
Akutt myelogen leukemi og myelodysplastisk syndrom etter cytostatikabehandling

AKTUELT PROBLEM

ARNE FOSS ABRAHAMSEN

Onkologisk avdeling
Det Norske Radiumhospital
0310 Oslo

Behandling av kreftsykdommer med store doser cytostatika kan føre til økt hyppighet av myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi i årene etter behandling.

Denne komplikasjonen sees særlig etter behandling med de cytostatika som virker ved å skade cellenes DNA, som alkylerende stoffer, antrasykliner og epipodofyllotoksiner. Hyppigheten av myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi øker med økende totaldose og etter behandling med flere leukemogene stoffer. Strålebehandling alene fører ikke til sekundær leukemi men øker frekvensen av myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi. når det gis sammen med ovennevnte cytostatika, særlig de alkylerende stoffene.

Etter standarddoser av ovenfornevnte cytostatika er det rapportert 0 – 4 % myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi. Etter høydosebehandling øker hyppigheten i flere materialer til 8 – 10 %. Høydose alkylerende stoff kan føre til både myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi etter en latenstid på 4 – 8 år. Etter høydosebehandling med antrasykliner og epipodofyllotoksiner opptrer nesten bare akutt myelogen leukemi, etter en latenstid på – 4 år. Ved diagnosen myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi har de fleste pasientene påvisbare kromosomskader.

Prognosen ved sekundært myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi er dårligere enn ved tilsvarende ikke-behandlingsrelatert sykdom

Kreftbehandling med stråler og cytostatika hadde stor fremgang i 1960-årene. Nye høyvoltmaskiner gjorde det mulig å bestråle store felter og gi høye stråledoser med lite skade av friskt vev. Ved relativt begrenset sykdom kunne strålebehandling alene eller

kombinert med cytostatika gi full tilbakegang av kreftsykdommen. Nye cytostatika ble prøvd ut, og pasienter med utbredt kreftsykdom kunne bli sykdomsfri etter behandling med en kombinasjon av 2 – 4 av de mest effektive stoffene gitt samtidig i kurer med noen ukers mellomrom. Sykdommer som akutt lymfatisk leukemi og Wilms tumor hos barn og Hodgkins sykdom og testikkelkreft hos voksne kunne helbredes hos et flertall av pasientene.

Men noen år senere kom de første publikasjonene som viste at den vellykkede behandlingen hadde sin pris i form av senfølger (1). Et økende antall pasienter fikk etter vellykket behandling for en kreftsykdom noen år senere en ny kreftsykdom som var mer alvorlig enn den første. I samarbeid med Kreftregisteret undersøkte vi nye krefttilfeller hos 1 152 pasienter som i 20-årsperioden 1968 – 88 hadde fått behandling ved Radiumhospitalet for Hodgkins sykdom (2). Det var en jevn økning av nye krefttilfeller i årene etter primærbehandlingen, og etter 18 år hadde ca. 15 % fått en ny kreftsykdom. Ti år etter behandling hadde ni pasienter utviklet akutt myelogen leukemi, og det er 25 ganger flere tilfeller enn forventet. Alle disse leukemipasientene hadde fått minst 16 kurer som inneholdt et alkylende stoff, og sju av ni pasienter hadde fått tillegg av strålebehandling. Det var ingen tilfeller av leukemi hos pasienter som bare hadde fått strålebehandling. En større multisenterstudie fra den internasjonale databasen for Hodgkins sykdom omfattet 12 411 pasienter og viste omtrent samme hyppighet av akutt leukemi, 27 ganger flere tilfeller enn forventet (3). Ved en rekke andre kreftsykdommer sees samme mønster (4 – 9). Etter strålebehandling av en kreftsykdom med store stråledoser opptrer hyppigere enn forventet en ny kreftsykdom, oftest innen det bestrålte området. Etter behandling med visse cytostatika i store doser sees en økt hyppighet av sekundær akutt myelogen leukemi og myelodysplastisk syndrom, særlig når pasienten også har fått strålebehandling

