinmargen som tar opp plassen til de andre velfungerende blodcellene. Uten behandling vil denne maligne celleklonen fortsette å reprodusere seg selv og fylle opp beinmargen, til personen dør av for eksempel blødning eller infeksjon.

## 1.6 Inndeling av akutt leukemi.

De akutte leukemiene deles inn i 2 hovedgrupper (13):

AML, hvor den maligne proliferasjonen sitter i myeloide celler. Disse cellerekkene består av granulocyt-, monocyt-, trombocyt- og/eller erytrocyttforløpere.

ALL, hvor det er proliferasjon og opphopning av lymfatiske celler.

Videre subinndelinger gjøres i henhold til FAB-klassifiseringen<sup>1</sup>.

På basis av morfologiske kriterier inndeles AML i følgende 8 undergrupper (12):

M0: Udifferensiert leukemi

M1: Uten modningstegn (M1-2 kalles også for myeloblast leukemi)

M2: Med modningstegn

M3: Hypergranulær promyelocytteleukemi

M4: Myelomonocytteleukemi

M5: Monoblastleukemi

M6: Erytroleukemi

M7: Megakaryoblastleukemi

ALL inndeles morfologisk i 3 undergrupper (12):

L1: Cytoplasmafattige, små blaster

L2: Mer heterogen mht cytoplasmarikdom og størrelse. Tydeligere nucleoli enn L1

L3: B-celleblaster med basofilt vakuolisert cytoplasma

---

<sup>1</sup> FAB-klassifiseringen: Syv fremtredene franske (F), amerikanske (A) og britiske (B)

hematologer publiserte i 1976 en klassifisering for akutte leukemier.



## 1.7 Symptomer og funn ved akutt leukemi

Symptomer og tegn på akutt leukemi kommer av at beinmargen blir fylt av maligne celler. Den normale haematopoiesen blir fortrenget og svikter. De leukemiske cellene kan også infiltrere andre organer og prege det kliniske bildet.

Spontane blåmerker, unormale blødninger (nese og tannkjøtt), skjelettsmerter, trøtthet, hodepine, feber og infeksjon er vanlig symptomer. Disse symptomene ledsages av trombocytopeni, anemi og leukopeni. Alvorlig vektnedgang og cachexia er ikke uvanlig. Ved undersøkelse finnes ofte peteccier, blek hud, lymfadenopati og splenomegali.

### 1.7.1 Typiske funn ved AML

Tannkjøtthyperplasi og hudlesjoner er vanlig ved subtype M5 pga monocytter som akkumulerer i vevet. Pasienter med hyperleukocytose eller M4 har større sjanse for CNS affeksjon. Blødning og begynnende DIC (disseminert intravaskulær koagulasjon) kan oppstå ved alle subtyper, men er mest fremtredende ved diagnosetidspunkt for M3 (promyelocyt leukemi).

### 1.7.2 Typiske funn ved ALL

Leukemi-meningitt opptrer hyppigere hos ALL pasienter enn hos de med AML. Opptil 10% av de voksne med ALL har CNS affeksjon ved diagnosetidspunktet.

## 1.8 Utredning

Vanlige utredninger er vurdering av perifert blod- og beinmargsutstryk i lysmikroskop.

Immunfenotyping for bestemmelse av overflatemarkører. Cytogenetikk for å bestemme prognose samt evt spinalvæskeanalyse, lymfeknutebiopsi og cristabiopsi.

## 1.9 Prognose

### 1.9.1 AML

Prognosen avhenger av alder, antall hvite ved diagnostidspunkt, primær eller sekundær leukemi, cytogenetikkprofilen, infeksjoner og varigheten av 1. remisjon. Det er dårlig prognose der 1. remisjon varer kortere enn 6 måneder, og komplett hematologisk remisjon (KHR) ikke oppnås etter første behandlingsforsøk.

Kromosomavvik er vanlig ved AML (90%). De som er forbundet med god prognose er (1,14):

- inversjon av kromosom 16
- translokasjon mellom kromosom 8 og 21
- translokasjon mellom kromosom 15 og 17

Kromosomavvik som er forbundet med dårlig prognose er (14):

- omfattende kromosomavvik
- inversjon av kromosom 3
- translokasjon mellom kromosom 3 og 3, 3 og 5 eller 3 og 7
- translokasjon mellom kromosom 9 og 22 ( Philadelphia-kromosomet)
- delesjon av kromosom 5
- delesjon av kromosom 7
- abnormaliteter mellom kromosom 11 og 23
- abnormaliteter i kromosom 5 eller 7
- trisomi 8

Eldre pasienter og pasienter med tidligere haematologisk sykdom har også dårlig prognose.

## 1.9.2 ALL

Alder, antall hvite ved diagnostidspunkt, primær eller sekundær leukemi, cytogenetikkprofil, infeksjoner og varigheten av 1. remisjon bestemmer også utfallet for disse pasientene.

L3 er forbundet med kort remisjon og dårlig prognose. Flere induksjonskurer for å oppnå remisjon gir dårligere prognoser. Kromosomale abnormaliteter som forbindes med dårlig prognose er:

Translokasjon mellom kromosom 9 og 22 (Philadelphia-kromosomet), 4 og 11 eller 8 og 14.

Det er god prognose når T-celle ALL er undergruppen, og hvis man oppnår remisjon innen 4 uker. Sistnevnte gjelder alle typer ALL.

## 1.10 Behandling

Kurativ behandling av akutt leukemi består av intensiv cytostatikabehandling og støttende behandling i form av blodoverføring (SAG<sup>2</sup> og trombocytter) og antimikrobielle midler.

Ikke alle voksne med AML/ALL har nytte av denne behandlingen. Pasientens alder og eventuell comorbiditet er en veileder for hvilken behandling som skal settes i gang.

