



# Kronisk Myeloisk Leukemi



# Innehåll



## **Förord 3**

## **Inledning 4**

### **1 Kronisk myeloisk leukemi 5**

- Vad är kronisk myeloisk leukemi? 5
- Vilka är orsakerna? 5
- Vilka drabbas? 5

### **2 Diagnos 7**

- Vilka symptom har KML patienterna? 7
- Hur ställs diagnosen? 7

### **3 Behandling 10**

- Behandlingsmål 10
- Förbehandling 11
- Tyrosinkinashämmare 11
- Behandlingskontroller 12
- Graviditet och manlig fertilitet 14
- Stamcellstransplantation 14

### **4 Framtid och forskning 10**



# Förord



Cirka 2 500 svenskar insjuknar varje år i Sverige i någon form av blod- eller blodcancersjukdom, ordet blodcancer används ofta som ett samlingsnamn för ett flertal olika cancersjukdomar i blod, benmärg eller körtlar. Vi representerar ett 15-tal diagnoser, sjukdomarnas symptom kan skilja sig åt, de kan behandlas på flera olika sätt och kan dessutom ha varierande prognos. I Sverige insjuknar också ett hundratal barn och ungdomar varje år med någon av dessa diagnoser. För den som drabbas är en svår sjukdom är behovet av information stort och den ska i huvudsak ges av behandlande läkare. Som ett komplement ger Blodcancerförbundet ut en serie skrifter med grundläggande fakta om de olika blodsjukdomarna. Texterna är skrivna av några av landets främsta specialister inom respektive sjukdom. Vi tackar alla som lagt ned tid och arbete på att ta fram uppdaterade skrifter.

Skrifterna finns även som nedladdningsbara filer på vår hemsida. Bli gärna medlem i Blodcancerförbundet. Tillsammans är vi starka!

*Varma hälsningar*

*Blodcancerförbundet  
Sundbyberg 2010*

# Inledning



Denna skrift är tänkt att ge en basal information om sjukdomen kronisk myeloisk leukemi (KML). Det ska poängteras att KML är en sjukdom där symtom och förlopp kan skilja sig mycket mellan olika individer. Alla aspekter på KML kan inte täckas i en skriftlig information, som därför inte heller kan ge svar på alla frågor. Det är alltid den behandlande läkarens information som är den väsentligaste, men vi hoppas att denna broschyr skall kunna vara ett viktigt komplement.

Informationen är framtagen i augusti 2010 av en arbetsgrupp med specialister i hematologi tillsatt av den svenska diagnosgruppen för KML. Ulla Olsson-Strömberg (Uppsala) och Lotta Ohm (Stockholm) har skrivit texten som sedan granskats av Bengt Simonsson (Uppsala), Leif Stenke (Stockholm) och Johan Richter (Lund).

# *Kronisk myeloisk leukemi*

Vad är Kronisk myeloisk leukemi (KML)?

## **Bakgrund**

Hos en frisk människa bildar kroppens "blodfabrik", benmärgen, varje dag flera hundra miljarder nya blodkroppar. De tre vanligaste celltyperna i blodet är: a) röda blodkroppar (erythrocyter), som med hjälp av ämnet hemoglobin svarar för transport av syre ut till kroppens alla vävnader, b) vita blodkroppar (leukocyter), som är aktiva deltagare i kroppens försvar mot mikroorganismer och infektioner samt c) blodplättar (trombocyter) som kan klumpa ihop sig och därmed stilla blödningar. Samtliga blodkroppar har sitt ursprung i benmärgens s k blodstamceller, som kan göra kopior av sig själva och även vidareutvecklas, mogna ut, till fungerande vita och röda blodkroppar samt blodplättar.

Sjukdomsbegreppet leukemi, (som ordagrant betyder vitt blod) innefattar olika former av cancerförändringar i blod och benmärg. Det finns både akuta former, såsom akut myeloisk och akut lymfatisk leukemi, och kroniska former, såsom kronisk myeloisk leukemi (KML).