Prognose og behandling

Prognosen for sekundær akutt myelogen leukemi og myelodysplastisk syndrom er dårligere enn for tilsvarende primærsykdom (9 – 18). I en EORTC-studie (14) som omfattet 50 personer med sekundær akutt myelogen leukemi og myelodysplasi, fikk 54 % av pasientene komplett remisjon etter induksjonsbehandling med idarubicin og ara C, men de fleste fikk raskt residiv. Pasienter med kromosomabnormiteter hadde signifikant kortere residivfri overlevelse, 8 % etter to år, mot 33 % hos pasienter som ikke hadde kromosomforandringer. I en studie fra Fred Hutchinson Cancer Center (15) fikk 46 pasienter med sekundær akutt myelogen leukemi allogen transplantasjon umiddelbart, uten forutgående induksjonsbehandling med cytostatika, med fem års residivfri overlevelse på 24 %. Pasienter med lavt perifert antall blaster hadde mindre risiko for residiv, og pasienter som raskt ble transplantert etter diagnosen sekundær akutt myelogen leukemi, hadde bedre sykdomsfri overlevelse. Resultatene etter transplantasjon uten forutgående induksjonsbehandling var de samme som var oppnådd hos 20 pasienter som hadde fått induksjonsbehandling før transplantasjon. Felles for begge pasientmaterialer med sekundær akutt myelogen leukemi var at behandlingsresultatene var dårligere enn for pasienter med primær sykdom. Det ble konkludert med at pasienter med behandlingsrelatert akutt myelogen leukemi raskt bør vurderes for stamcelletransplantasjon.

Friedberg og medarbeidere (17) studerte behandlingsresultatene hos 41 pasienter som hadde fått sekundært myelodysplastisk syndrom etter autolog beinmargstransplantasjon (av 552 pasienter med non-Hodgkins lymfom som var blitt transplantert). Median overlevelse fra diagnoser myelodysplastisk syndrom var ni måneder. 13 pasienter fikk allogen transplantasjon, og median overlevelse for disse pasientene var bare to måneder. 11 pasienter døde i transplantasjonsfasen og to av residiv. I en lederartikkel konkluderte Preisler (18) at bare få pasienter med sekundært myelodysplastisk syndrom er egnet til aktiv behandling, og også for denne gruppen er morbiditet og mortalitet høy.

Betydningen av cytostatikavalg

Cytostatika skader cellene på forskjellig måte. Det er særlig de stoffene som virker ved å skade DNA, som fører til behandlingsrelatert akutt myelogen leukemi og myelodysplastisk syndrom (19 – 25). Det gjelder de alkylende stoffene. Allerede i 1970 ble det vist at behandling av myelomatose med melfalan førte til økt hyppighet av leukemi (19), og i et større materiale som omfattet 908 melfalanbehandlede pasienter, var den kumulative risiko 10 % etter ti år (20). I en rekke publikasjoner (19 – 23) er det i de fleste studier vist at behandling med et alkylende stoff følges av økt hyppighet av leukemi.

De alkylende stoffene kalles også radiomimetiske fordi de skader cellene på samme måte som strålebehandling. Det kan forklare at myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi hyppigst opptrer etter en kombinasjon av store doser av et alkylende stoff og strålebehandling (1 – 3, 6 – 9, 13, 21). Senere er det vist at antrasykliner og epipodofyllotoksiner også kan føre til senere leukemiutvikling (21 – 25). Disse stoffene virker også ved å skade cellenes DNA. Det er særlig etter høydosebehandling med disse i kombinasjon med alkylende stoff man ser økt leukemifrekvens (tab 1). Latenstiden fra cytostatisk behandling til utvikling av myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi er i gjennomsnitt lengre etter behandling med alkylende stoffer (4 – 8 år) enn etter behandling med antrasykliner og epipodofyllotoksiner (– 4 år). Det er også vist at myelodysplastisk syndrom oftere sees etter behandling med alkylende stoffer enn etter behandling med antrasykliner og epipodofyllotoksiner.