Enkelte pasienter med akutt leukemi tåler ikke de intensive cytostatikakurene. Dette gjelder vanligvis:

- Pasienter over 70 år eller pasienter under 70 år med dårlig allmenntilstand eller med alvorlig tilleggsykdom
- Eldre pasienter med visse former for AML der erfaring viser at kraftige cytostatikakombinasjoner ikke fungerer

---

<sup>2</sup> SAGMAN: Mikroaggregatfattig erytrocyttkonsentrat tilsatt Saltvann-Adenin-Glukose-Mannitol (leukocytffiltrert).

Erfaringsmessig tar de mer skade av det. For dem er behandlingen hovedsakelig palliativ, og de får da tilbud om observasjon, transfusjoner, antibiotika ved infeksjoner og cytostatikakombinasjoner med sikte på å bremse sykdommen.

Med disse unntak vil man gi kombinasjoner av intensiv cytostatika til alle pasienter med akutt leukemi. Behandlingen har i mange år vært den samme i Norge (15).

Behandlingen individualiseres etter pasientens alder (over eller under 60 år), den generelle allmenntilstanden, morfologi og immunfenotyping. Disse cytostatikakurene fører til livstruende granulo- og trombocytopeni, og for å bekjempe farlige infeksjoner og blødninger behandles disse liberalt med antimikrobielle midler mot bakterier og sopp i kombinasjon med trombocyttkonsentrater og SAG.

### 1.11 6-thioguanin

6-thioguanin (cytostatikum) er en purinagonist (kjemisk lik purinene guanin, adenin, hypoxanthin og xanthin) (16) som omdannes til den aktive metabolitten, thioguanylsyre, av enzymet hypoxanthin guanin fosforibosyl transferase (17). Den aktive metabolitten innkorporeres i nukleinsyrene og inhiberer proteinsyntesen. Dette anses å være årsaken til legemiddelets cytotoksiske effekt (15). Ut i fra klinisk praksis tar det flere uker (4-6 uker) før man ser noen effekt av medikamentet. 6-thioguanin inngår i kombinasjon med andre cytostatikakurer (f.eks Hammersmith 82 for ALL)

#### 1.11.1 Bivirkninger

Den vanligste bivirkningen er doseavhengig hemming av beinmargen med leukopeni og trombocytopeni til følge. Dette opptrer hos samtlige behandlede pasienter. Beinmargsdepresjon

er vanligvis reversibel ved stopp av behandling. Andre mindre vanlige bivirkninger er stomatitt, intestinal nekrose og perforasjon, kvalme og oppkast og forstyrret leverfunksjon med ikterus.

## **Del 2. Innledning**

### **1 Problemstilling og målsetting**

Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) har som det eneste sykehuset i Norge siden begynnelsen av 1990-tallet behandlet eldre med akutt leukemi og yngre med behandlingsrefraktær leukemi palliativt med 6-thioguanin (Lanvis). Dette administreres per oralt og egner seg derfor godt som hjemmebehandling. Andre sykehus bruker enten bare lavdose cytarabin (intravenøst/subcutant) eller mercaptopurin (peroral). Disse krever gjerne administrering på sykehus (cytarabin) eller mer intensiv oppfølging pga bivirkninger (mercaptopurin har alvorlige bivirkninger som lever- og benmargstoksisitet).

Det er registrert at enkelte voksne pasienter med akutt leukemi har oppnådd KHR med behandling av 6-thioguanin. Hittil er det ikke tallfestet hvor mange pasienter som har fått 6-thioguanin og hvor mange som har gått i remisjon.

Målet med oppgaven er å registrere hvor mange voksne pasienter som har fått 6-thioguanin som monoterapi, hvor mange av dem som har gått i KHR, hvordan behandlingsresponsen har vært og hvor lenge de har overlevd på behandlingen. Vi vil se nærmere på pasientene som har fått 6-thioguanin som første behandlingsvalg og karakteristika for de som har gått i KHR.

## **Del 3 Metode**

### **1 Innsamling av data**

Dette var en retrospektiv studie der vi gikk igjennom pasientmateriale til personer over 15 år med akutt leukemi innlagt ved UNN i perioden 01.01.1991 tom 31.12.2003. Med hjelp fra IT-avdelingen og pasientregisteret på UNN (PAS) ble pasienter med diagnoser fra ICD-9 og ICD-10 plukket ut:

ICD-9:

- 204.0 akutt lymfatisk leukemi
- 205.0 akutt myelogen leukemi
- 207.0 annen spesifisert akutt leukemi
- 208.0 annen uspesifisert akutt leukemi

ICD-10

- C91.0 akutt lymfatisk leukemi
- C92.0 akutt myelogen leukemi
- C95.0 akutt leukemi med uspesifikk celletype

Datamaterialet omfattet 140 pasienter, og alle journalene ble lest igjennom, opptil flere ganger, av Hege Liljedahl Steene og Åse-Gunn Fjellhøy.

De som var blitt behandlet med peroral 6-thioguanin som monoterapi var av spesiell interesse. Dosen pasientene brukte var fra 40-80 mg x 2 per uke. Endepunktet var død eller studieslutt (31.12.2003) for de som fortsatt var i live. Da vi seinere i oppgaven referer til gjennomsnittlig

levetid for 6-thioguaninbehandling er dette fra startdato til sensur (død eller slutt på observasjonstid).

Etter å ha ekskludert 12 pasienter med feildiagnoser (myelomatose, kronisk myelogen leukemi (KML) og MDS) gjenstod 128 pasienter. 6-thioguanin ble gitt (palliativt) til 60 (46.9%) av pasientene i materialet. 2 ble ekskludert da 6-thioguanin ikke ble gitt som monoterapi (methotrexat intratekalt i tillegg) og det ikke forelå margresidiv (hudresidiv). Det ble derfor totalt 58 (45.3%) pasienter som hadde fått 6-thioguanin som monoterapi.