Hos patienter med KML har det uppstått en förvärvad (dvs ej medfödd) specifik förändring av arvsmassan i vissa blodstamceller. Hos den enskilda patienten är det vanligen omöjligt att kunna förklara varför. Förändringen gör att dessa sjuka, "KML-celler" lever längre och förökar sig snabbare än vanliga stamceller, vilket med tiden gör att antalet vita blodkroppar ökar mycket kraftigt – en "leukemi-bild" kan då ses i blod och benmärg. De extra vita blodkroppar som bildas tycks dock kunna fungera relativt normalt, varför risken för infektioner sällan är ökad (se nedan).

I kroppens celler finns arvsmassan (DNA), som är lagrad i form av gener på 23 par kromosomer. Varje gång en ny cell bildas sker det genom en kopiering av cellens DNA.



## *Om sjukdomen lämnas obehandlad*

**riskerar den dock att övergå till ett mer omoget stadium, blastfas eller blastkris, vilket mer liknar akut leukemi och då risken för allvarliga infektioner och blödningar är tydligt ökad.**

Den förvärvade förändringen i arvsmassan/kromosomerna hos KML-stamcellerna, och dess avkomlingar, utgörs av en s k translokation, där delar av den s k ABL-genen från kromosom nr 9 förts över och kopplats till delar av den s k BCR-genen på kromosom nr 22.

Detta resulterar i den sk hybridgenen BCR-ABL, som i sin tur ger upphov till ett nytt äggviteämne med samma namn. Detta äggviteämne är biologiskt aktivt (ett s k tyrosinkinase) och fungerar som en tillväxt- och överlevnadssignal för leukemicellerna, och driver därför på KML-sjukdomen.

Denna, för KML specifika kromosomförändring kan upptäckas via en s k cytogenetisk analys av benmärgsceller (där det speciella utseendet på den 22:a kromosomen ofta benämns som "Philadelphia-kromosomen") eller via molekylärgenetisk analys av blod- eller benmärgsceller med hjälp av s k PCR- eller FISH-teknik (se nedan).

Vid diagnos av KML ses vanligen en typisk blodbild med kraftigt förhöjt antal vita blodkroppar av varierande mognadsgrad och ibland även förhöjt antal blodplättar. Antalet röda blodkroppar är oftast lägre än hos friska individer.

KML-sjukdomen delas in i tre kliniska faser: De flesta patienter diagnostiseras i kronisk fas, då patientens besvär och symptom oftast är ringa (vg se nedan). Om sjukdomen lämnas obehandlad riskerar den dock att övergå till ett mer omoget stadium, blastfas eller blastkris, vilket mer liknar akut leukemi och då risken för allvarliga infektioner och blödningar är tydligt ökad. Mellan kronisk fas och blastfas/blastkris kan man ibland notera ett övergångsstadium, accelererad fas.

### **Vilka är orsakerna till KML?**

Orsakerna till varför en individ får KML är inte klartlagda. Personer som exponerats för mycket höga doser av joniserande strålning, som till exempel de överlevande efter atombomberna över Hiroshima och Nagasaki, visade sig ha en något större benägenhet att flera år senare utveckla KML. Att andra ämnen i miljön, som till exempel olika kemikalier, skulle vara orsak till KML är ännu inte fastställt. KML är inte en ärftlig sjukdom och det är inte heller en smittsam sjukdom.

### **Vilka drabbas av KML?**

KML är en ovanlig form av leukemi. Antalet nya fall av KML i Sverige är 80-100 per år. Sjukdomen är något vanligare hos män än hos kvinnor. Hälften av de nydiagnostiserade är yngre än 58 år och hälften äldre. Sjukdomen förekommer även hos barn, men det är mycket ovanligt.

# 2

## Diagnos

### **Vilka symptom har KML patienten?**

Patienter med KML kan ha varierande symptom. En tredjedel av patienterna har inga symptom vid diagnos och då upptäckts sjukdomen slumpmässigt när patienten söker läkare för andra besvär eller i samband med hälsokontroll. Man noterar då onormala blodvärden, i allmänhet förhöjt antal vita blodkroppar samt ofta lågt antal röda blodkroppar (anemi).