Kromosomskader etter behandling med cytostatika

Siden behandlingsrelatert myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi opptrer etter dyptgripende skade av cytostatika på cellenes DNA, vil man vente at det kan påvises kromosomavvik etter slik behandling. Pedersen-Bjergaard og medarbeidere har studert kromosomavvik hos 137 pasienter som hadde fått myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi etter tidligere cytostatisk behandling (22). Tilsynelatende normal karyotype ble funnet hos 18 pasienter (13 %). Av de resterende 119 pasientene hadde 46 pasienter (34 %) ett kromosomavvik, mens 73 pasienter (53 %) hadde multiple kromosomavvik. Det var signifikante forskjeller mellom kromosomforandringene etter DNA-skade forårsaket av alkylende stoffer

sammenliknet med skader etter antrasykliner og epipodofyllotoksiner. Ved diagnosetidspunktet hadde 66 pasienter (48 %) myelodysplastisk syndrom som ikke gikk over til akutt myelogen leukemi, 28 pasienter (20 %) hadde primært myelodysplastisk syndrom og utviklet senere akutt myelogen leukemi, mens 43 pasienter (31 %) hadde primær akutt myelogen leukemi.

Flere studier har vist økende hyppighet av kromosomskader i tiden etter høydosebehandling med autolog beinmargstransplantasjon. Mach-Pascual og medarbeidere (26) undersøkte kromosomforandringer før og etter autolog beinmargstransplantasjon hos 78 pasienter. Mens bare 3 % hadde kromosomforandringer før transplantasjonen, hadde 13 % slike forandringer 18 måneder etter. Av disse utviklet fire av ti pasienter akutt myelogen leukemi/myelodysplastisk syndrom. Traweek og medarbeidere (27) fant at 9 % av lymfompasienter som hadde fått høydosebehandling med autolog beinmargstransplantasjon hadde kromosomforandringer fem år etter transplantasjon, og fem av ti pasienter med kromosomforandringer utviklet senere myelodysplastisk syndrom

Tabell 1

De vanligste cytostatika som kan forårsake sekundær myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi

Alkylerende midler
Cyklofosamid
Ifosamid
Klorambucil
Mustin
Topoisomerase-II-hemmere
Antrasykliner: Doksorubicin, epirubicin
Epipodofyllotoksiner: Vepesid

Betydningen av cytostatikadosens størrelse

Etter konvensjonelle doser av alkylerende stoffer, antrasykliner og epipodofyllotoksiner har hyppigheten av behandlingsrelatert myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi variert mellom 0 og 4 %

I 1990-årene har høydosebehandling vært prøvd ut ved en rekke kreftsykdommer, både ved behandling av avansert sykdom og som adjuvant behandling. Den dosebegrensende faktor ved de konvensjonelle cytostatikakurer er beinmargsskaden. Det er to måter man kan øke cytostatikadosene på uten at det fører til varig skade av beinmargen.

Høydosebehandling med stamcellestøtte

Tabell 2

Myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi etter høydosebehandling med stamcellestøtte for maligne lymfomer

Sykehus	Antall pasienter	Myelodysplastisk syndrom Akutt myelogen leukemi		Kumulativ risiko	
		Antall	(%)	År	(%)
Nebraska (30)	511	12	(2)	5	(4)
				7	(10)
Dana Farber (17)	552	41	(7)	10	(20)
City of Hope (31)	612	22	(4)	5	(5)
				10	(9)
Princess Margaret Hospital (32)	304	16	(5)	5	(5)
				10	(9)