## **2 Definisjoner**

### **2.1 Definisjon av akutt leukemi**

Akutt leukemi er en malign blodsykdom som presenterer seg ved tilstedeværelse av identifiserbare kloner av maligne haematopoietske celler i beinmarg og/eller i perifert blod. De maligne cellene hoper seg opp i beinmargen og fortrenger normal haematopoiese. For å få diagnosen må det være en viss mengde primitive beinmargceller tilstede. FAB Collaboration og the National Cancer Institute har fastsatt en grense på minimum 30% blastinfiltrasjon i beinmargen ved AML og 25% ved ALL (8).

### **2.2 Definisjon av remisjon av akutt leukemi**

KHR oppnås ved intensiv cytostatikabehandling. KHR vil si under 5% blastinfiltrasjon i beinmarg og tilnærmet normale perifere blodverdier (trombocytter, erytrocytter og leukocytter).



### **3 Registreringsskjema**

Vi samlet inn data vha registreringsskjema som ble utarbeidet av veileder (Vedlegg 1).

Kategorisering av pasienter etter hvilket behandlingsalternativ 6-thioguanin var:

Gr.1 = 1.valg etter 1.gangsdiagnose

Gr. 2 = 1.valg etter residiv

Gr. 3 = 2.–4.valg etter 1.gangsdiagnose eller residiv

Gr. 4= ALL

Gruppe 1-3 omfatter bare AML pasienter, mens gruppe 4 omfatter alle ALL pasienter uansett behandlingsalternativ.

### **4 Statistikk**

All statistikk ble utført vha SPSS 11.0 (18). Deskriptiv statistikk og Student's t-test ble brukt til å analysere pasientkarakteristika. Kaplan Meier ble brukt til overlevelsesanalyse.

## **Del 4 Resultater**

### **1 Pasientkarakteristika**

Gjennomsnittsalder for hele populasjonen (n=128) var 53.6 år med en variasjon fra 15-91 år. Det var en tilnærmet lik fordeling mellom kjønnene med en signifikant forskjell i gjennomsnittsalder for kvinner og menn, henholdsvis 58.7 år og 49.1 år (p=0.004).

#### **1.1 AML/ALL**

Tabell 1 viser fordeling av AML/ALL mht alder og kjønn for hele populasjonen. Pasientene fordelte seg mht AML:ALL i et 3:1 forhold. Kjønnsmessig fordeling for AML og ALL var tilnærmet likt. Det var 50 (52.6%) menn og 45 (47.4%) kvinner med AML, og 18 (54.5%) menn og 15 (45.5%) kvinner med ALL.

Tabell 2 viser gjennomsnittsalder for AML og ALL mht kjønn for hele populasjonen.

Gjennomsnittsalderen for de med AML var signifikant høyere enn for de med ALL, henholdsvis 57.5 år og 42.3 år (p=0.001).

Det var kun 22 (17.2%) av pasientene som hadde sekundær leukemi. Av disse hadde alle AML bortsett fra 1 med ALL.

## 2 Behandling med 6-thioguanin

### 2.1 Generelt

Tabell 3 viser kjønns- og diagnosefordeling for alle pasientene som ble monoterapeutisk behandlet med 6-thioguanin. Det var 30 (51.7%) menn og 28 (48.3%) kvinner. 52 pasienter (89.7%) hadde AML, og 6 pasienter (10.3%) ALL.

Det var ingen signifikant forskjell i gjennomsnittsalder mellom menn og kvinner behandlet med 6-thioguanin ( $p=0.44$ ). Alderen varierte fra 15-91 år med et gjennomsnitt på 62.1 år for alle pasientene som ble behandlet med 6-thioguanin (data ikke vist).

Det var signifikant forskjell i alder mellom pasienter med AML og ALL behandlet med 6-thioguanin ( $p=0.01$ ). Gjennomsnittsalder for alle pasienter med AML var 64.5 år og for ALL 41.0 år. Alle pasienter med AML hadde en gjennomsnittlig levetid på 36.5 uker og median levetid på 18.9 uker. 1-årsoverlevelse var 25.0%.

Tabell 4 viser antall menn og kvinner behandlet med 6-thioguanin i de ulike gruppene. 23 pasienter ble behandlet med 6-thioguanin som 1.valg etter 1.gangsdiagnose ( $n=14$ ) eller residiv ( $n=9$ ) (mann til kvinne ratio på 1:2). 29 pasienter fikk 6-thioguanin som 2.-4.valg etter 1.gangsdiagnose eller residiv (mann til kvinne ratio på 2:1). Av disse fikk 20 pasienter 6-thioguanin som 2.valg, 6 som 3.valg og 3 som 4.valg.

Figur 3 viser gjennomsnittlig levetid fra start med 6-thioguanin til død/studieslutt for alle behandlet med 6-thioguanin fordelt på de ulike gruppene. 13 (22%) av pasientene levde over 52

uker, 42.9% (6 kvinner) i gruppen 1.valg etter 1.gangsd Diagnose, 22.2% (1 mann og 1 kvinne) i gruppen 1.valg etter residiv og 17.2% (2 menn og 3 kvinner) i gruppen 2.-4. valg etter residiv. Alle med ALL var døde innen 34.4 uker etter start med 6-thioguanin.

## 2.2 Seponering av 6-thioguanin behandling

24 (41.4%) pasienter seponerte behandlingen med 6-thioguanin, og de brukte 6-thioguanin i gjennomsnittlig 4 mnd. Det var lik kjønnsfordeling. Majoriteten av pasientene fikk avsluttet 6-thioguanin av behandlende lege pga manglende effekt (32,8 %), og den gjennomsnittlig levetiden var hos disse på 18.3 uker. Enkelte autoseponerte 6-thioguanin (3.4%) uten at journalene opplyste at dette skyldtes subjektive bivirkninger. Flere har seponert 6-thioguanin i kortere perioder pga pancytopeni eller infeksjoner (5,2%).