En del patienter uppvisar symptom såsom trötthet, svettningar, viktning, yrsel, synpåverkan och feber. Inte sällan kan patienten känna av en tyngdkänsla och svullnad till vänster i buken på grund av en förstörd mjälte.

### **Hur ställs diagnosen?**

*KML diagnosen ställs genom:*

1. Mikroskopisk undersökning av blod och benmärgsprov. I blodet finner man vanligtvis ett kraftigt ökat antal vita blodkroppar. Oftast finns i blodet även förstadier till mogna vita blodkroppar, som normalt hör hemma i benmärgen. Viss blodbrist (dvs minskad hemoglobinkoncentration) och måttlig ökning av antalet trombocyter är också vanligt förekommande. I benmärgen ser man typiskt en kraftig ökning av antalet vita blodkroppar och dess förstadier.
2. Påvisande av Philadelphia-kromosomen eller BCR-ABL fusionen i celler från blod eller benmärg. Dessa analyser utförs med hjälp av sk cytogenetisk teknik respektive FISH- eller PCR-teknik.

# 3

## Behandling

Läkare i Sverige som behandlar patienter med KML-sjukdomen har utarbetat nationella riktlinjer för behandling av KML som följer internationell praxis .

### **Behandlingsmål**

Flertalet patienter diagnostiseras i sjukdomens relativt lindriga kroniska fas. Behandlingens första mål är att förhindra övergång till den betydligt allvarigare blastfasen. Via medicinsk behandling som kraftigt minskar antalet leukemiceller kan risken för övergång till blastfas påtagligt minskas. Som delmål i denna process eftersträvas:

- 1 Normaliserade blodvärden
- 2 Normaliserad kromosomanalys, dvs att Philadelphia-kromosomen ej kan detekteras i benmärgen
- 3 Låga eller odetekterbara nivåer av BCR/ABL vid PCR-analys av perifert blod.

### **Förbehandling**

För de patienter som vid diagnos har ett extremt högt antal vita blodkroppar i kombination med t ex synpåverkan eller yrsel krävs ibland en förbehandling före start av tyrosinkinashämmar-behandling. Leukaferes kan då utföras, vilket innebär att man via en dialysliknande metod filtrerar bort en del av de många vita blodkropparna från blodbanan. Man kan också behandla med Hydroxyurea®, ett mildt "cellgift" i tablettform, som sänker antalet vita blodkroppar.

### **Tyrosinkinashämmare**

Det har skett revolutionerande behandlingsframsteg sedan så kallade tyrosinkinashämmare introducerades för ca 10 år sedan. Dessa är proteinhämmare och inte ett cellgift. Tyrosinkinashämmare blockerar Bcr-Abl proteinet, som ger cellen dess cancertegenskaper (se ovan). För flertalet



### **Vilka biverkningar kan behandlingen ge?**

Biverkningar av tyrosinkinashämmare är vanligen lindriga till måttliga och ofta övergående. Vanligast förekommande är hudutslag, illamående, diarré, muskelkramp, trötthet, vätskeansamlingar och skelettsmärter. Ibland uppstår en hämning av benmärgen som leder till låga blodvärden. Man kan då ge preparat som stimulerar bildningen av vita blodkroppar (G-CSF) och/eller röda blodkroppar (erytropoetin).

### **Behandlingskontroller**

*Behandlingssvar mäts med hjälp av följande metoder:*

"Vanliga blodprover" som mäter antalet röda och vita blodkroppar samt blodplättar

- 1) Kromosomanalys av benmärg, som mäter andelen KML-celler (med s k Philadelphia-kromosom).
- 2) PCR-analys, som ger ett känsligt, kvantitativt mått på kvarvarande leukemisjukdom (uttrycket av fusionsgenen BCR-ABL analyseras) i blodet.

### **Graviditet samt manlig fertilitet**

För kvinnor gäller att samtliga tyrosinkinashämmare kan vara skadliga för foster och därför inte bör ges under graviditet. Man måste därför diskutera med sin behandlande läkare om man planerar en graviditet. Det finns då andra alternativ. Man bör heller inte amma då man behandlas med tyrosinkinashämmare, eftersom läkemedlet passerar över i bröstmjölken.