Ved å høste pasientens beinmarg eller stamceller fra perifert blod før behandling og fryse dem ned, kan man øke cytostatikadosene til 3 – 4 ganger de dosene man gir ved konvensjonell behandling. Når man etter å ha gitt høydosen med cytostatika tilbakefører beinmargen eller stamcellene som var høstet før behandling, vil stamcellene slå seg ned i beinmargen og erstatte den skadede margen. Slik høydosebehandling har gitt best resultater ved residivbehandling av maligne lymfomer. De store cytostatikadosene disse pasientene får før og under høydosebehandlingen, har økt hyppigheten av akutt myelogen leukemi og myelodysplastisk syndrom etter behandlingen til 8 – 10 %, mer enn det dobbelte av hva man fant etter konvensjonelle doser (28 – 34). Tabell 2 viser hyppigheten av myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi etter slik høydosebehandling ved flere større kreftsentre i USA og Canada. De fleste pasientene har hatt minst ett residiv og har fått mye kjemoterapi før høydosen. Høy totaldose av leukemogene cytostatika før høydosebehandling og totalkroppsbestråling fører til økt hyppighet av akutt myelogen leukemi og myelodysplastisk syndrom. Mange av disse pasientene hadde kromosomforandringer før høydosebehandlingen. Det er derfor mulig at hyppigheten av myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi etter høydosebehandling av maligne lymfomer kan reduseres ved at behandlingen gis tidligere i sykdomsforløpet og ved at man unnlater å gi totalkroppsbestråling. Effekten av høydosebehandling ved maligne lymfomer er så stor at det veier tyngre enn disse alvorlige senkomplikasjonene

Høydosebehandling med granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF)

En annen metode for å øke cytostatikadosene er å gi pasienten granulocyttkolonistimulerende faktor, som øker mobiliseringen av granulocytter fra beinmargen til perifert blod. Hvis man gir dette stoffet under hver kur, tåler pasientene høyere doser uten at de får en alvorlig granulocytopeni etter kuren. Ut fra nadirverdiene (laveste tall for granulocytter og trombocytter) etter siste kur kan dosene eventuelt økes i neste kur, slik at pasienten i hver kur får så høye doser som beinmargen tåler. Denne behandlingen forutsetter at pasienten får mange kurer, og totaldosen kan bli meget stor. I en studie (35) fikk 60 pasienter totaldose av ifosfamid $140\,000\text{ mg/m}^2$ og etoposid $5\,000\text{ mg/m}^2$. Innen to år hadde fem pasienter (8 %) fått akutt myelogen leukemi. I en annen studie fra Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (36) fikk 86 unge pasienter høydosebehandling med totaldose cyklofosfamid $16\,800\text{ mg/m}^2$, doksorubicin 300 mg/m^2 , ifosfamid $7\,000\text{ mg/m}^2$ og etoposid $1\,500\text{ mg/m}^2$. Etter 40 måneder hadde 8 % fått akutt myelogen leukemi. Etter behandling med konvensjonelle doser av de samme medikamentene til 257 pasienter hadde mindre enn 1 % fått akutt myelogen leukemi.

Den skandinaviske brystkreftstudien (37) startet i 1994 med adjuvant høydosebehandling til 525 brystkreftpasienter med dårlig prognose. Pasientene ble randomisert til to former for høydosebehandling. I arm A fikk pasientene ni FEC-kurer med støtte av profylaktisk granulocyttkolonistimulerende faktor (filgrastim) under hver kur og eskalerte doser i seks dosetrinn basert på nadirverdier av granulocytter og trombocytter. Pasientene fikk under hver kur fluorouracil $300 - 600\text{ mg/m}^2$, epirubicin $38 - 120\text{ mg/m}^2$ og cyklofosfamid $450 - 1\,800\text{ mg/m}^2$. Etter gjennomsnittlig observasjonstid på 20 måneder hadde sju pasienter i arm A utviklet akutt myelogen leukemi/myelodysplastisk syndrom. Inntak til denne behandlingen ble stoppet etter at 251 pasienter var inkludert i arm A.

I arm B fikk 274 pasienter tre kurer med de samme medikamenter som i arm A og høydose cyklofosfamid, tiotepa og karboplatin med stamcellestøtte. Totaldosen var epirubicin 180 mg/m^2 og cyklofosfamid $8\,400\text{ mg/m}^2$. I denne armen hadde ingen pasienter fått myelodysplastisk syndrom eller akutt myelogen leukemi etter midlere observasjonstid 20 måneder.