## 2.3 6-thioguanin som første valg

Tabell 5 viser gjennomsnittsalder til pasienter behandlet med 6-thioguanin som 1.valg mht kjønn. 5 menn og 9 kvinner, totalt 60.9% av pasientene fikk 6-thioguanin som 1.valg etter 1.gangsd Diagnose og hadde ikke fått annen behandling tidligere. Alderen varierte fra 59-91 år med et gjennomsnitt på 77.6 år. Det var 7 primære leukemier (3 menn og 4 kvinner) og 7 sekundære leukemier (2 menn og 5 kvinner).

9 (39.1%) pasienter fikk 6-thioguanin som 1.valg etter residiv. Det var 3 menn og 6 kvinner. Alderen varierte fra 41-77 år med et gjennomsnitt på 60.8 år. Det var 8 primære leukemier (2 menn og 6 kvinner) og 1 sekundær leukemi (mann).

Tabell 6 viser gjennomsnittlig levetid for de ulike gruppene fordelt på død før og etter 30 dager fra start med 6-thioguanin behandling.

Pasienter behandlet med 6-thioguanin som 1.valg etter 1.gangsdiagnose hadde totalt en gjennomsnittlig levetid på 50.5 uker. Levetiden varierte fra 2.3-131.9 uker. Pasienter behandlet med 6-thioguanin som 1.valg etter residiv hadde totalt en gjennomsnittlig levetid på 36.7 uker. Levetiden varierte fra 2.2-133.5 (Figur 3).

Av de som levde lenger enn 30 dager hadde pasienter behandlet med 6-thioguanin som 1.valg etter diagnose en gjennomsnittlig levetid på 58.5 uker med en variasjon fra 6.2-131.9 uker.

Pasienter behandlet med 6-thioguanin som 1.valg etter residiv hadde en gjennomsnittlig levetid på 41.0 uker med en variasjon fra 13.0-133.5 uker.

### **3 Remisjon etter 6-thioguaninbehandling**

2 pasienter hadde oppnådd KHR etter 6-thioguanin behandling:

*Pasient 1:* Dette var en kvinne som hadde en primær AML og var 55 år ved diagnosetidspunkt. Hun fikk 3 induksjonskurer før hun gikk i KHR for 1.gang. Hun fikk 6-thioguanin (80 mg x 2 pr uke) som 1.valg etter 3.residiv. Behandlingen ble seponert rett etter 4.residiv, og hun hadde da stått på 6-thioguanin i 99.9 uker. Cytogenetikk ved diagnosetidspunkt viste bl.a i tillegg til celler med en normal karyotype, 4 celler med 2 ekstra kopier av kromosom 8 og delesjon av det ene kromosom 7 (48,XX,del(7)(q22),+8,+8[4]/46,46[9]). Immunfenotyping viste en AML type M0-M2. Hvite blodceller ved diagnosetidspunkt var  $1.9 \times 10^9/L$ .

*Pasient 2:* Dette var en kvinne som var 75 år ved diagnosetidspunkt og hadde en mulig sekundær AML transformert fra MDS. Hun fikk 6-thioguanin (80 mg x 2 pr uke) som 1.valg etter

1.gangsdiagnose. Hun hadde ved studieslutt brukt 6-thioguanin i 130.4 uker. Cytogenetikken tatt 3 måneder før start med 6-thioguanin viste ingen klonale forandringer, og karyotype var 46,XX. Immunfenotyping viste en mulig AML type M1. Ved diagnosetidspunkt for MDS var antall hvite blodceller  $1.7 \times 10^9/L$ , MCV var 107.5fl og MCH var 38.0pg. Ved diagnosetidspunkt for AML var antall hvite blodceller  $1.5 \times 10^9/L$ , MCV var 107.5fl og MCH var 37.7pg.

## Del 5 Diskusjon

Det er første gang et så stort pasientmateriale på monoterapeutisk behandling med 6-thioguanin er presentert. Vi fant kun 2 andre artikler som var aktuelle (7, 19). El-Mangoush (7) et al omhandlet 10 voksne AML pasienter fra Libya (mean alder var 35 år med variasjon på 14-70 år) med avansert AML (intensiv cytostatika var derfor kontraindisert). De fikk 6-thioguanin som monoterapi (40 mg x 3 i 5 dager), og behandlingen ble gjentatt 2-3 ganger med 7-10 dagers mellomrom. Studien konkluderte med at 6-thioguanin var et effektivt middel for å oppnå partiell remisjon (ingen av pasientene oppnådde KHR), og at de fleste pasientene tålte behandlingen bra med hensyn til bivirkninger. Funke et al (19) var en retrospektiv studie som omfattet 57 voksne pasienter med refraktær akutt leukemi (mean alder var 56 år med variasjon på 28-83 år, 51 pasienter med AML og 6 pasienter med ALL). Pasientene ble inndelt i grupper og behandlet med ulike medikamenter i palliativ hensikt. 19 pasienter fikk 6-thioguanin som monoterapeutisk behandling. Studien konkluderte bl.a med at 6-thioguanin ± cytarabin ble best tolerert med hensyn til bivirkninger, at palliativ behandling ikke reduserte livskvaliteten og at behandlingen kan forhindre komplikasjoner som leukocytose hos disse pasientene. Disse studiene er ikke helt sammenlignbare med vår. El-Mangoush et al (7) og Funke et al (19) har et mindre pasientmateriale og lavere mean alder enn hos oss. Dosering og administrering er også annerledes.