Vad gäller män finns det idag inte någon säkerställd risk för fostret om fadern behandlas med Glivec under konceptionstillfället. Det innebär att män som kontinuerligt behandlas med Glivec och vill bli fäder kan fortsätta sin behandling utan avbrott. För Sprycel och Tassigna saknas ännu mer tillförlitlig information, varför graviditet skall undvikas. I vissa fall kan det vara lämpligt att samla in och frysa spermier före behandlingsstart.

### **Stamcellstransplantation**

Allogen stamcellstransplantation (donation av blodstamceller från en frisk person till patienten, i kombination med högdosbehandling) kan bli aktuell för ett fåtal KML-patienter. Detta gäller främst patienter som diagnostiseras i, eller trots behandling utvecklar övergång till s k blastfas/blastkris (se ovan). På 1990-talet, innan tyrosinkinashämmarna introducerades var stamcellstransplantation ett vanligare behandlingsalternativ för främst yngre patienter. För att kunna genomföra en stamcellstransplantation måste en donator/givare med liknande vävnadstyp som patienten hittas, ofta inom patientens syskonskara eller via internationella register för obeläskade donatorer.

# 4

## *Framtid och forskning*

Framtidsutsikterna är mycket goda för de flesta patienterna med KML. De flesta patienter med KML lever ett helt normalt liv.

I Sverige finns en grupp (Svenska KML-gruppen) i vilken läkare från hela landet ingår. En viktig uppgift för denna grupp är att arbeta med rekommendationer för behandling av sjukdomen. Eftersom relativt få patienter insjuknar i Sverige varje år så är det angeläget att samarbeta även med grupper i andra länder. Vi har därför aktiva kontakter med hematologer i Danmark, Norge och Finland (Nordiska KML-gruppen) framförallt när det gäller att bedriva kliniska prövningar av nya läkemedel.

Vi deltar även i ett europeiskt samarbete inom nätverket European LeukemiaNet.

Trots att det gjorts betydande framsteg inom detta område de senaste 10 åren finns det fortfarande många obesvarade frågor.

Det pågår mycket forskning om KML i Sverige, och i resten av världen. Forskningen handlar om själva sjukdomen och utprövning av nya läkemedel och läkemedelskombinationer. Mycket av forskningen sker i form av olika kliniska studier, där man försöker utvärdera om behandlingen med nya läkemedel eller kombinationer ytterligare kan förbättra behandlingsresultaten. Det förekommer därför att läkaren frågar patienten om deltagande i en klinisk studie. Den intensiva forskningen och utvecklingen innebär också att behandlingsrekommendationerna vid KML kan ändra sig med kort varsel. Delar av innehållet i t ex denna skrift kan därför komma att bli mindre aktuella eller relevanta. Vi vill därför poängtera att det är informationen från den för patienten ansvarige läkaren som är den viktigaste.

### **Blodcancerförbundet**

Blodcancerförbundet bildades 1982 och har som uppgift att stödja dem som drabbats av blodcancer eller annan allvarlig blodsjukdom, deras närstående och personal inom hematologi. I skrivande stund har Blodcancerförbundet cirka 3 500 medlemmar och vi finns i femton lokala föreningar. Vår målsättning är att alla blod- och blodcancersjuka ska erbjudas god vård och rehabilitering.

Blodcancerförbundet har ett centralt kansli i Sundbyberg. I de lokala föreningar runt om i landet där kan medlemmar mötas och få stöd. Föreningarna fungerar även som länk till de lokala sjukhusen. Förbundet är en ideell organisation med statsbidrag. Vi är en av Cancerfondens huvudmän samt medlemmar i Handikappföreningarnas samarbetsorgan, HSO.

### **Hæma**

Blodcancerförbundets medlemstidning, Hæma, utkommer med fyra nummer per år. Tidningen är specialiserad på blodcancersjukdomar. Hæma-redaktionen har hög kunskap om dessa sjukdomar och tillgång till den bästa expertisen inom olika intresseområden. Hæma belyser frågor om behandling, läkemedel och aktuella forskningsrön. Tidningen har förbundets medlemmars intressen i fokus.