Hva er årsaken til denne store forskjellen i hyppighet av myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi i de to behandlingsarmene? Den viktigste forskjellen mellom de to regimene er den store totaldosen av antrasyklinet epirubicin i arm A. Det var mindre forskjell i totaldosen av cyklofosfamid mellom de to regimer, selv om også denne var høyere i arm A. Det er sannsynlig at den høye totaldosen epirubicin sammen med en høyere totaldose cyklofosfamid er årsaken til forskjell i opptreden av myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi. En kanadisk gruppe (38) viste økt hyppighet av sekundære leukemier i relasjon til økte antrasyklindoser etter ekvivalente cyklofosfamid-doser i to behandlingsarmer. Den korte latenstiden fra behandling til diagnosen av myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi taler for at epirubicin er den viktigste årsaksfaktoren til leukemiutvikling i arm A. Det er ikke sikre holdepunkter for at granulocyttkolonistimulerende faktor kan føre til sekundær leukemiutvikling.

LITTERATUR

1. Chabner BA. Second neoplasm – a complication of cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1977; 297: 213 – 5.
2. Abrahamsen JF, Andersen A, Hannisdal E, Nome O, Abrahamsen AF, Kvaløy S et al. Second malignancies after treatment of Hodgkin's disease: the influence of treatment, follow-up time, and age. *J Clin Oncol* 1993; 11: 255 – 61.
3. Henry-Amar M. Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's Disease. *Ann Oncol* 1992; 3: 117 – 28.
4. Leukemia after cytotoxic chemotherapy – a pyrrhic victory? *N Engl J Med* 1983; 309: 1118 – 9.
5. Kaldor JM, Day NE, Band P, Choi NW, Clarke EA, Coleman MP et al. Second malignancies following testicular cancer, ovarian cancer and Hodgkin's disease: an international collaborative study among cancer registries. *Int J Cancer* 1987; 39: 571 – 85.
6. Haas JF, Kittelmann B, Mehnert WH, Staneczek W, Møhner M, Kaldor JM et al. Risk of leukaemia in ovarian tumor and breast cancer patients following treatment by cyclophosphamide. *Br J Cancer* 1987; 55: 213 – 8.
7. Pedersen-Bjergaard J, Philip B. Therapy-related malignancies: a review. *Eur J Haemat* 1989; 42: 39 – 47.
8. Fosså SD, Langmark F, Aass N, Andersen A, Lothe R, Børresen AL. Second non-germ cell malignancies after radiotherapy of testicular cancer with or without chemotherapy. *Br J Cancer* 1990; 61: 639 – 43.
9. Kaldor J. Second cancer following chemotherapy and radiotherapy. An epidemiological perspective. *Acta Oncologica* 1990; 29: 647 – 55.
10. Neugut AI, Robinson E, Nieves J. Poor survival of treatment-related acute non-lymphocytic leukemia. *JAMA* 1990; 264: 1006 – 8.
11. Darrington BL, Vose JM, Anderson JR, Bierman PJ, Bishop MR, Chan WC et al. Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2527 – 34.
12. Cripe LD. Adult acute leukemia. *Curr Probl Cancer* 1997; 21: 4 – 64.
13. Levine EG, Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drugs, radiation and environmental exposure. *Semin Oncol* 1992; 19: 47 – 84.
14. de Witte T, Suci S, Peetermans M. Intensive chemotherapy for poor prognosis myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia following myelodysplastic syndrome of more than 6 months duration. A pilot study by the Leukemia

Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment in Cancer (EORTC-LCG). *Leukemia* 1995; 9: 1805 – 11.