Vår studie er retrospektiv uten kontrollgruppe eller randomisering. I tillegg hadde flere ulike leger ansvaret for pasientenes behandling og dette kan gi manglende og begrenset informasjon med lite kontinuitet i journalene. Vi har ikke gjennomført en systematisk registrering av livskvalitet da slike opplysninger ikke er blitt registrert i journalene ved start av 6-thioguanin behandling.

Vi ønsket å se om 6-thioguanin hadde like god effekt med tanke på bivirkninger som det man hadde antatt i klinikken. 58 pasienter ble behandlet med 6-thioguanin i et forsøk på å øke levetiden. 53/58 pasienter fikk 80 mg 6-thioguanin 2 x per uke, hvor av den ene pasienten fikk 80mg x 3 per uke den siste mnd pasienten var i live. De øvrige pasientene fikk 40mg 6-thioguanin 2 x per uke. Da behandlingen var peroral egnet den seg godt for hjemmebehandling. 58.2% av pasientene fullførte behandlingen med 6-thioguanin. 32.8% av pasientene fikk avsluttet behandlingen pga manglende effekt. Av alle pasientene som seponerte 6-thioguanin var det kun 5.2% som avsluttet behandlingen periodevis pga pancytopeni eller infeksjoner. Pancytopeni er en av bivirkningene til 6-thioguanin, men vi kan ikke ut i fra denne studien si om 6-thioguanin er årsak til pancytopenien eller om det er en komplikasjon til grunnsykdommen. Pasientene som levde over 52 uker ble kjennetegnet av sjeldne infeksjoner og blodtransfusjoner. Pasientene som hadde overlevelsestid fra 1-12 mnd skilte seg fra gruppen over ved at de hadde flere infeksjoner og fikk blodtransfusjon 2-4 ganger per mnd. Få av pasientene som levde over 52 uker var plaget av bivirkninger og vi får på bakgrunn av dette inntrykk av at behandlingen med 6-thioguanin ble tolerert svært godt. Dette er i samsvar med Funke et al (19).

Det fins fortsatt ingen gode behandlingsalternativer for eldre med AML. Vår studie konfirmerte dette, og vi så ut i fra figur 3 at ca 45% var døde innen 25 uker uansett 6-thioguaninvalg. Spesielt dårlig overlevelse var det for ALL pasientene. I tillegg til deres høye alder var også comorbiditet med på å redusere utsikten til respons. Pasienter med 6-thioguanin som 1.valg etter 1.gangdiagnose hadde en median levetid på 43.3 uker med 1-årsoverlevelse på 42.9%. Median alder var 77.6 år. Dette er i kontrast til studien til Pulsoni et al (21) der pasientene hadde noe lavere median alder (73.7 år), kortere median levetid på (5 mnd=21.7 uker) og en lavere



1-årsoverlevelse (21.3%). Palliativ behandling til pasientene bestod her av lavdose cytarabin ± andre medikamenter, hydroxyurea ± andre medikamenter, 5-azacytidine, andre lignende cytostatika og kun støttende behandling. I vår studie hadde vi en positiv seleksjon av pasienter som var friske nok til å få 6-thioguanin behandling, og ingen av pasientene i gruppen 1.valg etter 1.gangdiagnose fikk kun støttende behandling. Pulsoni et al (21) har ikke hatt slike seleksjonskriterier, og studien har dermed inkludert alle pasientene uansett allmenntilstand. Studien vår viste bedre resultater enn Pulsoni et al (21), men metodologiske ulikheter mellom studiene gjør det vanskelig å trekke noen konklusjon.

Man har i klinikken registrert at flere pasienter har oppnådd KHR etter 6-thioguanin behandling. Hvor mange dette dreide seg om var ikke blitt tallfestet. I dette datamaterialet var det kun 2 pasienter som oppnådde KHR etter 6-thioguanin behandling. Pasient 1 sine gode prognostiske faktorer var relativ ung alder, primær leukemi og at 1.remisjon varte lengre enn 6 måneder. Dårlige prognostiske faktorer var cytogenetikken med delesjon av kromosom 7, mer enn 1 induksjonskur før KHR og multiple residiv.

Pasient 2 sine gode prognostiske faktorer var oppnåelse av KHR etter første behandlingsforsøk, 1.remisjon varte lengre enn 6 mnd og ingen residiv. I tillegg hadde hun en høy MCV (107.5fl) ved diagnose av MDS, noe som i følge Tennant et al (23) gir en signifikant lengre overlevelsesperiode. Pasient 2 sine dårlige prognostiske faktorer var høy alder, sekundær leukemi og intermediaær cytogenetikk.

Baudard et al (22) viste at det ikke var noen signifikant forskjell i sykdomsfri overlevelse mellom eldre over 60 år og unge etter at KHR var oppnådd. De viste også at kromosomavvik med dårlig prognose var hyppigere hos eldre over 60 år (ikke statistisk signifikant), og at eldre over 60 år har signifikant lavere tilstedeværelse av gode prognostiske faktorer.

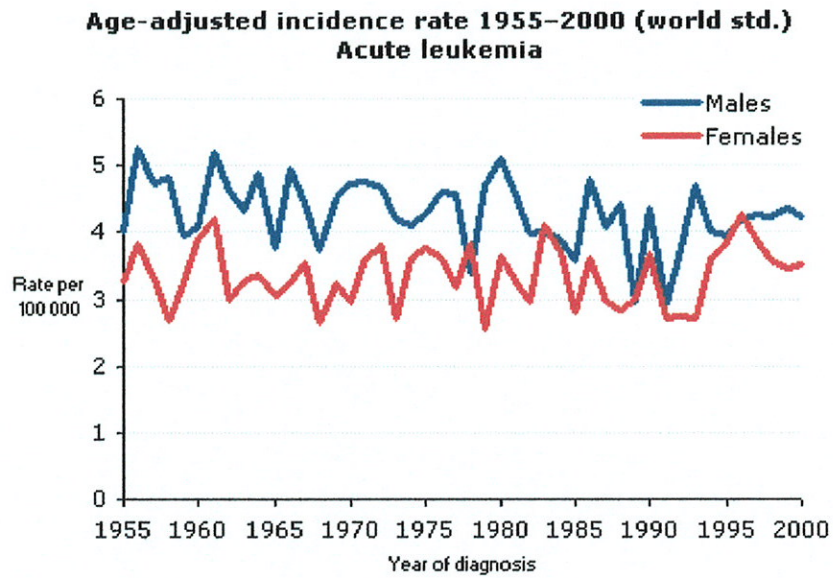
Om 6-thioguanin hadde noe å si for utfallet for de 2 pasientene som oppnådde KHR i dette materiale er usikkert. Flere intensive cytostatikakurer før 6-thioguanin kan ha påvirket utkommet hos pasient 1. Videre var spontan KHR dokumentert i 2 andre studier (20, 22), og man kan derfor ikke utelukke at dette kan ha skjedd.

*Konklusjon:* Vi har gjennomført en retrospektiv studie hvor vi har sett på 58 pasienter med gjennomsnittsalder på 62.1 år behandlet palliativt med 6-thioguanin. 2 av pasientene har oppnådd KHR på monoterapeutisk 6-thioguanin behandling. Median overlevelse for alle pasientene med AML var på 18.9 uker og 6.2 uker for de med ALL. Journalene ga ingen sikre eller systematiske opplysninger om subjektive bivirkninger ved bruk av 6-thioguanin. Pasientene som fikk 6-thioguanin som 1.valg etter 1.gangdiagnose så ut til å ha best utbytte av behandlingen med median overlevelse på 43.3 uker og en 1-årsoverlevelsen på 42.9%. Pasientene med ALL vil sannsynligvis profitere lite på 6-thioguanin behandling.

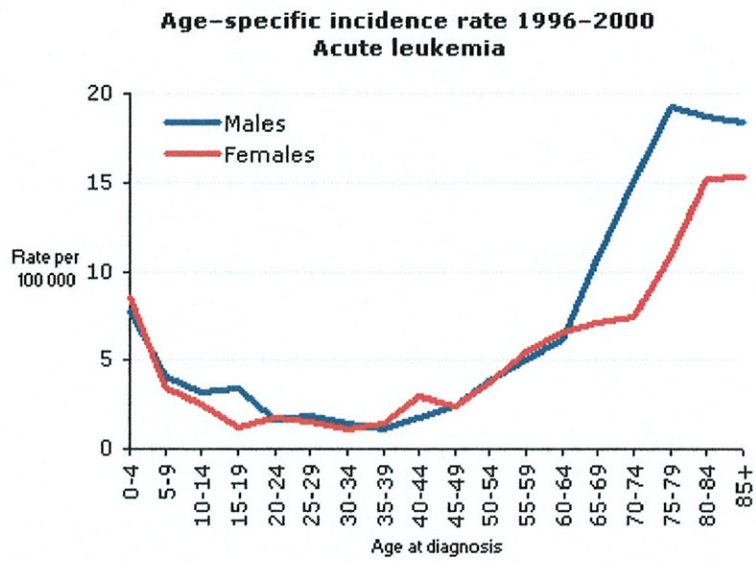
Denne studien har ingen kontrollgruppe å sammenligne resultatene med. Dette gjør det vanskelig å konkludere at 6-thioguanin er ett godt eller dårlig behandlingsalternativ. Det bør derfor designes en case-controll studie hvor man sammenligner de ulike palliative behandlingsalternativene som er i bruk i Norge.

## Del 6 Figurer

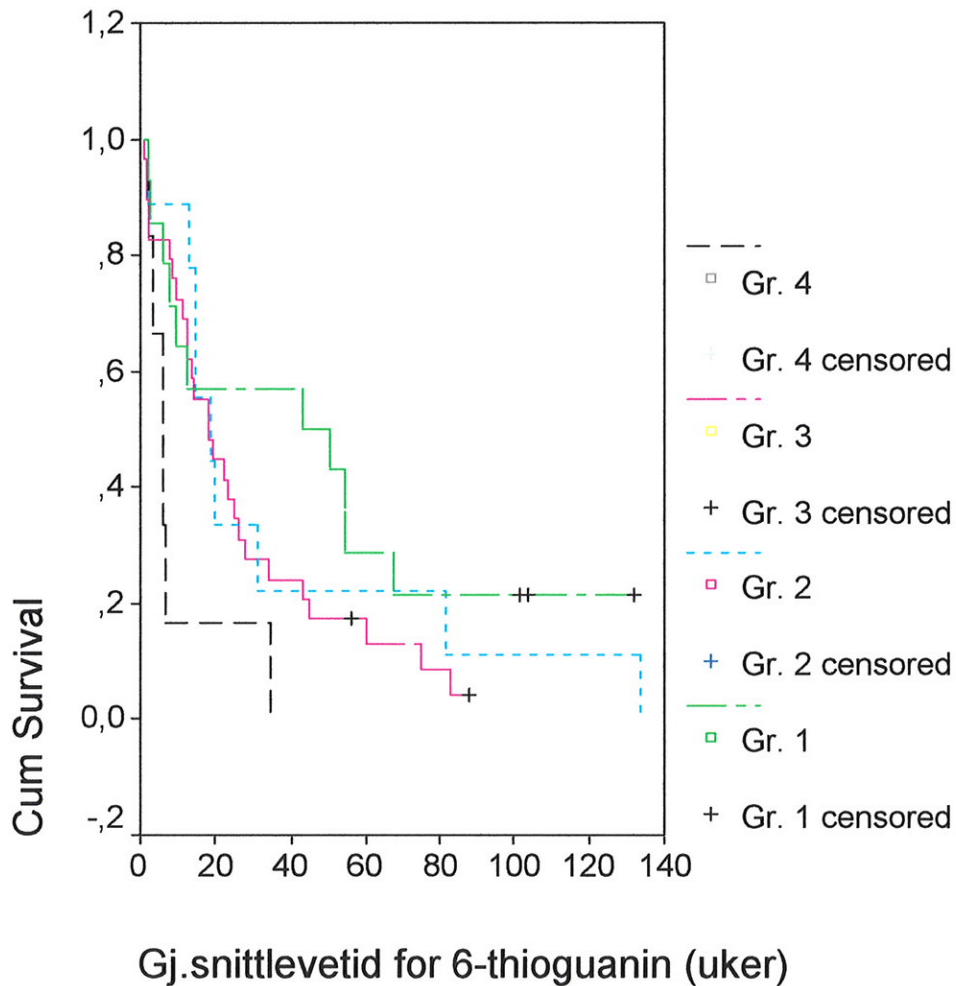
Figur 1: Insidens av akutt leukemi (4)