15. Anderson JE, Gooley TA, Schoch G, Anasetti C, Bensinger WI, Clift RA et al. Stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia: evaluation of transplantation as initial therapy or following induction chemotherapy. *Blood* 1997; 89: 2578 – 85.
16. Sandler ES, Friedman DJ, Mustafa T. Treatment of children with epipodophyllotoxin-induced myeloid leukemia. *Cancer* 1997; 79: 1049 – 54.
17. Friedberg JW, Neuberger D, Stone RM, Alyea E, Jallow H, LaCaske A et al. Outcome in patients with myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3128 – 35.
18. Preisler HD. The treatment of the myelodysplastic syndromes. *Cancer* 1999; 86: 1893 – 9.
19. Kyle RA, Pierre RV, Bayrd ED. Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukemia: report of four cases possibly related to melphalan. *N Engl J Med* 1970; 283: 1121 – 5.
20. Kyle RA. Second malignancies associated with chemotherapy. I: Perry MC, Yarbro JW, red. *Toxicity of chemotherapy*. New York: Grune & Stratton, 1984: 479 – 506.
21. Sandoval C, Pui C-H, Bowman LC, Heaton D, Hurwitz CA, Raimondi SC et al. Secondary acute myeloid leukemia in children previously treated with alkylating agents, intercalating topoisomerase II inhibitors, and irradiation. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1039 – 45.
22. Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M, Roulston D, Philip P. Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia. *Blood* 1995; 86: 3542 – 52.
23. Pedersen-Bjergaard J. Long-term complications of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1534 – 6.
24. Hoffman L, Møller P, Pedersen-Bjergaard J, Waage A, Pedersen M, Hirsch FR. Therapy-related acute promyelocytic leukemia with t(15;17) (q22,q12) following chemotherapy with drugs targeting DNA topoisomerase II. A report of two cases and a review of the literature. *Ann Oncol* 1995; 6: 781 – 8.
25. Smith MA, Rubinstein L, Anderson JR, Arthur D, Catalano PJ, Freidlin B et al. Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. *J Clin Oncol* 1999; 17: 569 – 77.
26. Mach-Pascual S, Legare RD, Lu D, Kroon M, Neuberger D, Tantravahi R et al. Predictive value of clonality assays in patients with non-Hodgkin's lymphoma undergoing autologous bone marrow transplant: a single institution study. *Blood* 1998; 91: 4496 – 503.

27. Traweek ST, Slovak ML, Nademance AP, Brynes RK, Niland JC, Forman SJ. Clonal karyotypic hematopoietic cell abnormalities occurring after autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994; 84: 957 – 63.
28. Stone RM, Neuberg D, Soiffer R, Takvarian T, Whelan M, Rabinawe SN et al. Myelodysplastic syndrome as a late complication following autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2535 – 42
29. Stone RM. Myelodysplastic syndrome after autologous transplantation for lymphoma: the price of progress? *Blood* 1994; 83: 3437 – 40.
30. Darrington DI, Vose JM, Anderson JR, Bierman PJ, Bishop MR, Chan WC et al. Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2527 – 34.
31. Krishnan A, Bhatia S, Bhatia R, Slovak ML, Arber D, Niland J et al. Risk factors for development of therapy-related leukemia (t-myelodysplastic syndrome/t-acute myelogenous leukemia) following autologous transplantation (ABMT) for lymphoma. *Blood* 1999; 94 (suppl 1): 493.
32. Califaretti N, Al-Homaidhi A, Panzarelli T, Keating A, Crump M, Secondary myelodysplasia (myelodysplastisk syndrom) and acute myeloid leukemia (akutt myelogen leukemi) after autologous blood or stem cell transplantation (ABMT) for Hodgkin's disease (HD) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Blood* 1999; 94 (suppl 1): 344.
33. Rohatiner A. Myelodysplasia and acute myelogenous leukemia after myeloablative therapy with autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2521 – 3.
34. Laughlin MJ, McGaughey DS, Crews JR, Chao NJ, Rizzieri D, Ross M et al. Secondary myelodysplasia and acute leukemia in breast cancer patients after autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1008 – 12.
35. Miser J, Krailo M, Smith M. Secondary leukemia (SL) or myelodysplastic syndrome (myelodysplastisk syndrom) following therapy for Ewing's sarcoma (ES). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 508.
36. Kushner BH, Heller G, Cheung NV, Vollner N, Kramer K, Bajorin D et al. High risk of leukemia after short-time dose-intensive chemotherapy in young patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 1989; 16: 3016 – 20.
37. The Scandinavian Breast Cancer Study Group 9401. Results from a randomized adjuvant breast cancer study with high dose chemotherapy with CTCb supported autologous bone marrow stem cells versus dose escalated and tailored FEC therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 2a.
38. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil

chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2651 – 8.

Publisert: 10. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 11. juli 2026.