Figur 2: Aldersjustert insidens av akutt leukemi (4)



Figur 3: Gjennomsnittlig levetid fra start med 6-thioguanin til død/studieslutt for alle behandlet med 6-thioguanin fordelt på de ulike gruppene



- --- Gr.1: 1.valg etter 1.gangsdiagnose
- - - - Gr.2: 1.valg etter residiv
- — Gr.3: 2.-4.valg etter 1.gangsdiagnose eller residiv
- - - - - Gr.4: ALL

## Del 7 Tabeller

Tabell 1: Fordeling av AML/ALL mht kjønn og alder for hele populasjonen

	Menn				Kvinner			
	AML	ALL	Total	%	AML	ALL	Total	%
Alder	n	n	N	%	n	n	N	%
15-24 år	2	5	7	10,3	1	1	2	3,3
25-34 år	4	5	9	13,2	4	2	6	10,0
35-44 år	9	2	11	16,2	3	3	6	10,0
45-54 år	14	4	18	26,5	7	2	9	15,0
55-64 år	5	1	6	8,8	8	3	11	18,3
65-74 år	8	1	9	13,2	9	2	11	18,3
75-84 år	7	0	7	10,3	11	2	13	21,7
85-94 år	1	0	1	1,5	2	0	2	3,3
Total	50	18	68	100,0	45	15	60	100,0

Tabell 2: Alder [gjennomsnitt (min,max)] for hele populasjonen fordelt på AML/ALL og kjønn

		AML		ALL		Total	
Kjønn	N	Alder	N	Alder	N	Alder	
Kvinner	45	61,2 (16,91)	15	51,0 (19,82)	60	58,7 (16,91)	
Menn	50	54,2 (16,88)	18	35,1 (15,69)	68	49,1 (15,88)	
Total	95	57,5 (16,91)	33	42,3 (15,82)	128	53,6 (15,91)	

Tabell 3: Pasientkarakteristika for alle pasienter behandlet med 6-thioguanin som monoterapi

Pasienter	n	%
Menn	30	51.7
Kvinner	28	48.3
Totalt	58	100

Subtype leukemi	n	%
AML	52	89.7
ALL	6	10.3



Tabell 4: Antall menn og kvinner som har fått 6-thioguanin i de ulike gruppene

	Menn	Kvinner	Total	
6-thioguanin valg	n	n	N	%
1.valg etter 1.gangsdiagnose	5	9	14	24,1
1.valg etter residiv	3	6	9	15,5
2.-4.valg etter 1.gangs- diagnose eller residiv	19	10	29	50,0
ALL	3	3	6	10,3

Tabell 5: Alder [gjennomsnitt (min,max)] for pasienter behandlet med 6-thioguanin som 1.valg mht kjønn

6-thioguaninvalg	Kjønn	N	Alder
1.valg etter 1.gangsdiagnose	Menn	5	74,0 (59,88)
	Kvinner	9	79,6 (74,91)
	Total	14	77,6 (59,91)
1.valg etter residiv	Menn	3	53,3 (41,77)
	Kvinner	6	64,5 (50,75)
	Total	9	60,8 (41,77)
Total	Menn	8	66,3 (41,88)
	Kvinner	15	73,5 (50,91)
	Total	23	71,0 (41,91)

Tabell 6: Levetid [gjennomsnitt (min,max)] for de ulike gruppene fordelt på død før og etter 30 dg fra start 6-thioguanin behandling

	6-thioguanin	N	Levetid
Død>30 dg	1.valg etter 1.gangsdiagnose	12	58.5 (6.2,131.9)
	1.valg etter residiv	8	41.0 (13.0,133.5)
	2.-4.valg etter 1.gangsdiagnose eller residiv	24	32.2 (8.2,87.8)
	ALL	4	13.4 (6.2,34.4)
	Total	48	40.3 (6.2,133.5)
Død<30 dg	1.valg etter 1.gangsdiagnose	2	2.7 (2.3,3.0)
	1.valg etter residiv	1	2,2 (2.2,2.2)
	2.-4.valg etter 1.gangsdiagnose eller residiv	5	1.8 (1.3,2.2)
	ALL	2	2.9 (2.5,3.2)
	Total	10	2.2 (1.3,3.2)
Total	1.valg etter 1.gangsdiagnose	14	50.5 (2.3,131.9)
	1.valg etter residiv	9	36.7 (2.2,133.5)
	2.-4.valg etter 1.gangsdiagnose eller residiv	29	27.0 (1.3,87.8)
	ALL	6	9.9 (2.5,34.4)
	Total	58	33.7 (1.3,133.5)

## Del 8

### Vedlegg 1: Registreringsskjema

#### REGISTRERINGSSKJEMA-LANVIS

1 Navn..... 2 Pnr.....

#### Diagnose

3 Diagnose dato..... 4 Mors.....

5 Diagnose: 5.1 ALL..... Subtype (tekst).....

5.2 AML..... Subtype (tekst).....

6.1 Primær..... 6.2 Sekundær.....

#### Tidligere behandling

7 Kurativ behandling (ja/nei)..... Hvilke(-n) type (tekst).....

8 Start kurativ behandling (dato)..... Residiv (dato).....

#### Lanvis

9 Lanvis start (dato)..... 10 Dose.....

11 Perifere blodverdier ved start: 11.1 Hb:.....

11.2 Lkc:..... 11.3 % neutrofile lkc.....

11.3.4 Trc:.....

12 Benmarg ved start (% blaster).....

13 Who status ved start (allmenntilstand):.....

#### Kontroll-ca 2 mnd

14 Ktr dato.....

15 Perifere blodverdier ved ktr: 15.1 Hb:.....

15.2 Lkc:..... 15.3 % neutrofile lkc.....

15.4 Trc:.....

16 Benmarg ved ( % blaster).....

17 Who status ved ktr (allmenntilstand):.....

18 Remisjon..... 19 Dato.....

Journal (dato) 1.....2..... Sjekk 1..... Sjekk 2.....

## Del 9 Referanseliste

- 1) McCauley D. L. Treatment of adult acute leukemia. Clinical Pharmacy. 1992. Vol 11. 767-796.
- 2) [www.kreftregisteret.no/forekomst\\_og\\_overlevelse\\_2000/prevalens.htm](http://www.kreftregisteret.no/forekomst_og_overlevelse_2000/prevalens.htm)
- 3) Johannessen T., Løge I. Norsk elektronisk legehåndbok. Akutt lymfatisk leukemi. Norsk helseinformatikk AS. 1999-2003. ISBN: 82-92002-08-1
- 4) [www.kreftregisteret.no/forekomst\\_og\\_overlevelse\\_2000/acute\\_leukemia/incidenc](http://www.kreftregisteret.no/forekomst_og_overlevelse_2000/acute_leukemia/incidenc)
- 5) [www.kreftregisteret.no/forekomst\\_og\\_overlevelse\\_2000/nye\\_tilfeller.htm](http://www.kreftregisteret.no/forekomst_og_overlevelse_2000/nye_tilfeller.htm)
- 6) Skjelbakken T., Løchen M.L., Dahl I.M.S. Haematological malignancies in a general population, based on information collected from a population study, hospital records, and the Cancer Registry of Norway. European Journal of haematology. 2002. Vol 69. Side 67-75.
- 7) El-Mangoush M., Ahmed M. Thioguanin as a single agent to achieve partial remission in adult acute non-lymphocytic leukaemia in poor risk patient. Journal of the Bahrain Medical Society. 1995. Vol 7. 98-102.
- 8) E.Lund. Pilot Study for the Evaluation of Completeness of Reporting to the Cancer Registry. Incidence of cancer in Norway, 1978. Oslo: The Norwegian Cancer Registry, 1981.
- 9) Cancer in Norway 1998. Oslo: Kreftregisteret, 1998.
- 10) Johannessen T., Løge I. Norsk elektronisk legehåndbok. Akutt myelogen leukemi. Norsk helseinformatikk AS. 1999-2003. ISBN: 82-92002-08-1.
- 11) Henderson E. S., Lister T. A., Greaves M. F. Leukemia. Philadelphia Pennsylvania. Saunders. 2002. 7. utgave. Kapittel 7, 8, 11.

- 12) Evensen S. A., Brinch L, Tjønnfjord G. E., Wisløff F. Blodsykdommer. Oslo. Universitetsforlaget AS. 1999. 5. utgave. Side 13, 18-19, 110, 117-141.
- 13) Lorenzen I., Bendixen G., Hansen N. E. Medicinsk Kompendium. København. Nyt nordisk forlag Arnold Busck. 1999. Bind 2. Side 1842-1846.
- 14) Norsk selskap for Hematologi:[www.legeforeningen.no/asset/15380/1/15380\\_1.doc](http://www.legeforeningen.no/asset/15380/1/15380_1.doc).
- 15) Cytostatikaboken: [www.farmakoterapi.uio.no/cytostatika/kap14.html](http://www.farmakoterapi.uio.no/cytostatika/kap14.html).
- 16) [www.fass.nu/Ffass/00580090.htm](http://www.fass.nu/Ffass/00580090.htm).
- 17) <http://emc.medicines.org.uk/mec/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=754>.
- 18) SPSS version 11.0 ( SPSS Inc, Chicago).
- 19) Funke I, Wiesneth M, Platow S, Kubanek B. Palliative cytoreduction in refractory acute leukemia: a retrospective study of 57 adult patients. *Annals of Hematology*. 2000. Vol 79 nr3. Side 132-137.
- 20) López A, de la Rubia J, Martín G, Matínez J, m.flere. Recent improvement in outcome for elderly patients with de novo acute myeloblastic leukemia. *Leukemia Research*. 2001. Vol. 25. nr 8. Side 685-692.
- 21) Pulsoni A, Pagano L, Latagliata R, Casini M, m.flere. Survival of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2004. Vol. 89. nr 3. Side 296-302.
- 22) Baudard M, Marie J.P, Cadiou M, Vigué F, m.flere. Acute myelogenous leukaemia in the elderly: retrospective study of 235 consecutive patients. *British Journal of Haematology*. 1994. Vol. 86. Side 82-91.
- 23) Tennant G.B, Cavill I, Burnett A. K. Long-term survival of myelodysplastic patients with macrocytosis. *British Journal of Haematology*. 2004.Vol.124. Side 840-841.



